

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 53, №1-2, 2000 Химический журнал Армении

УДК 547.75.4.816

НОВЫЙ ПУТЬ СИНТЕЗА 2-АМИНО-1-АЦЕТИЛ-5,5-ДИМЕТИЛ-3-
ЦИАН-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОПИРРОЛО(2,3-с)ПИРАНА(ТИОПИРАНА)

Е. Г. ПАРОНИКЯН и А. С. НОРАВЯН

Институт тонкой органической химии им. А.А.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 2 VI 1998

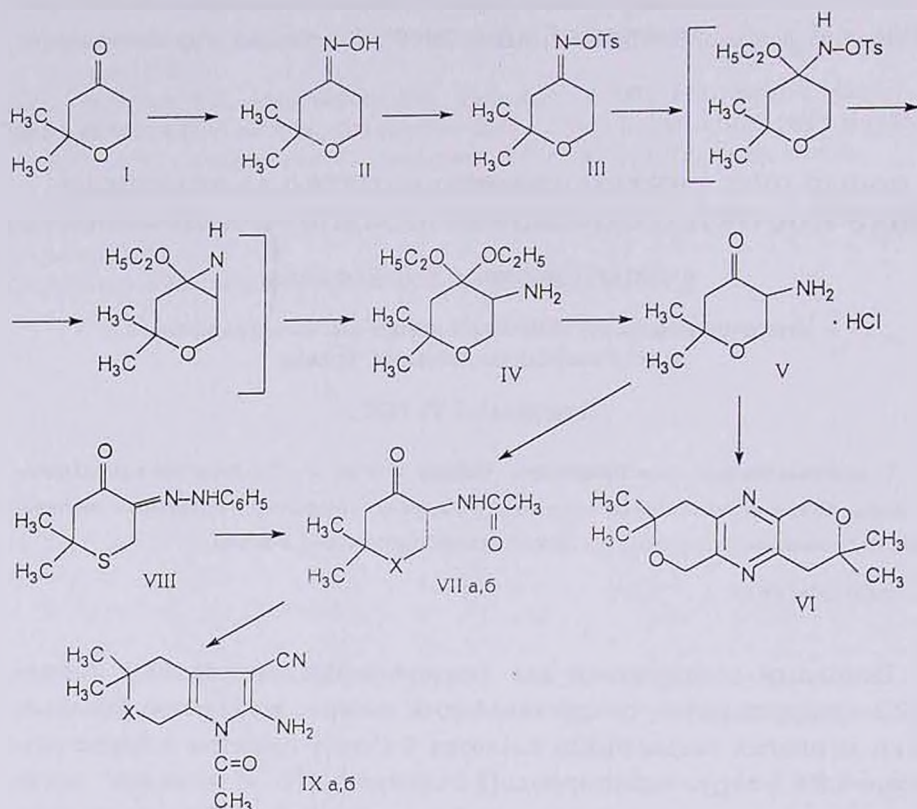
С использованием перегруппировки Небера исходя из 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она получено производное пирроло(2,3-с)пирана. Пирроло(2,3-с)тиопиран синтезирован из 5-монофенилгидразона 2,2-диметилтетрагидропиран-4,5-диона.

Библ. ссылок 4.

Исходным соединением для синтеза конденсированных пирроло(2,3-d)пиримидинов, представляющих интерес в качестве биологически активных соединений, является 2-амино-1-ацетил-5,5-диметил-3-циан-4,5,6,7-тетрагидропирроло(2,3-с)пиран [1]. В поисках оптимального пути синтеза последнего в настоящей работе нами осуществлены превращения, ключевым моментом которых является перегруппировка Небера [2].

Из кетона I [3] получен оксим II, который взаимодействием с н-толуолсульфохлоридом превращен в тозильное производное III. Под действием этилата калия в результате перегруппировки получен аминокеталь IV. Причиной региоселективности реакции является индукционный эффект двух метильных групп в соединении III, в результате чего депротонируется атом водорода у C₅. Далее аминокеталь IV превращен в гидрохлорид аминокетона V. Попытка удаления HCl из последнего не удалась — вследствие его большой реакционной способности сразу образуется дипиранопиперазин VI. Была предпринята защита аминокетальной группы взаимодействием соединения V с уксусным ангидридом, приводящим к амидокетону VIIa. Вышепредставленный путь синтеза оказался многостадийным и трудоемким, поэтому амидокетон VIIb был получен восстановлением

цинковой пылью в уксусной кислоте 5-монофенилгидразона-2,2-диметилтетрагидропиран-4,5-диона [4]. Конденсацией соединений VIIa,б с динитрилом малоновой кислоты синтезированы конденсированные пирролы IXa,б.



VII, IX a. X=O, б. X=S

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе "UR-20" в вазелиновом масле, спектры ПМР — на приборе "Varian T-60". Масс-спектры получены на приборе "MX-1920" с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведено на пластинках "Silufol UV-254".

2,2-Диметил-4-гидроксииминотетрагидропиран II. К смеси 12,8 г (0,1 моля) пиранона I, 9,7 г (0,14 моля) гидроксиламин гидрохлорида и 40 мл воды при перемешивании медленно, по порциям прибавляют карбонат натрия до pH 8. Смесь нагревают до 60°C при перемешивании 1 ч. После охлаждения и разделения водный слой экстрагируют эфиром, эфирный слой сушат над сернокислым магнием, отгоняют растворитель и перегоняют продукт. Выход 20,8 г

(85,8%), т.кип. 103°C/4 мм. Найдено, %: С 77,49; Н 5,01; N 5,36. $C_{17}H_{13}NO_2$. Вычислено, %: С 77,54; Н 4,97; N 5,32. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (C=N), 3000-3300 (ОН).

Тозилат 2,2-диметил-4-гидроксииминотетрагидропирана (III). К раствору 35,8 г (0,25 моля) оксима II в 200 мл пиридина при перемешивании прибавляют по каплям при -15°C раствор 63 г (0,33 моля) *n*-толуолсульфохлорида в 200 мл пиридина. Смесь оставляют на 24 ч в холодильнике и прибавляют к 400 г льда. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выход 54,5 г (74,4%), т.пл. 88-89°C (этанол), R_f 0,71 (этанол-эфир, 1:2). Найдено, %: С 56,48; Н 6,47; N 4,68; S 10,81. $C_{14}H_{19}NO_4S$. Вычислено, %: С 56,54; Н 6,44; N 4,71; S 10,78. Спектр ПМР (CCl_4), δ , м.д.: 7,23 и 7,72 д (4Н, $J=8$ Гц, C_6H_4); 2,81 т (2Н, $J=6$ Гц, 5- CH_2); 2,47 с (2Н, 3- CH_2); 2,4 с (3Н, CH_3); 2,25 т (2Н, $J=6$ Гц, 6- CH_2); 1,12 с (6Н, 2 CH_3).

4-Амино-2,2-диметил-4,4'-диэтокситетрагидропиран (IV). К раствору этилата калия, полученного из 2,0 г (0,05 моля) калия и 100 мл этанола, при охлаждении до 25°C прибавляют по порциям при перемешивании 14,9 г (0,05 моля) тозилата III. Смесь перемешивают в течение 12 ч при 20-22°C, отфильтровывают. Из фильтрата отгоняют избыток растворителя. Выход соединения IVa 11,0 г (49,8%), гидрохлорид, т.пл. 220-221°C (этанол). Найдено, %: С 52,03; Н 9,57; N 5,48; Cl 14,01. $C_{11}H_{24}NO_3Cl$. Вычислено, %: С 52,06; Н 9,53; N 5,52; Cl 13,96. Спектр ПМР (D_2O), δ , м.д.: 3,95-4,37 м (5Н, $OSCH_2$, 3- CH_2 , 5- CH); 2,65-3,50 м (4Н, $OSCH_2$, 6- CH_2); 1,2-1,75 м (12Н, 4 CH_3).

Гидрохлорид 5-амино-2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (V). Смесь 2,2 г (0,01 моля) аминокетала IV и 5 мл конц. соляной кислоты нагревают на кипящей водяной бане 0,5 ч. Отгоняют воду досуха, остаток кристаллизуют этанолом. Выход соединения Va 1,0 г (55,5%), т.пл. 175-176°C (этанол), R_f 0,67 (бутанол-уксусная кислота-вода, 4:2:5). Найдено, %: С 46,82; Н 7,89; N 7,69; Cl 19,75; $C_7H_{14}NO_2Cl$. Вычислено, %: С 46,80; Н 7,85; N 7,79; Cl 19,73. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1740 (CO). Спектр ПМР (D_2O), δ , м.д.: 4,12 с (2Н, 3- CH_2); 3,78-4,0 м (1Н, 5- CH); 2,46-3,1 м (2Н, 6- CH_2); 1,44 с (3Н, CH_3); 1,21 с (3Н, CH_3). Масс-спектр, m/e , (%): $M+$ 144(20), 129(34), 115(28), 86(67), 85(100).

2,2,7,7-Тетраметил-2,3,5,7,8,10-гексагидро-1,6-дипирано(3,4-в,4,3-е)пиперазин (VI). К раствору этилата натрия, полученного из 0,23 г (0,01 моля) натрия и 20 мл этанола, прибавляют 1,8 г (0,01 моля) соединения Va. Смесь перемешивают при 20°C 1 ч, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход соединения VI 0,8 г (64,0%), т.пл. 158-159°C (этанол). R_f 0,63 (этанол-эфир, 1:2). Найдено, %: С 67,68; Н 8,14; N 11,34. $C_{14}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 67,71%; Н 8,11; N 11,28. Спектр ПМР (CCl_4), δ , м.д.: 3,92 т

(4H, J 6 Гц, 5-, 10-CH₂); 2,9 т (4H, J=6 Гц, 3-, 8-CH₂); 1,42 с (12H, 4CH₃). M=248 (масс-спектрометрически).

4-Ацетамидо-2,2-диметилтетрагидропиран-4-он (VIIa). Смесь 1,8 г (0,01 моля) соединения Va, 3,0 г (0,03 моля) уксусного ангидрида, 1,6 г (0,02 моля) ацетата натрия и 10 мл уксусной кислоты кипятят при перемешивании 1 ч. Отгоняют растворитель досуха, прибавляют 20 мл хлороформа, выпавшие кристаллы соли отфильтровывают, хлороформный раствор отгоняют, остаток перегоняют. Выход соединения VIIa 1,1 г (60,0%), т.кип. 113-114°C/1 мм. Физико-химические данные соответствуют данным, приведенным в работе [1].

5-Ацетамидо-2,2-диметилтетрагидропиран-4-он (VIIб). К смеси 50,0 г (0,2 моля) соединения VIII, 20,5 г (0,4 моля) плавленного ацетата натрия, 55,0 г (0,54 моля) уксусного ангидрида и 200 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании прибавляют небольшими порциями 40,0 г (0,6 моля) цинковой пыли. Смесь перемешивают 2 ч при кипении, отфильтровывают шлак, уксуснокислый раствор упаривают досуха. К остатку прибавляют 200 мл воды, выпавший ацетанилид отфильтровывают, а водный раствор упаривают в вакууме. К остатку прибавляют 200 мл хлороформа, отфильтровывают ацетат цинка, отгоняют хлороформ. Остаток перегоняют. Выход соединения VIIб 28,5 г (74,6%), т.кип. 130-132°C/1 мм, т.пл. 59-60°C. Найдено, %: С 53,86; Н 7,34; N 7,02; S 15,84. C₉H₁₅NO₂S. Вычислено, %: С 53,73; Н 7,46; N 6,96; S 15,92. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680 и 1725 (СО), 3200-3400 (NH). Спектр ПМР (CDCl₃), δ , м.д.: 7,13 д (1H, NH); 4,35-4,8 м (2H, 6-CH₂); 3,15-3,55 т (1H, CH); 2,43-2,94 т (2H, 3-CH₂); 1,9 с (3H, CH₃); 1,2 и 1,25 с (6H, 2CH₃).

2-Амино-1-ацетил-5,5-диметил-3-циан-4,5,6,7-тетрагидропирроло(2,3-с)пиран (IXa). К раствору 1,85 г (0,01 моля) кетоамида VIIa в 10 мл этанола прибавляют 1 мл пиперидина и при перемешивании добавляют 0,66 г (0,01 моля) динитрила малоновой кислоты. Смесь перемешивают при 30°C 0,5 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают метанолом. Выход 1,8 г (77,2%), т.пл. 180-181°C (этанол). Физико-химические данные соответствуют данным, приведенным в работе [1].

Пирроло(2,3-с)тиопиран IXб получен аналогично предыдущему. Выход 72,0%, т.пл. 190-192°C (этанол). R_f 0,59 (пиридин-этилацетат, 1:4). Найдено, %: С 57,91; Н 5,98; N 16,90; S 12,73. C₁₂H₁₅N₃OS. Вычислено, %: Н 6,02; N 16,86; S 12,85. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1720 (СО); 2230 (CN); 3260, 3410 (NH₂). Спектр ПМР (DMCO-d₆), δ , м.д.: 6,82 с (2H, NH₂); 3,85 т (2H, 7-CH₂); 2,51 с (3H, CH₃); 2,45 т (2H, 4-CH₂); 1,31 с (6H, 2CH₃).

2-ԱՄԻՆ-1-ԱՑԵՏԻԼ-5,5-ԴԻՄԵԹԻԼ-3-ՑԻԱՆ-4,5,6,7-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻՐՈԼՈ
(2,3-С)ՊԻՐՐՈԼՆԻ(ԹԻՐՈՊԻՐԱՆԻ) ՍՏԱՅՈՒՄԸ

Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ

Ելնելով 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-օնից, օգտագործելով Նեբերի վերախմբավորումը հաջորդական փոխարկումների արդյունքում ստացված է պիրոլո(2,3-с)/պիրանի ածանցյալ: Պիրոլո(2,3-с)/թիոպիրանի ածանցյալը ստացված է 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոթիոպիրան-4,5-դիոնի-5-մոնոֆենիլհիդրազոնից:

SYNTHESIS OF 2-AMINO-1-ACETYL-5,5-DIMETHYL-3-CYANO-4,5,6,7-TETRAHYDROPIRROLO(2,3-c)PYRAN (THIOPYRAN)

E. G. PARONIKYAN and A. S. NORAVYAN

A convenient method of preparation of 2-amino-1-acetyl-5,5-dimethyl-3-cyano-4,5,6,7-tetrahydropirrolo(2,3-c)pyran has been worked out using the Neber rearrangement reaction.

From 2,2-dimethyltetrahydropyran-4-on we obtained the tosyl derivative of 2,2-dimethyl-4-hydroxylaminotetrahydropyran, with under the influence of potassium ethylat underwent the Neber rearrangement reaction, resulting in the formation of 5-amino-2,2-dimethyltetrahydropyran-4-on hydrochloride. The removal of chlorohydrogene from the hydrochloride results in the formation of 2,2,7,7-tetramethyl-2,3,5,6,7,8,10-hexahydro-1,6-dipyran(3,4-b,4',3'-e)piperazine.

5-Acetamido-2,2-dimethyltetrahydropyran-4-one was synthesized by protection of aminogroup with acetic anhydride. Its thiopyranic analogue was obtained from 5-monophenylhydrazone-2,2-dimethyltetrahydropyran-4,5-dione. The pirrolo(2,3-c)pyran (thiopyran) derivatives were synthesized by condensation of malodinitrile.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Норавян А.С., Пароникян Е.Г., Вартанян С.А. // ХГС, 1983, №11, с.1464.
- [2] Стам Н.Н. // J. Am. Chem. Soc., 1953, v.75, p.33.
- [3] Синтезы гетероциклических соединений. Ереван, 1969, вып.8, с.30.
- [4] Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Енгоян А.П. // ХГС, 1996, №10, с.1410.