

INTERACTION BETWEEN RHODAMINE 6G AND PHOSPHORUS (V) AND ARSENIC (V) HETEROPOLYACIDS OF MOLIBDENUM

F. V. MIRZOYAN and N. P. SARKISSIAN

The zone boundaries of stability and selective formation of Rhodamine 6G with molybdenum-phosphorus and molybdenum-arsenic heteropolyacids have been determined.

Compositions as well as chemical and analytical characteristics of the complex associates have been established. The high sensitive photometric determination methods of P(V) and As(V) ($\epsilon=5,5 \cdot 10^5$ and $8,0 \cdot 10^6$) have been worked out.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бабко А. К., Шкаравский Ю. Ф., Кулик В. И. — ЖАХ, 1966, т. 21, № 2, с. 196.
2. Мирзоян Ф. В., Саркисян Н. П., Тараян В. М. — ЖАХ, 1986, т. 41, № 9, с. 1601.
3. Мирзоян Ф. В., Саркисян Н. П. — Зав. лаб., 1986, т. 52, № 10, с. 14.
4. Авт. свид. 1176242 (СССР)/Мирзоян Ф. В., Саркисян Н. П., Тараян В. М. — Бюлл. изобр., 1985, № 32.
5. Авт. свид. 1208510, (СССР)/Мирзоян Ф. В., Тараян В. М., Саркисян Н. П., Петросян А. А. — Бюлл. изобр., 1986, № 4.
6. Мирзоян Ф. В., Тараян В. М., Карапетян Э. А. — Арм. хим. ж., 1977, т. 30, № 1, с. 25; 1978, т. 31, № 2—3, с. 152; 1980, т. 33, № 5, с. 362; ЖНХ, 1978, т. 23, № 11, с. 3026.
7. Карапетян Э. А., Мирзоян Ф. В., Тараян В. М., Мушегян Л. Г. — Арм. хим. ж., 1980, т. 33, № 3, с. 206.
8. Мирзоян Ф. В., Тараян В. М., Петросян А. А. — ЖНХ, 1981, т. 26, № 10, с. 2729.
9. Мирзоян Ф. В., Тарсян В. М., Мушегян Л. Г., Карапетян Э. А. — Арм. хим. ж., 1980, т. 33, № 4, с. 295.

Армянский химический журнал, т. 42, № 2, стр. 99—115 (1989 г.)

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.811+547.818+547.824+547.827

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПИПЕРИДИН-, ТЕТРАГИДРОПИРАН-, ТЕТРАГИДРОТИОПИРАН-4-КАРБОКСАЛЬДЕГИДОВ, КЕТОНОВ, КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Р. А. КУРОЯН

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

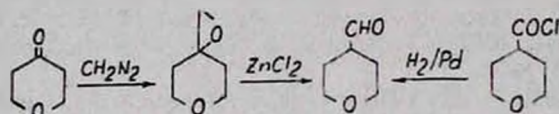
Поступило 26 V 1987

Систематизирован накопленный к настоящему времени материал по методам синтеза пиперидин-, тетрагидропиран-, тетрагидротииопиран-4-карбоксальдегидов, кетонов, кислот и их производных. Отмечены их биологические свойства.

1. Методы синтеза пиперидин-, тетрагидропиран- и тетрагидротиопиран-4-карбоксальдегидов

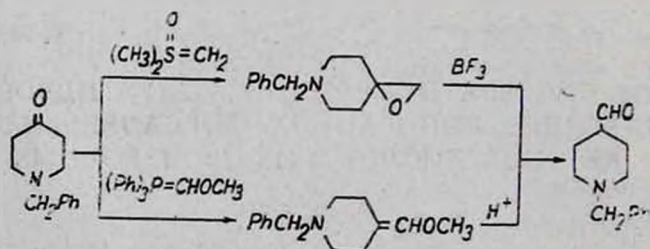
Систематические исследования по синтезу пиперидин-, тетрагидропиран- и тетрагидротиопиран-4-карбоксальдегидов проведены с конца 60-х годов. К этому времени имелись единичные сообщения по данному вопросу. Первая работа, посвященная синтезу тетрагидропиран-4-карбоксальдегида, была проведена Прелогом и Церковниковым [1], которые восстановлением хлорангирида тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты по Розенмунду получили альдегид с низким выходом. По утверждению авторов, этот альдегид неустойчив и быстро превращается в тример.

Ольсен и Бредох [2] взаимодействием тетрагидропиран-4-она с диазометаном получили 1,6-диоксаспиро(2,5)октан, при перегонке которого с хлористым цинком получалась смесь продуктов, содержащая тетрагидропиран-4-карбоксальдегид.



В 1956 г. Овербергером и Катчманом [3] были изучены реакции тетрагидротиопиран-4-она и его сульфона с диазометаном и нитрометаном. Этим путем авторам удалось получить 1-окса-6-тиаспиро(2,5)октан, его сульфон и тиациклогептан-4-он, однако в продуктах реакции ими не был обнаружен тетрагидротиопиран-4-карбоксальдегид.

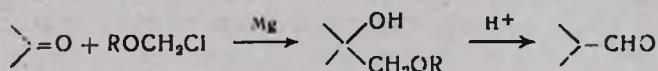
Германс и Вандейл [4] сообщили о синтезе 1-бензилпиперидин-4-карбоксальдегида двумя способами, один из которых основан на взаимодействии 1-бензилпиперидона-4 с метилендиметил оксисульфуром с последующей изомеризацией полученного оксирана в присутствии эфира трехфтористого бора, другой—на реакции с метоксиметилтрифенилфосфораном с последующим гидролизом неперделного эфира.



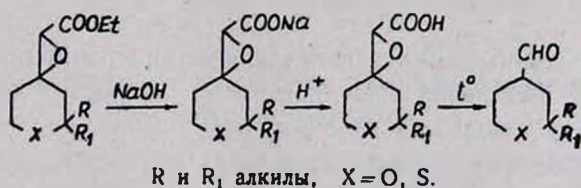
Для гидролиза в более мягких условиях неперделных эфиров, получаемых по реакции Виттига, Шлуде [5] разработал метод получения фосфониевых солей, содержащих ацетальную группу. Взаимодействием фосфоранов, полученных из вышеуказанных солей и 2,2,6,6-тетраметилпиперидона-4 и его нитроксильного стабильного радикала, синтезируются как 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-карбальдегид, так и соответствующий 1-оксил.

На основе незамещенных и алкилзамещенных 4-фенилпиперидин-4-цианидов с использованием реакции Стефана [6—12] разработан метод получения 4-фенилпиперидин-4-карбоксальдегидов и изучены биологические свойства как самих альдегидов, так и их некоторых производных. В частности, показано, что 1-метил-4-фенилпиперидин-4-карбоксальдегид обладает антиацетилхолинэстеразными свойствами [10].

В конце 60-х годов были проведены исследования по синтезу пиперидин-, тетрагидропиран- и тетрагидротиопиран-4-карбоксальдегидов [13—16], основанные на сообщении Нормана [17] о том, что карбонильные соединения в присутствии магния конденсируются с α -галогид-эфирами с образованием моноэфиров, превращающихся в альдегиды по схеме:



Проведенные на многочисленных примерах исследования показали, что применение данной реакции к шестичленным гетероциклическим 4-кетонам не обеспечивает препаративности и воспроизводимости получения желаемых альдегидов. Для получения альдегидов в вышеуказанных рядах детально исследованы реакции образования эфиров глицидных (2,3-эпоксипропановых) кислот, их последующий гидролиз и декарбоксилирование [18—20]. Установлено, что как синтез, так и гидролиз глицидных эфиров в ряду пиперидина, тетрагидропирана и тетрагидротиопирана протекает с хорошими выходами. Декарбоксилирование глицидных кислот является основой синтеза альдегидов в ряду тетрагидропирана и тетрагидротиопирана, причем в первом случае декарбоксилирование нужно проводить по методу [20], а во втором—по [21].



Аналогичные опыты, проведенные в ряду глицидных кислот, содержащих пиперидиновое кольцо, не привели к положительным результатам даже в случае N-ацетильного производного [22]. В связи с этим основным методом получения альдегидов в ряду пиперидина является синтез на основе фосфониевых илидов [23, 24].

Следует отметить, что на воздухе тетрагидропиран-4-карбоксальдегиды постепенно окисляются в тетрагидропиран-4-карбоновые кислоты, однако их можно некоторое время хранить без доступа воздуха. Пиперидин-4-карбоксальдегиды—неустойчивые соединения, поэтому их целесообразно использовать сразу после получения.

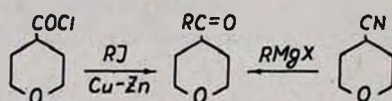
Из известных тетрагидротиопиран-4-карбоксальдегидов, являющихся более устойчивыми соединениями, лишь 2-метилтетрагидротиопиран-4-карбоксальдегид превращается в течение суток в кристаллический тример. Таким образом, устойчивость альдегидов зависит как

от гетероатома данного цикла, так и от алкильных групп, находящихся в гетероцикле.

Изучено пространственное строение как тетрагидропиран-, так и тетрагидротиопиран-4-карбоксальдегидов, содержащих во втором положении один или два алкильных заместителя [22, 25]. Установлено, что если во втором положении тетрагидропиранового или тетрагидротиопиранового цикла находятся два алкильных радикала, то альдегидная группа занимает преимущественно экваториальное положение. Если указанные алкильные группы неодинаковы, то тетрагидропиран- и тетрагидротиопиран-4-карбоксальдегиды получаются в двух диастереомерных формах. В случае 2-монозамещенных тетрагидропиран- и тетрагидротиопиран-4-карбоксальдегидов преимущественной для *транс*-изомера является конформация с аксиальным расположением альдегидной группы. В *цис*-изомере оба заместителя занимают экваториальное положение.

2. Методы синтеза производных пиперидина, тетрагидропирана и тетрагидротиопирана, содержащих в четвертом положении кетонную группу

Вопросы синтеза кетонов в указанных гетероциклических рядах в основном связаны с разработкой методов синтеза соответствующих кислот и нитрилов. Впервые Прелог и др. [26] показали, что действием на хлорангидрид тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты метил- или этилиодидами в присутствии цинк-медной пары получают метил- или этилтетрагидропиран-4-илкетоны.



Однако препаративный метод получения алкил- и арилтетрагидропиран-4-илкетонов был разработан Гензе и др. [27] на основе 4-циантетрагидропирана взаимодействием с реактивом Гриньяра.

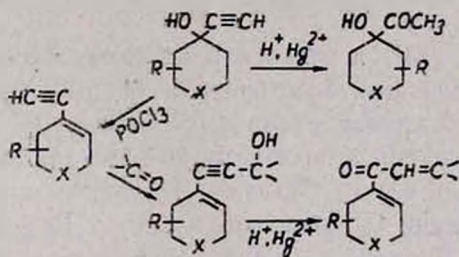
4-Ацетилпиперидин пытались получить Прелог [28] из эфира 1-бензоилпиперидин-4-карбоновой кислоты и этилацетата конденсацией Клайзена с последующими гидролизом и декарбоксилированием β-кетокислоты, однако выход 4-ацетилпиперидина составил лишь 10%. Впоследствии Гроб и Ренк [29] разработали препаративный метод получения 4-ацетил- и 4-бензоилпиперидинов, используя 4-цианпиперидин. Этот метод синтеза кетонов применен к нитрилам тетрагидропиранового и пиперидинового рядов, содержащим фенильную группу в четвертом положении [30, 31].

Спербер и др. [32, 33] разработали другой метод получения кетонов пиперидинового ряда, используя гидрохлорид хлорангидрида пиперидин-4-карбоновой кислоты в реакции Фриделя-Крафтса с бензолом, толуолом, хлорбензолом и др. В патенте [34] описаны аналоги этих кетонов, не замещенные при азоте. Основываясь на вышеуказанных методах синтеза кетонов в пиперидиновом ряду, а также на методе окис-

ления пиперидин-4-карбинолов [35] запатентовано несколько работ по получению 4-кетон^{ов} пиперидинового ряда [36—49]. Исследованы биологические свойства значительной части кетон^{ов} пиперидинового ряда и установлено, что они обладают выраженной анальгетической и антикоагулирующей активностью.

По мере того, как были разработаны методы синтеза 4-кислот и 4-нитрилов тетрагидропиранового и пиперидинового ряд^{ов}, содержащих алкильные заместители в гетероциклических кольцах [25, 50—55], были решены и вопросы синтеза кетон^{ов} этих же ряд^{ов} [51, 54]. Алкилтетрагидропиранил-4-илкетон^ы были синтезированы также декарб-оксигенированием α -алкилзамещенных глицидных кислот [56]. Метод синтеза тетрагидротиопиран-4-карбоновой кислоты, ее нитрила и кетон^{ов} данного ряда разработаны в последние годы [57, 58].

Другие пути синтеза кетон^{ов} основаны на превращениях ацетиленовых и винилацетиленовых производных шестичленных гетероциклических ряд^{ов}. Так, гидратацией как ацетиленовых, так и винилацетиленовых спиртов [59—62], а также их предварительно дегидратированных аналог^{ов} [63—67] разработаны методы синтеза предельных и непредельных кетон^{ов} как в ряду пиперидина, так и тетрагидропирана и тетрагидротиопирана.



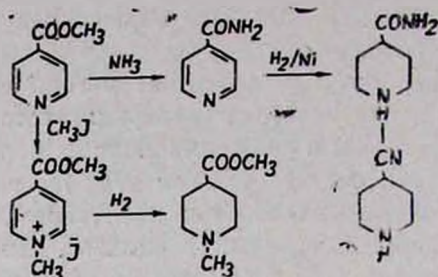
3.1. Методы синтеза пиперидин-4-карбоновой кислоты и ее производных

Одним из основных методов синтеза пиперидина и его производных является восстановление соединений ряда пиридина, которое применимо как к кислотам, так и к их производным. Если первоначально для восстановления пиридиновых соединений применялась реакция с натрием в спирте, то в настоящее время процесс восстановления проводят каталитически.

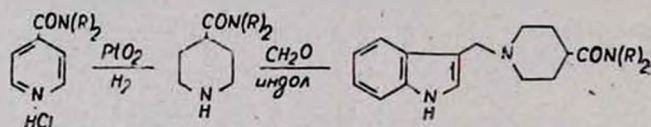
В этой части обзора приведены все те основные методы, которыми выполнено гидрирование пиридин-4-карбоновой кислоты и ее производных до соответствующих пиперидинов. Но поскольку данный вопрос частично освещен в обзоре [68], работы, выполненные до опубликования указанного обзора, нами приводятся по мере необходимости, и в то же время охвачены все работы, опубликованные после него.

Еще Клим^о и Маткаль^ф [69] синтезировали эфир пиперидин-4-карбоновой кислоты восстановлением эфира пиридин-4-карбоновой кислоты натрием в спирте, а Гроб и Ренк [70, 71] сообщили о каталитическом восстановлении того же соединения с 87% выходом с приме-

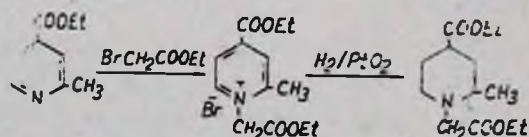
нением никеля Ренея под давлением. Они же указанным способом получили амид, а в дальнейшем и нитрил пиперидин-4-карбоновой кислоты по схеме:



Гидрохлориды замещенных и незамещенных амидов пиридин-4-карбоновой кислоты Свейн и Найгел [72] гидрировали над окисью платины при давлении водорода 3—4 атм. Осуществив синтез ряда амидов пиперидин-4-карбоновой кислоты, на их основе синтезировали 3-индолилметилпроизводные указанных амидов.



Спербер и др. [73], используя в качестве катализаторов никель Ренея или окись платины, восстановили эфиры пиперидин-4-карбоновой кислоты, содержащие в различных положениях алкил-, аминоалкил- и бензильные группы, с выходами 70—88%. В том же году Сэм и др. [74] осуществили синтез 1-бензил-, 1-фенэтил-, а также незамещенных амидов пиперидин-4-карбоновой кислоты. Реакция проведена по следующей схеме. Вначале из эфиров пиридин-4-карбоновой кислоты получают амид, который действием соответствующих галогенпроизводных превращают в четвертичные соли и гидрируют в водной среде под давлением. Полученные амиды проявляют гипотензивные свойства и блокируют парасимпатические нервные передачи. Рубцов и др. [75] из эфира 2-метилпиридин-4-карбоновой кислоты и бромуксусного эфира получили аммониевую соль, гидрирование которой вышеуказанным методом привело к эфиру 2-метил-1-этоксикарбонилметилпиперидин-4-карбоновой кислоты с выходом 83%.

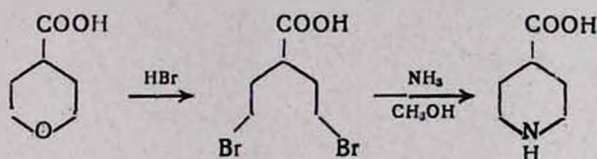


Так как эфир 2,6-диметилпиперидин-4-карбоновой кислоты не образует четвертичной соли с бромуксусным эфиром, Рубцов и др. [76] сначала провели гидрирование гидрохлорида указанного соединения с 80% выходом, после чего алкилировали бромуксусным эфиром этиловый эфир 2,6-диметилпиперидин-4-карбоновой кислоты. В дальнейшем те же авторы [77] получили патент на усовершенствованный способ получения

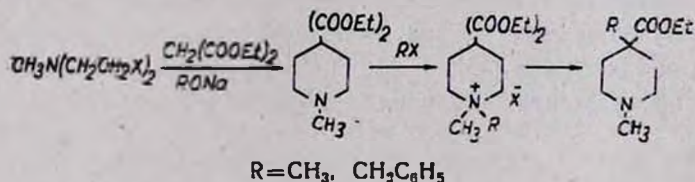
этилового эфира 1-этоксикарбонилметилпиперидин-4-карбоновой кислоты, сущность которого заключается в том, что сначала гидрируют натриевую соль пиридин-4-карбоновой кислоты в присутствии катализатора никеля Ренея под давлением в водной среде в натриевую соль пиперидин-4-карбоновой кислоты, которую этерифицируют и затем алкилируют хлоруксусным эфиром. Надо отметить, что совершенствование данного процесса продолжалось до последних лет [78, 79].

Фрейфельдер [80] в числе других изомерных кислот пиридинового ряда осуществил гидрирование пиридин-4-карбоновой кислоты в водной среде под давлением водорода 2,5 атм в присутствии окиси платины с выходом 81%. В дальнейшем он же [81] осуществил гидрирование пиридин-4-карбоновой кислоты и ее эфира над осажденным на угле радием с выходом 87%, а уже в 1965 г. [82] запатентовал способ получения как пиридин-4-карбоновой, так и 4-уксусной и 4-β-пропионовой кислот на катализаторе родий-окись алюминия с 88—89% выходом. Имеются данные о восстановлении бетаина 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты муравьиной кислотой с 31% выходом [83].

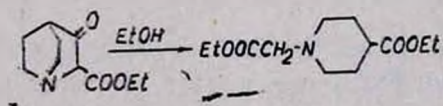
Известны также следующие методы получения пиперидин-4-карбоновой кислоты и ее производных. Прелог и др. [84, 85] разработали метод синтеза пиперидин-4-карбоновой кислоты, исходя из тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты с 35% выходом.



Стенфилд и Догерти [86] разработали метод получения диэфира пиперидин-4,4-дикарбоновой кислоты, который Шмутц [87] алкилировал метил- и бензилгалотенидами в соответствующие четвертичные соли. Термическое расщепление солей приводит к эфирам 4-метил- и 4-бензилзамещенных 1-метилпиперидин-4-карбоновых кислот.



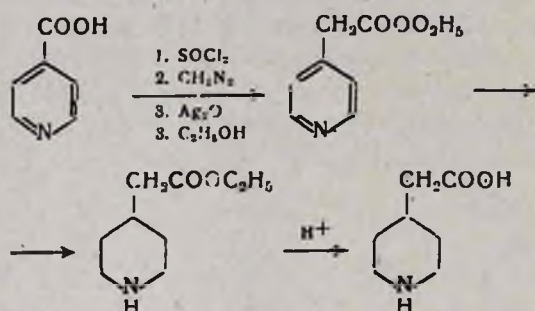
Михлина и др. [88], изучая поведение 2-этоксикарбонил-3-оксихинуclidина по отношению к нуклеофильным реагентам, установили, что он обладает высокой основностью и легко расщепляется по связи $\text{C}_2\text{—C}_3$ с образованием 1-карбэтоксиметилпиперидин-4-карбоновой кислоты при кратковременном нагревании с водой или этилового эфира указанной кислоты при нагревании со спиртом.



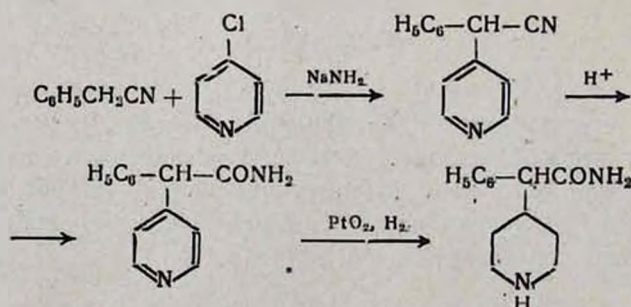
Проведены некоторые работы по синтезу производных пиперидин-4-карбоновой кислоты как за счет карбоксильной, так и аминной групп [89—92]. Получен также аминоэфир 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты [93, 94], обладающий ганглиоблокирующим эффектом, расслабляющий мышцы и проявляющий гипотензивные свойства.

3.2. Методы синтеза пиперидин-4-уксусных кислот и их производных

Методы гидрирования пиридинового цикла с успехом применяются также при получении пиперидин-4-уксусных кислот и их производных [73, 82, 95]. Яхонтов и Рубцов [96], исходя из пиридин-4-карбоновой кислоты реакцией Арндта-Эйстерта, получили эфир пиридин-4-уксусной кислоты, ранее синтезированный по реакции Вильгердта [97], гидрированием его в присутствии платинового катализатора с количественным выходом получен эфир пиперидин-4-уксусной кислоты.



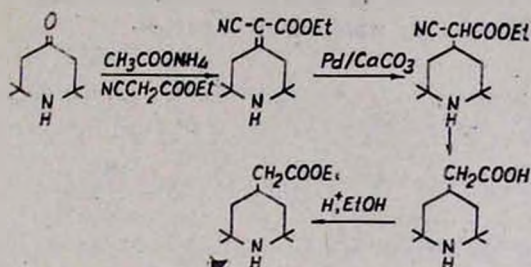
По мнению авторов, такой путь получения пиперидин-4-уксусной кислоты гораздо проще многостадийного синтеза, осуществленного Прелогом и др. [98], исходя из тетрагидро-γ-пирона. Достаточное внимание уделено синтезу 3-замещенных (особенно 3-винилзамещенных) пиперидин-4-уксусных кислот, т. е. мерохинена и его аналогов, т. к. данные соединения наряду с хининовой кислотой являются исходными для синтеза изомеров и аналогов хинных алкалоидов [99—105]. Другой метод получения производных пиперидин-4-уксусных кислот заключается в конденсации γ-хлорпиридина с фенилацетонитрилом с последующим превращением полученного нитрила [106, 107].



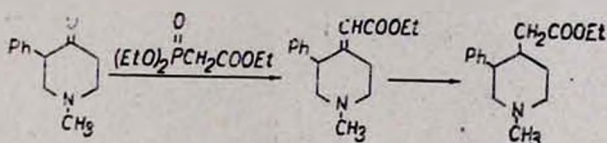
Полученные амиды проявляют противовоспалительные свойства. Эфиры 4-оксипиперидин-4-уксусных кислот получают взаимодействием пи-

периодов-4 с эфирами α -галогензамещенных карбоновых кислот по реакции Реформатского [108—112].

Реакция Кневенегеля с пиперидами-4 и дальнейшее гидрирование полученных непредельных эфиров являются важным методом получения пиперидин-4-уксусных кислот [111, 113—118]. По данному методу Рубцов, Яхонтов и др. [119] осуществили синтез 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-уксусной кислоты, являющейся исходным продуктом для получения нового ганглиоблокирующего препарата темехина.

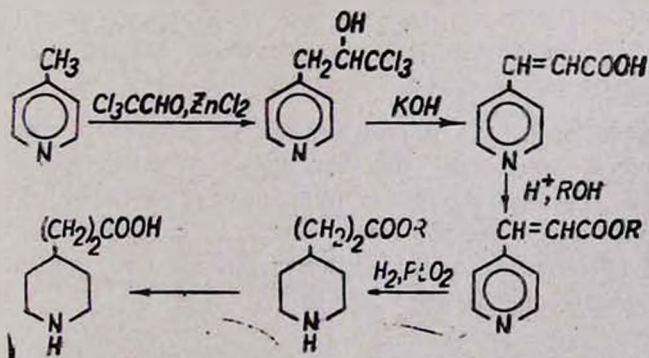


Сообщено также о применении реакции Виттига-Хорнера к 1-метил-3-фенилпиперидону-4. Полученный непредельный эфир гидрирован до эфира 1-метил-3-фенилпиперидин-4-уксусной кислоты [120, 121].



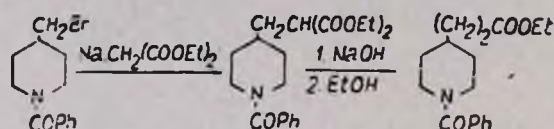
3.3. Методы синтеза β -(γ -пиперидил) пропионовых кислот и их производных

С целью синтеза хинных алкалоидов Рабе и др. [122—125] разработали метод получения β -(γ -пиперидил)пропионовой кислоты и эфира по следующей схеме. Вначале γ -пиколин конденсируют с хлоралем, используя в качестве конденсирующего агента хлористый цинк. Полученный таким образом γ -хлоральпиколин реакцией с едким кали или алкоголятом натрия переводят в β -(γ -пиперидил)акриловую кислоту. Указанные авторы, а в дальнейшем и другие [126—129] разными способами гидрировали β -(γ -пиперидил)акриловую кислоту до β -(γ -пиперидил)пропионовой кислоты, используемой в синтезе хинных алкалоидов.

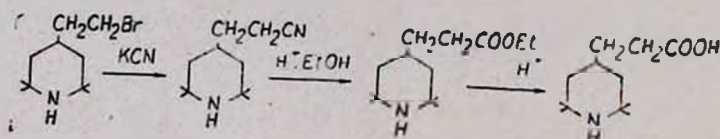


После опубликования известной работы Вудворда и Деринга [130, 131] по синтезу гомомерохинина и превращению его в хинин по схеме Рабе, завершающего тем самым полный синтез хинина, многие исследователи разработали видоизмененные и новые пути синтеза как β -пиперидилпропионовой кислоты, так и соединений, содержащих в третьем положении винильную группу и другие заместители в пиперидиновом цикле [103, 105, 132—144].

Коелш [145—147] разработал метод получения β -(γ -пиперидил)-пропионовой кислоты и ее эфиров с использованием 1-замещенных-4-бромметилпиперидинов в малоновом синтезе.

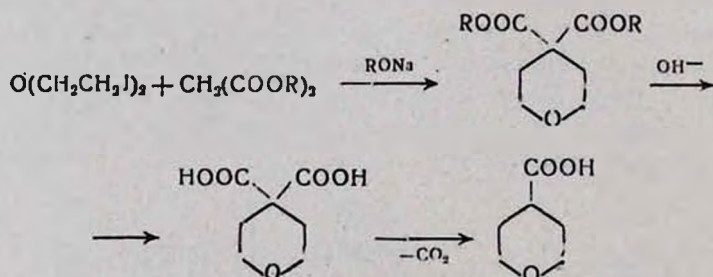


β -(γ -Пиперидил)пропионовая кислота получена Прелогом [148], исходя из тетрагидропиран-4-пропионовой кислоты. С целью синтеза хинуклидина Левкоева и Яхонтов [149] разработали метод получения 2,2,6,6-тетраметил- β -(γ -пиперидил)пропионовой кислоты, исходя из 2,2,6,6-тетраметил-4-(β -бромэтил)пиперидина.



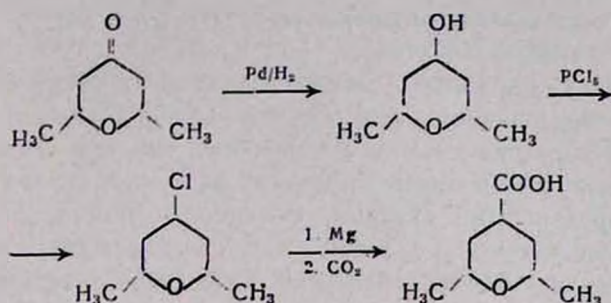
3.4. Методы синтеза тетрагидропиран-, тетрагидротиопиран-4-карбоновых и 4-алканкарбоновых кислот и их производных

Впервые Браун и Колер [150], используя β, β' -дйоддиэтиловый эфир в малоновом синтезе, разработали метод получения тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты по схеме:

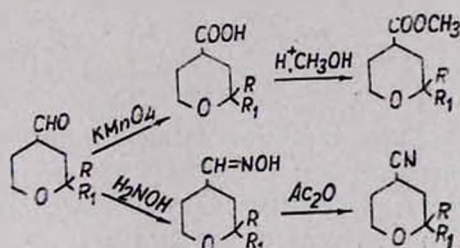


В дальнейшем другие исследователи усовершенствовали вышеуказанный процесс, применив β, β' -дихлордиэтиловый эфир (хлорекс) [151—154]. В указанных работах описаны также некоторые производные тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты, включая 4-циантетрагидропиран, который синтезирован превращением продукта конденсации хлорекса с циануксусным эфиром [151].

2,5-Диметилтетрагидропиран-4-карбоновая кислота была синтезирована Борше и Франком [155] на основе 2,5-диметилтетрагидропиран-4-она.

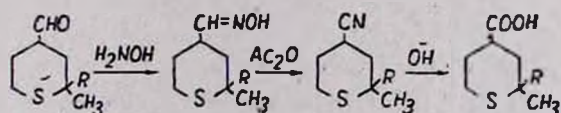


2-Алкил- и 2,2-диалкилзамещенные тетрагидропиран-4-альдегиды легко окисляются с образованием 2-алкил- и 2,2-диалкилтетрагидропиран-4-карбоновых кислот [22, 25, 50]. С использованием тех же альдегидов синтезированы их оксимы, которые дегидратированы ангидридом уксусной кислоты в нитрилы 2-алкил- и 2,2-диалкилтетрагидропиран-4-карбоновых кислот по следующей схеме [25, 50]:



R и R₁ — алк.л.л.

Тетрагидротиопиран-4-карбоновые кислоты синтезированы только гидролизом соответствующих нитрилов, полученных дегидратацией оксимов по схеме [57].

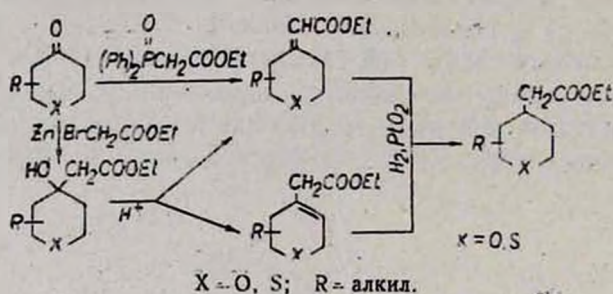


R = CH₃, C₂H₅.

Опубликован патент [156], в котором описаны методы синтеза аминоэфиров 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты, которые, по утверждению авторов, проявляют кардиорегулирующие свойства. В литературе описаны также аминоэфиры 4-фенилтетрагидропиран- и 4-фенилтетрагидротиопиран-4-карбоновых кислот с различными заместителями в ароматическом кольце [157—161]. Эти соединения проявляют противокашлевые, антиаритмические и спазмолитические свойства, причем в некоторых случаях по противокашлевым свойствам они в два раза превосходят кодеин [159].

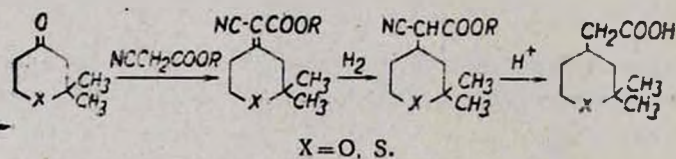
Тетрагидропиранил-4- и тетрагидротиипиранил-4-уксусные кислоты синтезированы несколькими методами. Один из них заключается в применении реакции Реформатского к тетрагидропиран- и тетрагидротиипиран-4-онам, причем реакция с участием тетрагидропиранона осуществляется с применением цинка [162—164], а в случае тетрагидротиипиранона—магния [165, 166].

Полученные оксиэфиры дегидратированы и гидрированы каталитически с образованием эфиров тетрагидропиранил-4- и тетрагидротиипиранил-4-уксусных кислот. Установлено, что при дегидратации β-оксиэфиров получается смесь изомерных эфиров с экзо- и эндоциклическими непредельными связями. Реакцией тетрагидропиран-4-она и тетрагидротиипиран-4-она с диэтиловым эфиром карбэтоксиметилфосфоновой кислоты [164, 166] получены непредельные эфиры с экзоциклической непредельной связью.

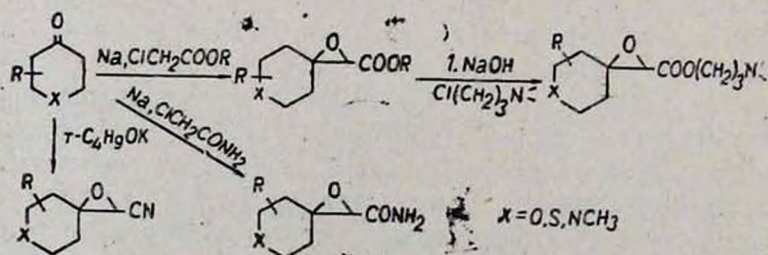


Аминоэфиры уксусных кислот тетрагидропиранового ряда обладают коронарорасширяющей активностью [164].

Уксусные кислоты указанных рядов синтезированы также с применением реакции Кневенагеля по схеме [167]:

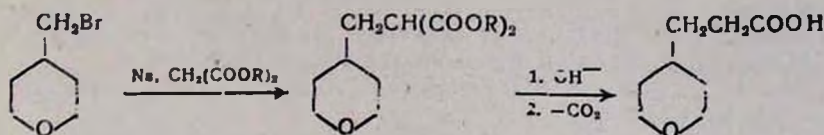


Разработаны методы синтеза глицидных эфиров, их аминоэфиров, амидов и нитрилов тетрагидропиранового, тетрагидротиипиранового и пиперидинового рядов [18, 168—170], причем при получении глицидных нитрилов в качестве конденсирующего средства использован *трет*-бутилат калия.

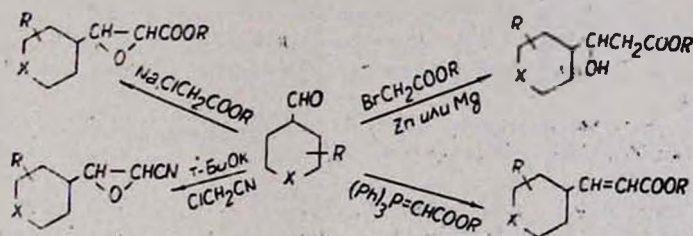


Известны амиды замещенных уксусных кислот тетрагидропиранового ряда, некоторые из которых проявляют противовоспалительное свойство [171].

Метод синтеза β -(γ -тетрагидропиранил)пропионовой кислоты, разработанный Прелогом и др. [148, 172], основан на применении 4-бромметилтетрагидропирана в малоновом синтезе.



Пропионовая кислота тетрагидропиранового ряда получена также из соответствующего этилкарбинола через ацетиленкарбоновую кислоту с последующим гидрированием [173]. Как показано в работах [174—177], эфиры, β -оксифиры пропионовых кислот, глицидоэфиры, глицидонитрилы, эфиры акриловых кислот тетрагидропиранового, тетрагидропиранового, а также β -оксифиры пропионовых и акриловых кислот пиперидинового рядов синтезированы из 4-карбоксальдегидов указанных рядов.



X=O, S, N-CH₃; R=алкил.

Аминоэфиры пропионовых кислот тетрагидропиранового ряда также обладают коронарорасширяющей активностью [174].

ЛИТЕРАТУРА

1. Prelog V., Cerkounikou E. — Coll. Czech. Chem. Commun., 1935, v. 7, p. 430.
2. Olsen S., Bredoch R. — Ber., 1958, v. 91, p. 1589.
3. Overberger C. G., Katchman A. — J. Am. Chem. Soc., 1956, v. 78, p. 1965.
4. Hermans B., Van daele P. — Ind. Chem. Belg., 1967, v. 32 (Spec. No.), p. 64.
5. Schlude H. — Tetrah., 1975, v. 31, p. 89.
6. Chiavarelli S., Marini-Bettolo G. B. — Gazz. Chim. Ital., 1956, v. 86, p. 515.
7. Chiavarelli S., Iorio M. A., Sattimj G. — Gazz. Chim. Ital., 1957, v. 87, p. 427.
8. Chiavarelli S., Iorio M. A., Longo V. G. — Farmaco Ed. Sci., 1964, v. 19, p. 14.
9. Chiavarelli S., Mazzeo P., Pugliese A., Iorio M. A., Russo A. M. — Farmaco Ed. Sci., 1964, v. 19, p. 849.
10. Iorio M. A., Michalek H., Chiavarelli S. — Molec. Pharmacol., 1969, v. 5, p. 580.
11. Iorio M. A., Chiavarelli S. — Tetzah., 1969, v. 25, p. 5235.
12. Вартамян С. А., Багдасарян М. Р., Тосунян А. О., Саядян Ж. Б. — Арм. хим. ж., 1977, т. 30, № 9, с. 723.
13. Вартамян С. А., Норавян А. С., Жамагорцян В. Н. — Арм. хим. ж., 1971, т. 24, № 2, с. 182.

14. Вартамян С. А., Норавян А. С., Аветисян Л. О., Жамагорцян В. Н. — Арм. хим. ж., 1971, т. 24, № 5, с. 425.
15. Вартамян С. А., Норавян А. С., Аветян Л. О., Жамагорцян В. Н., Мкртчян А. П. — Арм. хим. ж., 1971, т. 24, № 6, с. 503.
16. Вартамян С. А., Аветян Л. О., Норавян А. С. — Арм. хим. ж., 1972, т. 25, № 5, с. 431.
17. Normant H., Crisan C. — Bull. Soc. Chim. Fr., 1959, p. 459.
18. Вартамян С. А., Куроян Р. А., Минасян С. А. — Арм. хим. ж., 1972, т. 25, № 2, с. 173.
19. Авт. свид. 550389 (1977), СССР /Куроян Р. А., Минасян С. А., Дангян Ф. В., Арутюнян Н. С., Вартамян С. А. — Бюлл. изобр., 1977, № 10, с. 61.
20. Куроян Р. А., Арутюнян Н. С., Минасян С. А., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1977, т. 30, № 6, с. 516.
21. Куроян Р. А., Вартамян С. А. — В кн. Синтезы гетероциклических соединений, АН АрмССР, Ереван, 1984, с. 24.
22. Куроян Р. А. — Докторская диссертация, Ереван, 1984, с. 54.
23. Куроян Р. А., Паносян А. Г., Куроян Н. А., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1974, т. 27, № 11, с. 945.
24. Авт. свид. 471361 (1975), СССР/Вартамян С. А., Куроян Р. А., Паносян А. Г., Куроян Н. А. — Бюлл. изобр., 1975, № 19, с. 67.
25. Енгоян А. П., Куроян Р. А., Лусарарян К. С. — ХГС, 1979, № 3, с. 311.
26. Prelog V., Cerkounikou E., Heimplach S. — Coll. Czech. Chem. Commun., 1938, v. 10, p. 399.
27. Henze H. R., Makee R. Z. — J. Am. Chem. Soc., 1942, v. 64, p. 1672.
28. Prelog V. — Coll. Czech. Chem. Commun., 1938, v. 10, p. 380.
29. Grob C. A., Renk E. — Helv. Chim. Acta, 1954, v. 37, p. 1672.
30. Burger A., Turuball L. B., Dinwiddie A. — J. Am. Chem. Soc., 1950, v. 72, p. 5512.
31. Kagi H., Miescher K. — Helv. Chim. Acta, 1943, v. 32, p. 2189.
32. Пат. 2739368 (1956), США/Sperber N., Villant F. J., Papa D. — С. А., 1956, v. 50, 155964.
33. Пат. 2739968 (1956), США/Sperber N., Papa D. — С. А., 1956, v. 50, 155941.
34. Пат. 3795677 (1974), США/Carr A. A., Meyer D. R. — Изобр. за рубежом, 1974, № 5, с. 61.
35. Пат. 1341955 (1973), Великобритания /Изобр. за рубежом, 1973, № 23—24, с. 22.
36. Пат. 614688 (1962), Бельгия/C. H. Boehringer Sohn. — С. А., 1963, v. 58, 11334h.
37. Пат. 1316888 (1963), Франция/C. H. Boehringer Sohn. — С. А., 1964, v. 61, 9471d.
38. Пат. 6 0 8 3 8 (1965), Нидерланды/C. H. Boehringer Sohn. — С. А., 1966, v. 64, 709b.
39. Пат. 6612730 (1967), Нидерланды/C. H. Boehringer Sohn. — С. А., 1967, v. 67, 82110f.
40. Пат. 6609028 (1966), Нидерланды/C. H. Boehringer Sohn. — С. А., 1967, v. 67, 90689s.
41. Пат. 1453375 (1966), Франция/C. H. Boehringer Sohn. — С. А., 1967, v. 67, 90694g.
42. Пат. 1346245 (1963), Франция/C. Janssen — С. А., 1964, v. 61, 664f.
43. Пат. 114827 (1969), Великобритания/Boehringer Ingelheim G. M. b. H. — С. А., 1969, v. 71, 38815y.
44. Пат. 1901177 (1969), ФРГ/Kaehlin H., Renner U. — С. А., 1969, v. 71, 101725m.
45. Пат. 1545594 (1973), ФРГ/Merz H., Schroder H. D., Zougbein A., Zelle K. — РЖХ, 1973, 19H309.
46. Пат. 478547 (1974), США/May E. L. — С. А., 1975, v. 82, 97947i.
47. Пат. 3043844 (1962), США/Elpern B. — С. А., 1962, v. 57, 16573i.
48. Пат. 423295 (1974), СССР/Эбнетер А., Русси Э. — Бюлл. изобр. 1974, № 13.
49. Пат. 422147 (1974), СССР/Эбнетер А., Русси Э. — Бюлл. изобр., 1974, № 12.
50. Куроян Р. А., Дангян Ф. В., Арутюнян Н. С., Вартамян С. А., Марашян Э. С. — Арм. хим. ж., 1976, т. 29, № 5, с. 447.

51. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Снхчян Г. М., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1982, т. 35, № 10, с. 658.
52. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Вартамян С. А., Авакимян А. Д., Оганян Ш. Г. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 9, с. 597.
53. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 9, с. 610.
54. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Снхчян Г. М., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 9, с. 614.
55. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1979, т. 32, № 10, с. 801.
56. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Енгоян А. П., Вартамян С. А. — ЖОрХ, 1983, т. 19, № 9, с. 1947.
57. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Вартамян С. А., Партев Д. З. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 9, с. 603.
58. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Снхчян Г. М., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 3, с. 190.
59. Назаров И. Н., Иванова Л. Н. — ЖОХ, 1956, т. 26, № 1, с. 186.
60. Вартамян С. А., Жамагорцян В. Н. — Изв. АН АрмССР, ХН, 1962, т. 15, с. 353.
61. Назаров И. Н., Вартамян С. А. — ЖОХ, 1951, т. 21, № 2, с. 374.
62. Вартамян С. А., Жамагорцян В. Н., Нораян А. С. — Изв. АН АрмССР, ХН, 1964, т. 17, с. 196.
63. Вартамян С. А., Шахбатьян Ш. Л. — Изв. АН Арм. ССР, ХН, 1961, т. 14, с. 577.
64. Вартамян С. А., Шахбатьян Ш. Л. — ЖОХ, 1963, т. 33, № 11, с. 3493.
65. Вартамян С. А., Шахбатьян Ш. Л. — Изв. АН АрмССР, ХН, 1964, т. 17, с. 95.
66. Вартамян С. А., Шахбатьян Ш. Л. — Изв. АН АрмССР, ХН, 1965, т. 18, с. 511.
67. Вартамян С. А., Шахбатьян Ш. Л. — ХГС, 1966, № 3, с. 427.
68. Мошер Г. — Гетероцикл. соед./под ред. Р. Эльдерфильда. М., ИЛ, 1953, т. 1, с. 480.
69. Ciemo G. R., Matcalfe T. P. — J. Chem. Soc., 1937, p. 1523.
70. Grob C. A., Renk E. — Helv. Chim. Acta, 1954, v. 37, p. 1689.
71. Grob C. A., Renk E. — Helv. Chim. Acta, 1954, v. 37, p. 1672.
72. Swain A. P., Neugele S. K. — J. Am. Chem. Soc., v. 79, p. 5250.
73. Sperber N., Scherbock M., Papa D., Kender D. — J. Am. Chem. Soc., 1959, v. 81, p. 704.
74. Sam I., Minor W., Perron Y. G. — J. Am. Chem. Soc., 1959, v. 81, p. 710.
75. Михлина Е. Е., Воробьева В. Я., Рубцов М. В. — ЖОХ, 1963, т. 33, № 11 с. 3852.
76. Рубцов М. В., Михлина Е. Е., Воробьева В. Я., Комарова Н. А. — ЖОХ, 1964, т. 34, № 7, с. 2218.
77. Пат. 1042294 (1966), Великобритания/Rubtsov M. V., Mikhlina E. E., Voroblova V. Ya., Lobenov D. I., Komarova N. A. — С. А., 1967, v. 66, 2482s.
78. Воробьева В. Я., Янина А. Д., Михлина Е. Е., Комарова Н. А. — Хим.-фарм. ж., 1979, т. 13, № 7, с. 86.
79. Яхонтов Л. Н. — ХГС, 1981, № 4, с. 435.
80. Freifelder M. — J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 4046.
81. Freifelder M., Kollinson R. M., Stone G. R. — J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 284.
82. Пат. 3159639 (1964), США/Freifelder M. — С. А., 1965, v. 62, 7732d.
83. Lukes R., Jisba J., Pliml J., Step V. — Coll. Czech. Chem. Commun., 1954, v. 19, p. 949.
84. Hanoesek V., Prelog V. — Coll. Czech. Chem. Commun., 1932, v. 4, p. 259.
85. Prelog V., Hanonsek V. — Coll. Czech. Chem. Commun., 1934, v. 6, p. 225.
86. Stenfield J. A., Daugherty P. M. — J. Am. Chem. Soc., 1959, v. 81, p. 5167.
87. Schmutz J. — Helv. Chim. Acta, 1955, v. 38, p. 1712.
88. Михлина Е. Е., Воробьева В. Я., Лондорева Г. П., Яхонтов Л. Н. — ХГС, 1974, № 8, с. 1125.
89. Пат. 1092476 (1959), ФРГ/Michler R. J., Jacqueo R. G. — С. А., 1962, v. 56, 8723e.
90. Пат. 21596679 (1972), ФРГ/Malen C., Paseand X. — С. А., 1972, v. 77, 88324g.
91. Kametani T., Suzuki T. — J. Chem. Soc. C, 1971, p. 1053.

92. Пат. 6404590 (1964), Нидерланды/*Eprova Ltd.* — С. А., 1965, в. 62, 14635g.
93. *Biel J. H., Sprengeler E. P., Friedman H. L.* — J. Am. Chem. Soc., 1957, в. 79, р. 6184.
94. Пат. 957451 (1964), Великобритания/*Gallimberti P., Geroza V., Melandri M., Kramer M.* — С. А., 1964, в. 61, 4322a.
95. *Fretfelder M.* — J. Org. Chem., 1963, в. 28, р. 602.
96. *Яхонтов Л. Н., Рубцов М. Б.* — ЖОХ, 1957, т. 27, № 1, с. 72
97. *Malan R. L.* — J. Am. Chem. Soc., 1947, в. 69, р. 1797.
98. *Prelog V., Kohlbach D., Cerkounikov E., Rezek A.* — Ann., 1937, в. 532, р. 69.
99. *Uskokovic M., Reese C., Lee H. L., Grethe G., Gattwiller J.* — J. Am. Chem. Soc., 1971, в. 93, р. 5902.
100. *Uskokovic M., Gutzwiller J., Henderson T.* — J. Am. Chem. Soc., 1970, в. 92, р. 203.
101. *Gates M., Sugavanam B., Schreiber W. L.* — J. Am. Chem. Soc., 1970, в. 92, р. 205.
102. *Grathe G., Lee H. L., Mitt T., Uskokovic M. R.* — J. Am. Chem. Soc., 1971, в. 93, р. 5904.
103. Пат. 3833593 (1974), США/*Grethe G., Rodoje M.* — С. А., 1974, в. 81, 152024w.
104. Пат. 1933600 (1970) ФРГ/*Gutzwiller J. A. V., Uskokovic M. K.* — С. А., 1970, в. 72, 90698x.
105. Пат. 3957800 (1976), США/*Grethe G., Uskokovic M. K.* — РЖХ, 1977, 4076.
106. Пат. 589625 (1947), Великобритания/*Soc. pour Ind. Chim.* — С. А., 1948, в. 42, 225f.
107. Пат. 3585204 (1971), США/*Hamilton R. W.* — С. А., 1971, в. 75, 63634J.
108. *Простаков Н. С., Плешкова В. Г.* — ХГС, 1968, № 6, с. 1050.
109. *Простаков Н. С., Плешкова В. Г., Дорогов В. В., Зволинский В. П.* — ХГС, 1970, № 1, с. 60.
110. *Grob C. A., Brenneisen P.* — Helv. Chim. Acta, 1958, в. 41, р. 1184.
111. *Никитская Е. С., Левкоева Е. И., Усовская В. С., Яхонтов Л. Н.* — ХГС, 1971, № 2, с. 230.
112. *Куроян Р. А., Акопян Л. А., Варганян С. А., Дургарян Л. К., Власенко Э. В.* — Арм. хим. ж., 1981, т. 34, № 2, с. 142.
113. *Mc Elvain S. M., Lile R. E.* — J. Am. Chem. Soc., 1950, в. 72, р. 281.
114. *Stork G., Mc Elvain S. M.* — J. Am. Chem. Soc., 1916, в. 68, р. 1033.
115. *Pracetus H.* — Ber., 1909, в. 92, р. 988.
116. *Pracetus H.* — Ber., 1961, в. 93, р. 2897.
117. Пат. 3476759 (1969), США/*Paragatlan V.* — С. А., 1970, в. 72, 43162f.
118. Пат. 3056796 (1962), США/*lucker E., Suess R.* — С. А., 1963, в. 58, 2154b.
119. *Никитская Е. С., Шаронов И. М., Левкоева Е. И., Усовская В. С., Власов А. С., Кукушкина Т. Б., Яхонтов Л. Н., Рубцов М. В.* — Хим.-фарм. ж., 1970, т. 4, № 10, с. 58.
120. Пат. 1926.22 (1969), ФРГ/*Ebnoether A.* — С. А., 1970, в. 72, 66841t.
121. *Sudberg R. J.* — J. Org. Chem., 1969, в. 34, р. 3273.
122. *Rabe P.* — Ber., 1911, в. 44, р. 2088.
123. *Rabe P., Kindlar K.* — Ber., 1918, в. 51, р. 1360.
124. *Rabe P., Kindlar K.* — Ber., 1919, в. 52, р. 1842.
125. *Rabe P., Hüntenberg W., Schultze A., Wolger G.* — Ber., 1931, в. 64, р. 2487.
126. *Rabe P., Schultze A.* — Ber., 1933, в. 66, р. 120.
127. *Rabe P., Hagan G.* — Ber., 1941, в. 74, р. 636.
128. *Prelog V., Selwerth R., Helmbach-Juhasz S., Stern P.* — Ber., 1941, в. 74, р. 637.
129. *Рубцов М. В.* — ЖОХ, 1946, т. 16, № 3, с. 461.
130. *Woodward R. B., Doering W. E.* — J. Am. Chem. Soc., 1944, в. 66, р. 849.
131. *Woodward R. B., Doering W. E.* — J. Am. Chem. Soc., 1945, в. 67, р. 860.
132. *Kleiman M., Weinhouse S.* — J. Org. Chem., 1945, в. 10, р. 562.
133. *Рубцов М. В., Михлина Е. Е.* — ЖОХ, 1955, т. 25, № 10, с. 2303.
134. *Рубцов М. В., Никитская Е. С., Янина А. Д.* — ЖОХ, 1953, т. 23, № 6, с. 963.
135. *Рубцов М. В., Волкова В. А.* — ЖОХ, 1949, т. 19, № 7, с. 1376.

136. Рубцов М. В., Дорохова М. И. — ЖОХ, 1953, т. 23, № 4, с. 706.
137. Рубцов М. В., Михлина Е. Е. — ДАН СССР, 1953, т. 88, с. 1003.
138. Михлина Е. Е., Рубцов М. В. — ЖОХ, 1957, т. 27, № 1, с. 77.
139. Рубцов М. В., Яхонтов Л. Н. — ЖОХ, 1955, т. 25, № 9, с. 1743.
140. Рубцов М. В., Яхонтов Л. Н. — ЖОХ, 1955, т. 25, № 6, с. 1183.
141. Михлина Е. Е., Рубцов М. В. — ЖОХ, 1958, т. 28, № 1, с. 103.
142. Cleto G. R., Popl S. P. — J. Chem. Soc., 1911, p. 1406.
143. Renk E., Grob C. A. — Helv. Chim. Acta, 1941, v. 24, p. 211.
144. Пат. 1938599 (1970). ФРГ/Gutzwiller J. A., Uskokovic R. M. — С. А., 1971, v. 72, 90696v.
145. Koelsch C. F. — J. Am. Chem. Soc., 1943, v. 65, p. 2611.
146. Koelsch C. F. — J. Am. Chem. Soc., 1944, v. 66, p. 1611.
147. Koelsch C. F. — J. Am. Chem. Soc., 1945, v. 67, p. 145.
148. Prelog V., Cerkovnikov E. — Ann., 1937, v. 532, p. 81.
149. Лескова Е. И., Яхонтов Л. Н. — ХГС, 1976, № 7, с. 927.
150. Braun J. V., Köhler Z. — Ber., 1917, v. 50, p. 1617.
151. Gibbs C. S., Johnson J. D. A. — J. Chem. Soc., 1931, p. 221.
152. Harnest G. H., Burger A. — J. Am. Chem. Soc., 1943, v. 65, p. 370.
153. Пат. 241913 (1946), США/Burger A. — С. А., 1946, v. 40, 5455.
154. Blood S. T., Cartwright M. J., Linstead P. — J. Chem. Soc., 1952, p. 2263.
155. Borsche W., Frank R. — Ber., 1926, v. 59, p. 237.
156. Пат. 277476 (1956), США/Jenkins W. W. — С. А., 1957, v. 51, 7430J.
157. Пат. 6411319 (1965), Нидерланды/ИСВ—С. А., 1965, v. 63, 148197.
158. Winburg M. M., Hemmer M. L. — J. Pharmacol. Exp. Ther., 1955, v. 113, p. 402.
159. Пат. 1513113 (1971), ФРГ/Morran H. — С. А., 1970, v. 73, 98789w.
160. Petrov V., Stephanson O., Weld A. M. — J. Pharm. and Pharmacol., 1953, v. 10, p. 40.
161. Wellens D. — Arzneim. Forsch., 1967, v. 17, p. 45.
162. Prelog V. — Ann., 1910, v. 545, p. 229.
163. Куроян Р. А., Акопян Л. А., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1976, т. 28, № 9, с. 726.
164. Куроян Р. А., Акопян Л. А., Вартамян С. А., Марашян Э. С. — Арм. хим. ж., 1981, т. 34, № 1, с. 56.
165. Назаров И. Н., Кузнецова А. И. — ЖОХ, 1952, т. 22, с. 835.
166. Куроян Р. А., Акопян Л. А., Вартамян С. А., Азизян А. С. — Арм. хим. ж., 1981, т. 34, № 6, с. 510.
167. Вартамян С. А., Жамагорцян В. Н., Григорян Л. Г. — Арм. хим. ж., 1966, т. 19, № 8, с. 619.
168. Вартамян С. А., Куроян Р. А., Минасян С. А. — Арм. хим. ж., 1973, т. 26, № 3, с. 255.
169. Вартамян С. А., Минасян С. А., Куроян Р. А. — Арм. хим. ж., 1974, т. 27, № 3, с. 233.
170. Куроян Р. А., Минасян С. А., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1975, т. 28, № 3, с. 209.
171. Куроян Р. А., Акопян Л. А., Вартамян С. А., Акопян Н. А., Подольская Л. П. — Хим.-фарм., 1981, т. 15, № 11, с. 35.
172. Prelog V., Kohlbach D., Cerkovnikov E., Rezek A. — Ann., 1937, v. 532, p. 69.
173. Азербайев И. Н., Курмангазиева Ж. М., Ягудеев Т. А., Хаирова Ф. Х., Сарбаев Т. Г. — Доклады IV Всесоюзной конференции по химии ацетилена, Алма-Ата, 1972, т. 1, с. 326.
174. Куроян Р. А., Арутюнян Н. С., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1979, т. 32, № 10, с. 806.
175. Куроян Р. А., Арутюнян Н. С., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1980, т. 33, № 3, с. 228.
176. Куроян Р. А., Арутюнян Н. С., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1979, т. 32, № 7, с. 546.
177. Куроян Р. А., Арутюнян Н. С., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1979, т. 32, № 7, с. 555.