

ISSN 0515-9628



ՄԱՐԾԻ ԳՐԱԴԱՐԱՆ
ԵՐԵՎԱՆԻ ԱՊՆԱԿՆԵՐ

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԳԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆՐԱՆ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

Издаётся с 1947 г.
Выходят 12 раз в год на русском языке

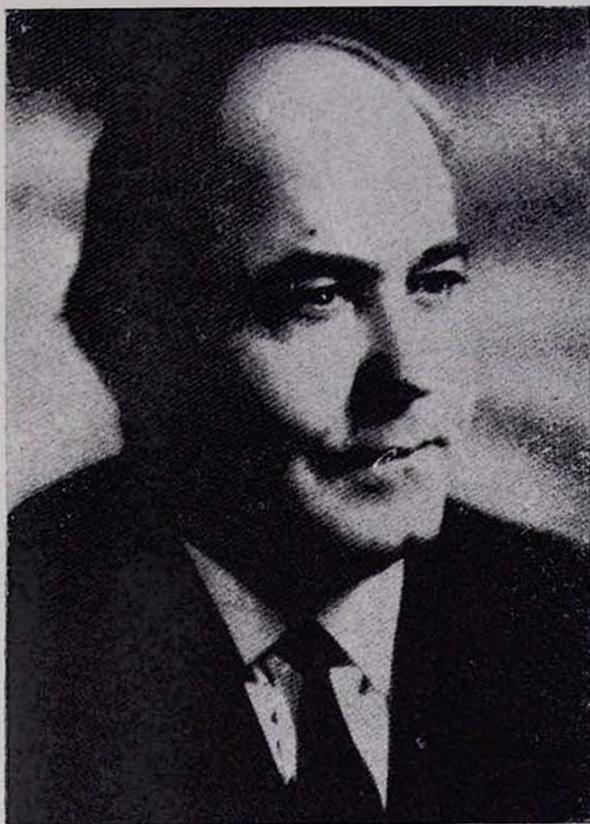
Կ Ե Ր Ե Գ Ր Ե Կ Ա Լ Ե Գ Ե

Գ. Լ. Գրիգորյան, Մ. Լ. Իճճիկյան (գլխ. խմբագրի տեղակալ), Լ. Ա. Հա-
կոբյան, Է. Ա. Մանեթյան, Է. Ա. Մարգարյան, Գ. Ք. Մարտիրոսյան,
Ս. Գ. Մանյան (գլխ. խմբագրի տեղակալ), Յ. Վ. Միրզայան,
Ի. Ա. Վարդանյան, Ս. Լ. Վարդանյան,
Ս. Ա. Տեր-Չանեթիկյան (պատ. ծառայող)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Л. А. Акопян, И. А. Варданян, С. А. Бартамян, Г. О. Григорян,
М. Г. Инджикян (зам. глав. редактора), Э. А. Маркарян, Г. Т. Мар-
тиросян, А. А. Матнишян, С. Г. Мацюкян (зам. глав. редактора),
С. А. Тер-Давыдян (ответ. секретарь)
Ф. В. Мирзоян.

Академику АН Армянской ССР С. А. ВАРТАНЯНУ—70 лет.



Многоуважаемый САРКИС АМБАРЦУМОВИЧ!

Президиум и Отделение химических и геологических наук АН Армянской ССР, редакция «Армянского химического журнала» и вся химическая общественность республики сердечно поздравляют Вас с 70-летием со дня рождения и 50-летием научной деятельности.

Общепризнан Ваш большой вклад в развитие химии ацетилена и химии гетероциклических соединений. Вы занимаете видное место среди ведущих советских ученых, создавших оригинальное направление поиска новых лекарственных средств и активно участвовавших в развитии отечественной химико-фармацевтической науки и промышленности. Неоценим Ваш вклад в дело воспитания молодых специалистов и подготовки высококвалифицированных научных кадров. Вы много внимания и сил уделяете научно-организационной и общественной деятельности.

От всей души желаем Вам, видному ученому в области тонкого органического синтеза, доброго здоровья и новых творческих свершений.

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.39+547.512+812

РЕАКЦИИ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

СКЛV. РЕАКЦИЯ ЭФИРОВ 6-ЗАМЕЩЕННЫХ-2,2,6-ТРИХЛОР-4,5-ДИЕНОВЫХ КИСЛОТ С АЛЮМОГИДРИДОМ ЛИТИЯ

Г. Б. ОГАНЯН, А. Н. СТЕПАНЯН и Ш. О. БАДАНЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

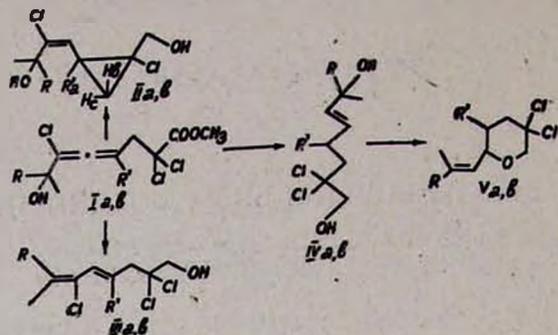
Поступило 2 VII 1987

Разработаны методы синтеза алкендиолов, алкадиенолов, производных вишилтетрагидропирана и алкадиенциклопропилкарбинола на основе реакции восстановления эфиров 2,2,6-трихлор-4,5-диеновых кислот алюмогидридом лития. Исследована региохимия реакции.

Библ. ссылок 7.

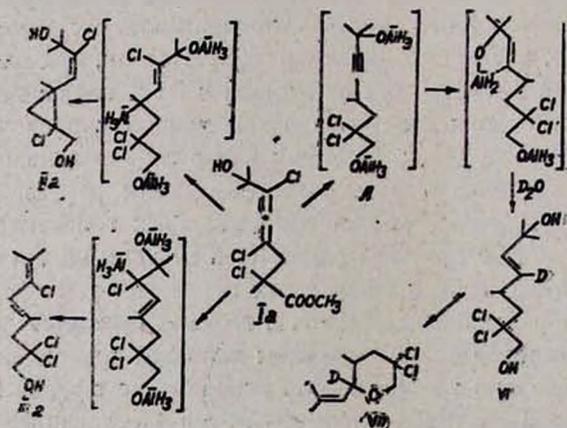
Известно, что введение в скелет алленовых углеводородов электроакцепторных атомов или групп сильно повышает их чувствительность по отношению к алюмогидриду лития (АГЛ). Так, при взаимодействии 2,3-бутадиеновой кислоты или ее эфиров с АГЛ первоначально восстанавливается алленовая система, а затем только карбоксильная (карб-алкоксильная группа [1], в то время как в случае алленовых карбинолов в основном образуются сопряженные диены [2]. Интересные данные получены при восстановлении алленовых галогенидов. Найдено, что в зависимости от природы галогена и от условий проведения реакции могут протекать два независимых процесса—замещение или присоединение с образованием алкинов и алкенов соответственно, при этом в случае хлоралленов преобладающим является присоединение [3]. Недавно было показано также, что восстановление эфиров 2,2,6-трихлор-4,5-гексадиеновой и 2,2,6-трихлор-4-метил-4,5-гексадиеновой кислот АГЛ сопровождается циклизацией, приводя к исключительному образованию винилциклопропилкарбинолов [4].

С целью определения области приложения последней реакции, а также выявления влияния различных заместителей на региохимию процесса, в настоящей работе в реакцию с АГЛ вовлечен ряд эфиров замещенных 2,2,6-трихлор-4,5-диеновых кислот, в частности метиловые эфиры 2,2,6-трихлор-4,7-диметил-7-гидрокси-4,5-октадиеновой (Ia), 2,2,6-трихлор-4,7-диметил-7-гидрокси-4,5-нонадиеновой (Iб) и 2,2,6-трихлор-7-метил-7-гидрокси-4,5-октадиеновой (Iв) кислот. Оказалось, что восстановление соединений Ia-в АГЛ в кипящем эфире приводит к смеси продуктов II, III, IV с преобладанием алкеновых диолов IV.



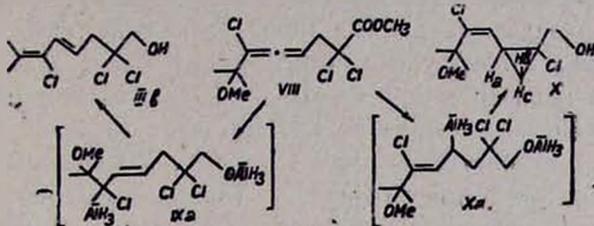
а) $R=R'=CH_3$; б) $R=C_2H_5$, $R'=CH_3$; в) $R=CH_3$, $R'=H$

Последние при стоянии, а также в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты превращаются в винилтетрагидропираны V. Из реакционной смеси после гидрирования колоночным хроматографированием выделены и идентифицированы индивидуальные II, III и IV. При обработке дейтерированной водой смеси, полученной из Ia и АГЛ, наряду с IIa и IIIa выделены также дейтерированные продукты VI и VII.

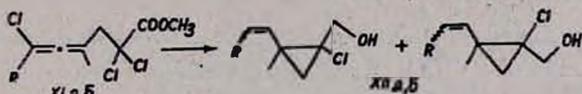


Образование последних свидетельствует о том, что из двух возможных реакционных центров (sp^2 - или sp -гибридизированные углеродные атомы) нуклеофильной атаке подвергается sp^2 -гибридизированный углерод алленового блока с образованием ацетиленового интермедиата А [3], который после дальнейшего восстановления по аналогии с пропаргильными карбинолами [5] превращается в алкендиол VI. Минорные компоненты II и III в смеси являются результатом гидридной атаки по центральному углероду аллена. Такому направлению реакции вероятно способствует наличие в молекуле субстрата гидроксильной группы, т. е. образующийся первоначально алколюлят, по-видимому, направляет атаку гидрид иона на sp^2 -гибридизированный углерод. Сказанное подтверждается тем, что при замене гидроксильной группы в Ib на алкоксильную (соединение VIII), исключающую возможность образования алколюлятов при восстановлении, гидридная атака направляется на sp -

гибридизированный углеродный атом, вследствие чего основными продуктами реакции становятся диеновый карбинол IIIв и замещенный циклопропан X, в соотношения 4:1 (по ПМР).

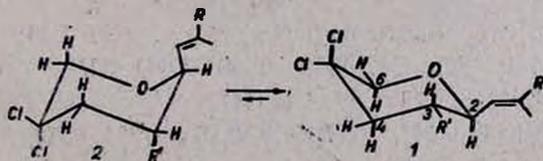


Интересно было проследить также за поведением эфиров трихлорсодержащих 4,5-диеновых кислот с ненасыщенными заместителями в положении 6 в реакции с АГЛ. Выяснилось, что восстановление метиловых эфиров 2,2,6-трихлор-4-метил-4,5,7-октатриеновой (XIа) и 2,2,6-трихлор-4-метил-4,5,8-нонатриеновой кислот (XIб) протекает аналогично [4] с образованием циклопропилкарбинолов с сопряженными (XIIа) или изолированными (XIIб) двойными связями в боковой цепи. По данным ПМРС XIIа и XIIб получаются в виде *цис*- и *транс*-изомеров (имеется в виду относительное расположение алкенильной и гидроксиметильной групп) в соотношении 3:2.



а) $R = CH_2 = CH$; б) $R = CH_2 = CHCH_3$

Следует отметить, что все полученные соединения выделены методом колоночной хроматографии и идентифицированы с помощью ИК и ПМР спектроскопии. Детальным анализом ПМР спектров доказана также конформация винилтетрагидропиранов Va-в. В спектрах последних имеются два набора сигналов в соотношении 3,5:1, свидетельствующих о наличии двух пространственных структур. Для отнесения каждого набора сигналов к определенным конформационным формам использована стереоспецифичность вицинальных $^3J_{HH'}$ и дальних $^4J_{HH'}$ констант спин-спинового взаимодействия. В соединениях Va-в протоны C^6H_2 резонируют в виде АВ в области слабых полей ($\delta \sim 3,5-4,0$ м. д.); причем низкочастотный дублет испытывает последующее расщепление с дальней константой через четыре связи с $^4J_{HH'} = 3$ Гц. Известно, что дальней спин-спиновое взаимодействие типа $^4J_{HH'}$ реализуется с такой константой для плоского зигзагообразного фрагмента $\backslash / \backslash /$ в виде кресла [6], а дублет с дополнительным расщеплением приписывается экваториальным протонам H_e [7]. В конформации кресла заместители могут занимать как экваториальное положение (1), так и аксиальное (2).



Стереоспецифичность вициального спин-спинового взаимодействия $^3J_{HH}$ позволяет определить пространственное расположение заместителей в цикле. Величины констант при 8—10 Гц соответствуют 1,2-диаксиальному взаимодействию, а для констант J_{ee} типичны значения 2,2—4,0 Гц. На основе приведенных данных можно заключить, что винилпирраны Va-в в основном существуют в виде формы I с экваториальными заместителями в положениях C² и C³ ($J_{HH} = 8,0$ Гц). Имеющийся в спектре другой набор сигналов, вероятно, соответствует форме 2 с аксиальными положениями заместителей при C² и C³. Вициальная константа $^3J_{HH} = 4,2$ Гц, что соответствует J_{ee} . Точное определение пространственного расположения заместителя при C³ затруднено из-за наложения полос, вследствие чего спектр сильно усложнен и определить константу J_{HH} не удалось.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты в CCl₄ и (CD₃)₂C=O на приборах «Perkin-Elmer R-12B» с рабочей частотой 60 МГц и «Bruker WP-200». ИК спектры записаны на спектрометрах UR-20 и «Specord». ГЖХ анализ проведен на хроматографе ЛХМ-80, на колонке 2000×3 мм, заполненной 5% SE-30 на носителе «Chromaton N-AW-DMCS» (0,160—0,200 мм).

1-Гидроксиметил-1-хлор-2-метил-2-(2'-хлор-3'-гидрокси-3'-метил-1'-бутенил)циклопропан (IIa), 2,2,6-трихлор-4,7-диметил-4,6-октадиен-1-ол (IIIa) и 2,2-дихлор-4,7-диметил-5-октен-1,7-диол (IVa). К раствору 0,74 г (0,02 моля) АГЛ в 50 мл абс. эфира при 30° прибавляют по каплям 3,05 г (0,01 моля) соединения Ia в 10 мл эфира. Перемешивают 3 ч при кипении реакционной смеси, затем охлаждают до -10° и последовательно прибавляют 0,74 мл H₂O, 0,74 мл 15% раствора NaOH и 2,2 мл H₂O. Фильтруют и после удаления эфира получают 2,4 г сырой смеси IIa, IIIa и IVa, которую разделяют с помощью колоночной хроматографии (Silicagel L 40/100, эфир-гексан 1:4). Из 1,2 г сырой смеси выделяют:

- а) 0,06 г (5%) IIa, т. пл. 65°. Найдено %: С 49,82; Н 6,25; Cl 29,01. C₁₀H₁₈O₂Cl₂. Вычислено %: С 50,20; Н 6,69; Cl 29,71. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1625 (C=C), 3300—3550 (ОН). ПМР спектр, δ , м. д.: 5,60 с (1H, HC=), 4,05 д и 3,35 д (2H, CH₂OH, J=12,5 Гц), 3,05 с (2H, 2OH), 1,05 д и 0,90 д (2H, CH₃, J=6,5 Гц), 1,30 с [6H, C(CH₃)₂], 1,45 с (3H, CH₃).
- б) 0,19 г (14%) IIIa, n_D^{20} 1,5145. Найдено %: С 46,80; Н 5,42; Cl 41,66. C₁₀H₁₅Cl₃O. Вычислено %: С 46,60; Н 5,80; Cl 41,36. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1610 (C=C), 3300—3500 (ОН). ПМР спектр, δ , м. д.: 5,90 м (1H, HC=), 3,85 с (2H, CH₂OH), 2,90 с (2H, CH₂), 1,85 д и 1,80 д (6H, (CH₃)₂C=, J=1,5 Гц), 1,7 с (3H, =CCH₃).
- в) 0,65 г (54%) IVa, n_D^{20} 1,4880. Найдено %: С 50,08; Н 7,75; Cl 29,91. C₁₀H₁₈O₂Cl₂. Вычислено %: С 49,79; Н 7,46; Cl 29,46. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665 (C=C), 3300—3580 (ОН). ПМР спектр, δ , м. д.: 5,5 м (2H, CH=CH), 3,95 с (2H, CH₂OH), 3,85 с (2H, OH), 2,5—1,95 м (3H, CH₃, CH), 1,15 с [6H, (CH₃)₂C], 0,95 д (3H, CH₃, J=7,5 Гц).

2-(2'-Метил-1'-пропенил)-3-метил-5,5-дихлортетрагидропиран (Va).

Раствор 0,6 г (0,0025 моля) диола IVa в 10 мл CCl_4 перемешивают в присутствии 0,01 мл трифторуксусной кислоты. Обрабатывают водой (3×5 мл) и после удаления эфира с помощью колоночного хроматографирования выделяют 0,5 г (90%) Va, n_D^{20} 1,4900. Найдено %: С 52,95; Н 7,52; Cl 31,61. $C_{10}H_{16}Cl_2O$. Вычислено %: С 53,36; Н 7,17; Cl 31,18. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (C=C). ПМР спектр, δ , м. д.: 5,15 д (1H, CH=, $J_1=8,4$, $J_2=1,5$ Гц), 4,05 д. д. (1H, C⁶He, $J_1=12$, $J_2=2,9$ Гц), 3,65 д (1H, C⁶Ha, $J=12$ Гц), 3,60 т (1H, C²Ha, $J_1=J_2=8,4$ Гц), 2,62—1,91 м (3H, C³H, C⁴H₂), 1,76 д (3H, CH₃C=, $J=1,5$ Гц), 1,67 д (3H, CH₃C=, $J=1,5$ Гц), 0,80 д (3H, CH₃C. $J=6$ Гц).

2-2-Дихлор-4,7-диметил-5-дейтерий-5-октен-1,7-диол (VI). При обработке реакционной смеси из Ia и АГЛ дейтерированной водой получают VI. ПМР спектр, δ , м. д.: 5,6 с (1H, CH=CD), 4,15 с уш (2H, 2OH), 3,95 с (2H, CH₂OH), 2,50—1,80 м (3H, CH₂, CH), 1,2 с [6H, (CH₃)₂C], 0,55 д (3H, CH₃, $J=6$ Гц).

2-(2'-Метил-1'-пропенил)-2-дейтерий-3-метил-5,5-дихлортетрагидропиран (VII). Получают из VI в присутствии трифторуксусной кислоты. ПМР спектр, δ , м. д.: 5,05 с. уш (1H, CH=), 4,05 д. д. (1H, C⁶He, $J_1=12$, $J_2=2,9$ Гц), 3,65 д (1H, C⁶Ha, $J=12$ Гц), 2,64—1,90 м (3H, C³H, C⁴H₂), 1,76 д (3H, CH₃C=, $J=1,5$ Гц), 1,67 д (3H, CH₃C=, $J=1,5$ Гц), 0,80 д (3H, CH₃C, $J=6$ Гц).

1-Гидроксиметил-1-хлор-2-метил-2-(2'-хлор-3'-гидрокси-3'-метил-1'-пентенил)циклопропан (IIb), 2,2,β-трихлор-4,7-диметил-4,6-нонадиен-1-ол (IIIb), 2,2-дихлор-4,7-диметил-5-нонен-1,7-диол (IVb). Аналогично предыдущему из 1,6 г (0,05 моля) соединения Ib и 0,37 г (0,01 моля) АГЛ после колоночного хроматографирования получают:

а) 0,06 г (4%) IIb, т. пл. 67°. Найдено %: С 52,21; Н 7,38; Cl 28,25. $C_{11}H_{18}Cl_2O_2$. Вычислено %: С 52,17; Н 7,11; Cl 28,06. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=C), 3300—3350 (OH). ПМР спектр, δ , м. д.: 5,60 с (1H, HC=), 4,1 д и 3,50 д (2H, CH₂OH, $J=13,5$ Гц), 3,85 с (2H, 2OH), 1,80 кв (2H, CH₂CH₂, $J=7,5$ Гц), 1,45 с (3H, CH₃ у цикла), 1,30 с (3H, CH₃), 1,05—1,65 м (5H, CH₃CH₂, CH₂).

б) 0,17 г (13%) IIIb, n_D^{20} 1,5195. Найдено %: С 48,97; Н 6,21; Cl 39,41. $C_{11}H_{17}OCl_3$. Вычислено %: С 48,62; Н 6,26; Cl 39,23. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1615 (C=C), 3300—3350 (OH). ПМР спектр, δ , м. д.: 6,00 м (1H, HC=, $J=1,2$ Гц), 3,95 с (2H, =CCH₂), 3,95 с (1H, OH), 3,1 с (1H, CH₂OH) 2,3 кв (2H, CH₂CH₃ $J=7,3$ Гц), 1,95 д (3H, CH₃C=, $J=1,2$ Гц), 1,75 с (3H, CH₃C=), 1,10 т (3H, CH₃CH₂, $J=7,3$ Гц).

в) 0,6 г (47%) IVb, n_D^{20} 1,4885. Найдено %: С 51,52; Н 7,93; Cl 28,02. $C_{11}H_{20}O_2Cl_2$. Вычислено %: С 51,76; Н 7,84; Cl 27,84. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1675 (C=C), 3300—3500 (OH). ПМР спектр, δ , м. д.: 5,60 м (2H, CH=CH), 3,95 с (2H, CH₂OH), 3,50 с. уш. (2H, 2OH), 2,75—2,00 м (3H, CH₂, CH), 1,5 кв (2H, CH₂CH₃, $J=7,3$ Гц), 1,30 с (3H, CH₃), 1,10 д (3H, CH₃CH, $J=7,5$ Гц), 0,9 т (3H, CH₃CH₂, $J=7,3$ Гц).

2-(2'-Метил-1'-бутенил)-3-метил-5,5-дихлортетрагидропиран (Vb). Из 0,3 г (0,012 моля) IVb в присутствии 0,01 мл трифторуксусной кислоты получают 0,25 г (90%) Vb. n_D^{20} 1,4910. Найдено %: С 55,82; Н 7,61;

Cl 29,79. $C_{11}H_{13}Cl_2O$. Вычислено %: C 55,69; H 7,59; Cl 29,94. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1665 (C=C). ПМР спектр, δ , м. д.: 5,10 д (1H, HC=, J=9,5 Гц), 4,05 д. д. (1H, C⁶He, J₁=12,8, J₂=3 Гц), 3,50 д (1H, C⁶Na, J=12,8 Гц), 3,5 м (1H, CHO), 2,7—1,6 м (5H, CH₂C=C, C³H, C⁴H₂), 1,7 д (3H, CH₃C=, J=1,2 Гц), 1,2 т (3H, CH₃, J=7,5 Гц), 0,80 д (3H, CH₃, J=6,7 Гц).

1-Гидроксиметил-1-хлор-2-(2'-хлор-3'-гидрокси-3'-метил-1'-бутенил)-циклопропан (IIв), 2,2,6-трихлор-7-метил-4,6-октадиен-1-ол (IIIв), 2(2'-метил-1'-пропенил)-5,5-дихлортетрагидропиран (Vв). Из 2,8 г (0,01 моля) IIв и 0,74 г (0,02 моля) АГЛ после перегонки получают 1,2 г смеси, перегнавшейся при 105°/2 мм, которую разделяют с помощью колоночной хроматографии и выделяют:

а) 0,09 г (4%) IIв, т. пл. 62°. Найдено %: C 48,32; H 6,29; Cl 31,69. $C_9H_{14}O_2Cl_2$. Вычислено %: C 48,00; H 6,22; Cl 31,55. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1625 (C=C), 3300—3500 (ОН). ПМР спектр, δ , м. д.: 5,20 д (1H, HC=, J=9,5 Гц), 4,2 с. уш (2H, 2ОН), 4,1 д и 3,50 д (2H, CH₂ОН, J=13,5 Гц), 2,85 т. д. (1H, Ha, J₁=7,5, J₂=9,3 Гц), 1,45 д. д. (1H, Hc, J₁=7,3, J₂=9,3 Гц), 0,95 т (1H, Hb, J₁=J₂=7,3 Гц).

б) 0,3 г (12%) IIIв, n_D^{20} 1,5180. Найдено %: C 44,71; H 5,26; Cl 43,64. $C_9H_{13}OCl_3$. Вычислено %: C 44,35; H 5,34; Cl 43,73. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=C), 3300—3500 (ОН). ПМР спектр, δ , м. д.: 6,05 д. т и 6,60 д (2H, CH=CH, J₁=7,5, J₂=16,5 Гц), 3,85 с (2H, CH₂ОН), 3,10 с (1H, ОН), 3,05 д (2H, CH₂C=, J=7,5 Гц), 1,95 с. уш. [6H, (CH₃)₂C=].

в) 0,9 г (45%) Vв, n_D^{20} 1,4940. Найдено %: C 51,98; H 6,35; Cl 34,18. $C_9H_{14}OCl_2$. Вычислено %: C 51,67; H 6,69; Cl 33,97. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1665 (C=C). ПМР спектр, δ , м. д.: 5,33 д. м (1H, HC=, J₁=8,0, J₂=1,5 Гц), 4,1 д. д. (1H, C⁶He, J₁=12,5, J₂=2,4 Гц), 3,82 д (1H, C⁶Na, J=12,5 Гц), 4,1—3,7 м (1H, C²H), 2,60—1,80 м (4H, CH₂CH₂), 1,75 д и 1,70 д (6H, (CH₃)₂C=, J=1,5 Гц).

1-Гидроксиметил-1-хлор-2-(2'-хлор-3'-метокси-3'-метил-1'-бутенил)-циклопропан (X) и IIIв. Аналогично из 3,1 г (0,01 моля) соединения VIII и 0,74 г (0,02 моля) АГЛ после колоночного хроматографирования получают:

а) 0,4 г (17%) X, n_D^{20} 1,5045. Найдено %: C 50,08; H 6,49; Cl 30,12. $C_{10}H_{16}O_2Cl_2$. Вычислено %: C 50,20; H 6,69; Cl 29,71. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=C), 3300—3500 (ОН). ПМР спектр, δ , м. д.: 5,30 д (1H, HC=, J=10 Гц), 3,78 д и 3,70 д (2H, CH₂ОН, J=12,4 Гц), 3,26 с (3H, ОСН₃), 2,84 т. д. (1H, Ha, J₁=10, J₂=7,5, J₃=9,3 Гц), 2,70 с (1H, ОН), 1,45 д. д. (1H, Hc, J₁=9,3, J₂=7,3 Гц), 0,95 т (1H, Hb, J₁=J₂=7,3 Гц), 1,43 с (6H, (CH₃)₂C).

б) 1,4 г (58%) IIIв. Константы приведены выше.

Цис- и транс-1-гидроксиметил-1-хлор-2-(1',3'-бутадиенил)циклопропан (XIа). Из 0,6 г (0,002 моля) соединения XIа и 0,1 г АГЛ получают 0,15 г (40%) XIа, n_D^{20} 1,4995. Найдено %: C 62,76; H 7,41; Cl 20,92. $C_9H_{13}OCl$. Вычислено %: C 62,60; H 7,53; Cl 20,47. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1610, 1640 (C=C), 3300—3550 (ОН). ПМР спектр, δ , м. д.: цис-XIа—6,75—4,80 (5H, CH₂=CH, CH=CH), 3,85 д и 3,65 д (2H, CH₂ОН, J=14,5 Гц), 2,80 с (1H, ОН), 1,45 с (3H, CH₃), 1,25 д и 0,95 д (2H, (CH₂, J=

6,7 Гц); *транс*-XIIa—6,75—4,80 м (5H, CH₂=CH, CH=CH), 3,90 д и 3,70 д (2H, CH₂OH, J=14,5 Гц), 2,80 с (1H, OH), 1,35 с (3H, CH₃) 1,25 д и 0,95 д (2H, CH₂, J=6,7 Гц).

Цис- и *транс*-1-гидроксиметил-1-хлор-2-метил-2-(1,4-пентадиенил)-циклопропан (XIIб). Из 1,2 г (0,0042 моля) IXб, и 0,25 г АГЛ получают 0,4 г (55%) XIIб, n_D^{20} 1,5010. Найдено %: С 64,57; Н 7,85; Сl 19,38. С₁₀H₁₅OCl. Вычислено %: С 64,34, Н 8,04, Сl 19,03. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1630 (C=C), 3090 (CH=), 3300—3550 (OH). ПМР спектр, δ , м. д.: *цис*-XIIб—6,10—4,70 м (5H, CH₂=CH, CH=CH), 3,75 д и 3,50 д (2H, CH₂OH, J=15 Гц), 2,85 м (2H, CH₂C=), 1,95 с (1H, OH), 1,35 с (3H, CH₃), 1,10 д и 0,85 д (2H, CH₂, J=6,75 Гц); *транс*-XIIб—6,10—4,70 м (5H, CH₂=CH, CH=CH), 3,80 д и 3,55 д (2H, CH₂OH, J=15 Гц), 2,85 м (2H, CH₂C=), 1,95 с (1H, OH), 1,10 д и 0,85 д (2H, CH₂, J=6,75 Гц), 1,05 с (3H, CH₃).

ՉԼԱԳԵՑԱԾ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐ

CXLV. 6-ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ-2,2,6-ՏՐԻԿԼՈՐ-4,5-ԴԻԵՆԱՅԻՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆ ԼԻՔՒՈՒՄԻ ԱՂՑՈՒՄՈՂԻԴՐԻԴԻ ՀԵՏ

Գ. Բ. ՕՀԱՆՅԱՆ, Ա. Ն. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Շ. Հ. ԲԱԴԱՆՅԱՆ

Մշակված է ալկենդիոլների, ալկադիենոլների, վինիլտետրահիդրոպիրանի և ալկադիենիլցիկլոպրոպիլկարբինոլի ածանցյալների սինթեզի մեթոդը հիմնված 2,2,6-տրիքլոր-6-տեղակաված-4,5-դիենային թթուների էսթերները լիթիումի ալյումոհիդրիդով վերականգնման վրա: Ուսումնասիրված է ուսկցիայի ուսկցիո-քիմիան:

REACTIONS OF UNSATURATED COMPOUNDS

CXLV. THE REACTIONS OF 6-SUBSTITUTED-2,2,6-TRICHLORO-4,5-DIENIC ESTERS WITH LAH

G. B. OHANIAN, A. N. STEPANIAN and Sh. H. BADANIAN

The method of synthesis of alkendiols, alkadienols and derivatives of vinyltetrahydropyran and alkadienylcyclopropylcarbinol, based on reduction reaction of 2, 2, 6-trichloro-4,5-dienic acid esters by LAH, has been elaborated. The regiochemistry of the reaction has been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Eglinton G., Jones E. R. H., Mansheld G. H., Whitting M. C. — J. Chem. Soc., 1954, № 9, 3197—3200.
2. Kung K. Wang — Tetrah. Lett., 1986, vol. 27, № 10, p. 1123.
3. Jacobs T. L., Wilcox R. D. — J. Am. Chem. Soc., 1964, vol. 86, № 11, p. 2240.
4. Степанян А. Н., Оганян Г. Б., Паносян Г. А., Баданян Ш. О. — ЖОрХ, 1984, т. 20, № 6, с. 1335.
5. Захаркин Л. Н., Винникова М. И., Гаериленко В. В. — Изв. АН СССР, сер. хим., 1987, № 3, с. 641.
6. Rassat A., Jefford C. W. — Tetrah. Lett., 1964, № 5, p. 233.
7. Holland C. V., Horton D., Jewell J. S. — J. Org. Chem., 1967, vol. 32, № 6, p. 1818.

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ОКИСЛЕНИЯ ЭФИРОВ АЗОТНОЙ КИСЛОТОЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ α -, β - и γ -НИТРИЛЬНОЙ И КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУПП

М. С. САРГСЯН, А. Т. МАНУКЯН, С. А. МКРТУМЯН и А. А. ГЕВОРКЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

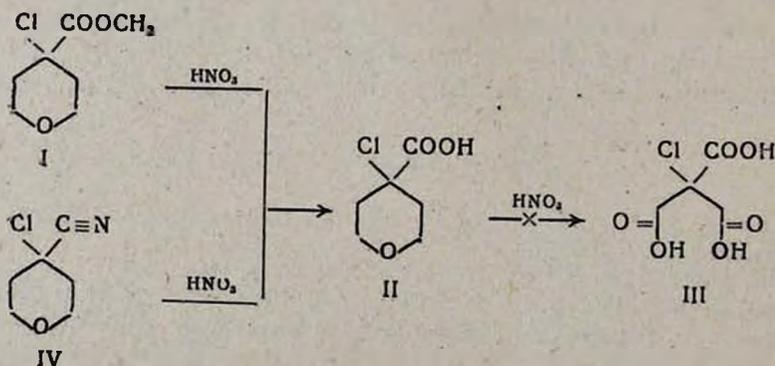
Поступило 2 VII 1987

Исследовано окисление циклических и ациклических эфиров, содержащих нитрильную и карбоксильную группировки азотной кислотой. Эфиры, в которых карбоксильная или нитрильная группа находятся в α -, β - или γ -положении к эфирной связи, не окисляются. Если же эти группы вводятся в δ -положение, то происходит окисление с образованием соответствующей кислоты.

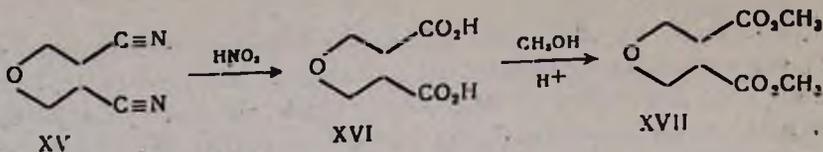
Библ. ссылок 15.

Циклические и ациклические эфиры, в отличие от них углеводородных аналогов, исключительно легко окисляются оксидами азота и азотной кислотой. В результате с высокими выходами образуются моно- и поликарбоновые кислоты [1—5]. Примеров простых эфиров, не склонных вступать в эту реакцию, единицы [6, 7]. Поэтому до сих пор нет достоверных данных о структурных элементах, приводящих к предотвращению окисления эфиров азотной кислотой. Очевидно, что решение этого вопроса существенно облегчило бы планирование многих синтезов.

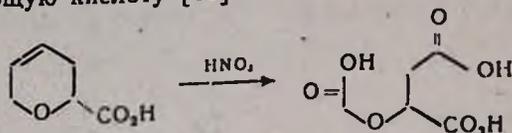
В этом отношении довольно интересные данные получены нами при окислении некоторых производных тетрагидропирана. Выяснилось, что 4-карбокси-4-хлортetraгидропиран (II) не окисляется в соответствующую трикарбоновую кислоту III даже после многочасового кипячения с 70% азотной кислотой при 100—110°. В тех же условиях метиловый эфир I и нитрил IV этой кислоты превращаются в кислоту II с выходами 85 и 97% соответственно.



Окисление простой эфирной группировки также предотвращается в 4-ацетокси-4-циантетрагидропиранине (V). Последний подвергается толь-



Другим примером, подтверждающим справедливость сделанного предположения, является окисление 2-карбокси-3,6-дигидро-2H-пирана в соответствующую кислоту [11].



Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты на приборе «Perkin-Elmer R-12B» с рабочей частотой 60 МГц. В качестве внутреннего стандарта применяли ГМДС. Приведены химические сдвиги в м. д. по δ шкале. ИК спектры сняты на приборе UR-20. Сложный эфир I и нитрил IV получены по [12], соединение V—по [13].

Окисление 4-карбметокси-4-хлортетрагидропирана (I) азотной кислотой. К 50 мл азотной кислоты (70%) при комнатной температуре добавляют 0,1 г нитрита натрия, а затем при 30° по каплям прибавляют 8,9 г (0,05 моля) I. Реакционную смесь кипятят 10 ч, затем удаляют основную часть азотной кислоты, к остатку добавляют воду и отгоняют. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 7 г (85%) соединения II, т. пл. 156° [12].

Взаимодействие 4-хлор-4-циантетрагидропирана (IV) с азотной кислотой. К 30 мл азотной кислоты (50%) при комнатной температуре добавляют 0,1 г нитрита натрия, а затем при 30° по каплям прибавляют 5 г (0,03 моля) IV. Реакционную смесь перемешивают при 90—100° 6 ч. После обработки по вышеприведенной методике получают 4,8 г (97%) II, т. пл. 154—155°.

Взаимодействие 4-ацетокси-4-циантетрагидропирана (V) с азотной кислотой. Аналогичным образом при взаимодействии 8,9 г (0,05 моля) V с 50 мл (50%) азотной кислоты получают 6 г (80%) VI, т. пл. 64—65° (из воды). Найдено %: С 49,70; Н 7,00. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$. Вычислено %: С 49,31; Н 6,84. ПМР спектр (в воде): 1,7—2,2 м (4Н, CH_2CCH_2), 3,70—3,95 м (4Н, CH_2OCH_2).

4-Гидрокси-4-метоксикарбонилтетрагидропиран (XII). Смесь 5 г (0,034 моля) VI, 30 мл метанола и 0,5 г серной кислоты кипятят 10 ч. После удаления метанола к остатку добавляют воду и экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 3,2 г (60%) XII, т. кип. 122—126°/15 мм, n_D^{20} 1,4610, d_4^{20} 1,0380. Найдено %: С 51,82; Н 7,98. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$. Вычислено %: С 52,50; Н 7,50. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1750 (СО), 3100—3580 (ОН). ПМР спектр (в CCl_4): 1,2—2,3 м (4Н, CH_2CCH_2), 3,6 с (3Н, CH_3), 3,4—3,8 м (4Н, CH_2OCH_2), 4,45 уш. с. (1Н, ОН).

4-Гидрокси-4-цианметилтетрагидропиран (XIII). К раствору 4,5 г (0,09 моля) цианистого натрия и 15 мл воды при 20° прибавляют 7,6 г (0,065 моля) IX и перемешивают при этой же температуре 2 ч. Экстрагируют эфиром, высушивают сернокислым магнием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 4,5 г (48%) XIII, т. кип. 164—165°/3 мм, т. пл. 74—75°. Найдено %: С 59,43; Н 7,38; N 9,61. $C_7H_{11}NO_2$. Вычислено %: С 59,57; Н 7,80; N 9,93. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2240 (CN), 3100—3500 (OH). ПМР спектр [в $(CD_3)_2SO$]: 1,8 т (4Н, CH_2CCH_2), 2,65 с (2Н, CH_2), 3,65 т (4Н, CH_2OCH_2), 5,15 уш. с (1Н, OH).

Окисление 4-гидрокси-4-цианметилтетрагидропирана (XIII) азотной кислотой. Аналогично вышеприведенной методике окисления при взаимодействии 5 г (0,035 моля) XIII с 35 мл азотной кислоты (50%) получают 4,1 г (60%) XIV т. пл. 122 [14].

Дипропионовая кислота (XVI). Аналогично при взаимодействии 12,4 г (0,01 моля) эфира XV с 100 мл азотной кислоты (50%) получают 15 г (90%) XVI, т. пл. 48—49° [15].

Диметиловый эфир дипропионовой кислоты (XVII). Смесь 16,2 г (0,1 моля) XVI, 100 мл метанола и 0,5 мл серной кислоты кипятят 10 ч. После удаления метанола и обычной обработки получают 11,4 г (60%) XVII, т. кип. 9С—91°/3 мм, n_D^{20} 1,4332. Найдено %: С 50,01; Н 7,18. $C_8H_{14}O_6$. Вычислено %: С 50,53; Н 7,36. ПМР спектр (в CCl_4): 2,45 т (4Н, CH_2CO), 3,63 с (6Н, CH_3), 3,53—3,83 т (4Н, CH_2OCH_2).

ԹԵՆՐՆԵՐԻ ՕՔՍԻԴԱՅՄԱՆ ԱՐԳԵԱԿՈՒՄՐ ԱՉՈՏԱԿԱՆ ԹԹՎՈՎ
 α -, β - և γ -ՆԻՏՐԻԼԱՅԻՆ ԵՎ ԿԱՐՔՈՔՍԻԼԱՅԻՆ ԽՄՐԵՐԻ ԱԶՂԵՑՈՒԹՅԱՄԲ

Մ. Ս. ՍԱՐԳՅԱՆ, Ա. Թ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Ս. Հ. ՄԿՐՏՈՒՄՅԱՆ և Ա. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ

Ուսումնասիրված է նիտրիլային և կարբոքսիլային խմբեր պարունակող ցիկլիկ և ացիկլիկ բթերների օքսիդացումն ազոտական թթվով: Ցույց է տրված, որ α -, β - և γ - դիրքերում գտնվող նիտրիլային և կարբոքսիլային խմբերն արգելակում են համապատասխան բթերների օքսիդացումը: Մինչդեռ, եթե նշված խմբերը գտնվում են δ -դիրքերում, ապա այդպիսի բթերներն օքսիդանում են:

PREVENTION OF OXIDATION REACTION OF ETHERS BY
 NITRIC ACID AS A RESULT OF INFLUENCE OF CYANO
 AND CARBOXY GROUPS IN α -, β - AND γ -POSITIONS

M. S. SARGSIAN, A. T. MANUKIAN, S. H. MKRTUMIAN and A. A. GUEVORKIAN

The oxidation reaction of some cyclic and acyclic ethers containing cyano and carboxy groups by nitric acid, has been investigated. It has been shown that these groups in α -, β - and γ -(but not in δ -)positions prevent the oxidation of the corresponding ethers.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Лебедев Н. Н., Козлов В. М. — ЖОрХ, 1966, т. 2, № 2, с. 261.
2. Пат. 867688 (1953) ФРГ. — С. А., 1954, vol. 48, 11487e.
3. Stapp P. R., Drake C. A. — J. Org. Chem., 1971, vol. 36, № 4, p. 522.
4. Ogata T., Sawaki T. — J. Am. Chem. Soc., 1966, vol. 88, № 24, p. 5832.
5. Авт. свид. 1154266 (1985), СССР (Геворкян А. А., Аракелян А. С., Саргсян М. С., Косян С. М., Блажин Ю. М., Огородников С. К., Маялян Ш. М., Мацоян С. Г., Казарян П. И. — Бюлл. изобр., 1985, № 17.
6. Пат. 2244243 (1974) ФРГ—РЖХ, 1975, 2Н63П.
7. Strojny E. J., Iwatsa R. T., Freve L. K. — J. Am. Chem. Soc., 1971, vol. 93, № 5, p. 1171.
8. Геворкян А. А., Казарян П. И., Саргсян М. С., Петросян К. А., Мкртумян С. А. — ХГС, 1983, № 7, с. 891.
9. Геворкян А. А., Саргсян М. С., Петросян К. А., Мкртумян С. А. — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 2, с. 133.
10. Саргсян М. С., Мкртумян С. А., Геворкян А. А. — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 9, с. 577.
11. Пат. 2510216 (1975) ФРГ—С. А., 1976, vol. 85, 176854.
12. Саргсян М. С., Мкртумян С. А., Геворкян А. А. — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 2, с. 129.
13. Саргсян М. С., Мкртумян С. А., Геворкян А. А. — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 8, с. 494.
14. Stetter H., Deor M. — Chem. Ber., 1953, Bd. 86, № 5, S. 589.
15. Пат. 3879452 (1971) США — РЖХ, 1976, 2Н49П.

Армянский химический журнал, т. 40, № 9, стр. 552—560 (1987 г.)

УДК 548.0 : 53+547.822.3+547.772:

СИНТЕЗ 1-ФЕНИЛ-3-МЕТИЛ-5-(1'-МЕТИЛ-4'-ПИПЕРИДИЛ)- ПИРАЗОЛА. КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА ДИЙОДИДА 1-ФЕНИЛ-2,3-ДИМЕТИЛ- 5-(1'-МЕТИЛ-4'-ПИРИДИНИИ)ПИРАЗОЛИЯ

Р. С. ВАРТАНЯН, Р. С. ШАГИНЯН, Ж. В. КАЗАРЯН,
А. А. КАРАПЕТЯН в Ю. Т. СТРУЧКОВ

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

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова
АН СССР, Москва

Поступило 18 VI 1986

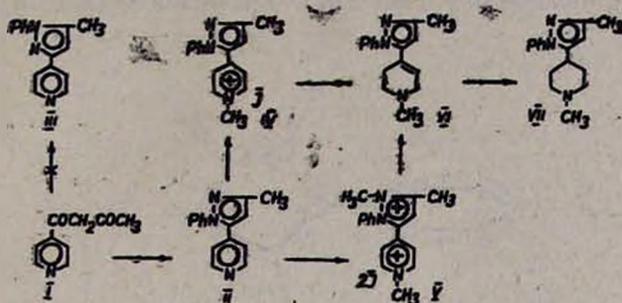
Осуществлен синтез 1-фенил-3-метил-5-(1'-метил-4'-пиперидил)пиразола. Проведено рентгеноструктурное исследование дийодида 1-фенил-2,3-диметил-5-(1'-метил-4'-пиперидил)пиразоля.

Рис. 1, табл. 3, библиографические ссылки 11.

Исследования в области синтеза функционально замещенных насыщенных шестичленных гетероциклов привели к разработке ряда способов синтеза их β-дикарбонильных производных [1—3]. Однако предложенные способы, практически в равной степени применимые для синтеза производных тетрагидропирана и тетрагидротиопирана, оказались безрезультатными для синтеза 1-(N'-алкил-4'-пиперидил)-1,3-бутан-

дионов- β -дикетонов ряда пиперидина. Целью синтеза соединений указанного типа являлось создание неконденсированных бигетероциклов ранее не известного строения для тестирования их в качестве нейротропных средств.

С целью получения фенилпиперидилпиразолов была реализована следующая схема превращений:



Взаимодействием 1-(4'-пиридил)-1,3-бутандиона, получаемого конденсацией по Кляйзену из этилового эфира изоникотиновой кислоты и ацетона [4], с фенилгидразином вместо ожидаемой смеси двух изомерных пиразолов II и III получено одно вещество, положение фенильной группы в структуре которого невозможно однозначно определить обычными спектральными методами. Полученное соединение было подвергнуто алкилированию йодистым метилом. Показано, что при использовании в качестве растворителя ацетона или метанола на холоду алкилируется только атом азота пиридинового кольца с образованием четвертичной соли IV, в то время как при нагревании смеси исходных веществ в метаноле в запаянной ампуле алкилируются атомы азота как пиридинового, так и пиразольного кольца.

С целью установления положения фенильной группы в полученных соединениях было проведено рентгеноструктурное исследование дву-четвертичной соли V. Строение катиона последней с нумерацией атомов и длинами связей показано на рисунке. В табл. 1 и 2 приведены значения валентных углов и характеристики плоских фрагментов молекулы V.

Длины связей и валентные углы имеют ожидаемые значения (рис., табл. 1). В частности, в пиридиновом и пиразольном циклах длины связей существенно выравнены и в пределах 3σ находятся в хорошем согласии со стандартными значениями для соответствующих гетероциклов [5—7], что свидетельствует о делокализации положительных зарядов в указанных кольцах.

Все три цикла катиона плоские (значения индивидуальных отклонений атома от среднеквадратичных плоскостей не превышают $0,032 \text{ \AA}$, табл. 2) и выведены из сопряжения друг с другом, по-видимому, из-за пространственных препятствий между двумя объемистыми заместителями в соседних положениях пиразольного цикла. Двугранные углы, образованные плоскостью пиразольного кольца с плоскостями пиридинового и бензольного колец, соответственно равны 25 и 62° , а двугранный

угол между плоскостями пиридинового и бензольного колец равен 73° (табл. 2).

Расстояния между катионами и анионами в кристалле V обычные для ван-дер-ваальсовых взаимодействий: так, кратчайшие контакты анион-катион I(1)...N(1) 3,719(3) и I(2)...N(9) 3,698(3) Å близки к сумме 3,65 Å ван-дер-ваальсовых радиусов соответствующих атомов [8]. Таким образом, однозначно доказано, что V имеет приведенную на схеме структуру.

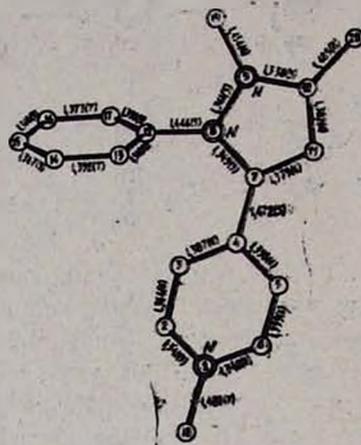


Рис. Строение катиона молекулы V с нумерацией атомов:

Валентные углы ω (σ) (град.)

Таблица I'

Угол	ω (σ)	Угол	ω (σ)
C(2) N(1) C(6)	119,9 (4)	C(4) C(7) N(8)	124,0 (3)
N(1) C(2) C(3)	121,1 (4)	C(4) C(7) C(11)	128,2 (4)
C(2) C(3) C(4)	120,1 (4)	C(7) N(8) C(12)	130,6 (3)
C(3) C(4) C(5)	117,5 (4)	N(9) N(8) C(12)	120,9 (3)
C(4) C(5) C(6)	120,3 (4)	N(8) N(9) C(19)	121,8 (3)
C(5) C(6) N(1)	120,9 (4)	C(10) N(9) C(19)	128,9 (4)
C(2) N(1) C(18)	120,9 (4)	N(9) C(10) C(20)	121,8 (4)
C(6) N(1) C(18)	119,1 (4)	C(11) C(10) C(20)	130,6 (5)
C(3) C(4) C(7)	124,3 (4)	C(12) C(13) C(14)	117,6 (4)
C(5) C(4) C(7)	118,2 (3)	C(13) C(14) C(15)	120,8 (5)
C(7) N(8) N(9)	108,2 (3)	C(14) C(15) C(16)	120,4 (6)
N(8) N(9) C(10)	109,2 (3)	C(15) C(16) C(17)	120,7 (5)
N(9) C(10) C(11)	107,5 (4)	C(16) C(17) C(12)	118,2 (5)
C(10) C(11) C(7)	107,3 (4)	C(17) C(12) C(13)	112,2 (4)
C(11) C(7) N(8)	106,3 (4)	N(8) C(12) C(13)	118,5 (4)
		N(8) C(12) C(17)	119,2 (4)

Полученные соли IV и V были восстановлены боргидридом натрия, приводя в итоге к одному и тому же продукту, а именно 1-фенил-3-метил-5-(1',2',5',6'-тетрагидро-4'-пиридил)пиразолу (VI). Восстановлением последнего в присутствии 10% палладия на угле была реализована искомая схема превращений для получения фенилпиперидилпиразолов.

Все полученные соединения переданы на биологические испытания по выявлению нейротропной активности.

Таблица 2

Плоские фрагменты катиона
а) Отклонение атомов Δ (Å) от среднеквадратичных плоскостей

Пло- скость I	Δ	Δ/σ	Пло- скость II	Δ	Δ/σ	Пло- скость III	Δ	Δ/σ
N (1)	0,022	6,3	C (7)	0,003	0,8	C (12)	0,004	1,0
C (2)	-0,020	4,5	N (8)	-0,003	0,9	C (13)	0,003	0,7
C (3)	-0,018	4,2	N (9)	0,003	0,9	C (14)	-0,009	1,7
C (4)	0,032	8,4	C (10)	-0,002	0,5	C (15)	0,001	0,1
C (5)	-0,027	6,1	C (11)	-0,001	0,3	C (16)	0,013	2,5
C (6)	-0,011	2,4	C (4)*	-0,112	28,7	C (17)	-0,014	2,9
C (7)*	0,138	36,2	C (12)*	0,109	26,9	N (8)*	-0,043	14,5
C (18)*	0,191	28,1	C (19)*	0,096	16,2			
			C (20)*	0,024	3,0			

б) Уравнение плоскостей $Ax + By + Cz - D = 0$
в ортогональной системе координат

Плоскость	A	B	C	D
I	-0,8397	-0,2718	-0,4701	-3,7617
II	-0,9899	-6,0256	-0,1392	-0,1915
III	-0,1810	-0,3914	0,9023	0,1783

в) Двугранные углы (град.) между плоскостями

Плоскости	Угол	Плоскости	Угол
I—II	25	II—III	107
I—III	118		

Испытания проводились на мышах. Для оценки противосудорожного действия применяли методику антагонизма с коразолом [9]. Эта модель служила одновременно прогностическим тестом для оценки транквилизирующего действия веществ [10]. Соединения вводились в виде взвеси с твин-80 внутривенно.

Установлено, что соединения V и VI в дозе 5 мг/кг предупреждают клонические коразоловые судороги у 40% мышей, что может свидетельствовать об их противосудорожных и транквилизирующих свойствах.

В той же дозе соединения IV и VII почти лишены подобных эффектов.

Экспериментальная часть

ИК спектры регистрировались на приборе UR-20, спектры ПМР—на спектрометре «Varian T-60» с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта, ТСХ проводилась на пластинках «Silufol UV-254», проявитель—пары йода.

Рентгеноструктурное исследование проведено на 4-кружном автоматическом дифрактометре «Хилгер-Уоттс» с использованием MoK_α -излучения (графитовый монохроматор).

Кристаллы V триклинные:

$a = 7,4747$ (5) Å	$V = 957,5$ (1) Å ³
$b = 10,2118$ (3)	$M = 519,19$
$c = 13,804$ (1)	$d_{\text{пл.ч}} = 1,80$ г/см ³
$\alpha = 107,192$ (4)°	$Z = 2$
$\beta = 93,278$ (6)	пространственная группа $P\bar{1}$
$\gamma = 105,809$ (4)	

Интенсивности 3278 независимых отражений в области $1^\circ \leq \theta \leq 30^\circ$ измерены методом $\theta/2\theta$ -сканирования. В структурных расчетах, выполненных на ЭВМ «Эклипс S/200», по программам INEXTL [11] использовано 2870 отражений с $F^2 \geq 2\sigma$. Структура расшифрована методом тяжелого атома и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении. Атомы водорода, положения которых локализованы в разностном синтезе электронной плотности, включены в уточнение в изотропном приближении. Окончательные значения факторов расхожимости $R = 0,024$ и $R_w = 0,028$. Координаты атомов и параметры их температурных факторов приведены в табл. 3.

1-Фенил-3-метил-5-(4'-пиридил)пиразол (II). Смесь 3,3 г (0,02 моля) diketона I и 2,2 г (0,02 моля) фенилгидразина в 30 мл абс. толуола кипятят в колбе, снабженной насадкой Дина-Старка, до полного водоотделения. Отгоняют толуол, остаток кристаллизуют из гексана. Получают 4,4 г (94%) соединения II с т. пл. $73-74^\circ$ (из гексана), R_f 0,56 (метанол—эфир 1:2). Найдено %: С 76,32; Н 5,39; N 18,04. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$. Вычислено %: С 76,57; Н 5,57; N 17,86. Спектр ПМР (в $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 8,55 д ($J = 6$ Гц, 2Н, 2'- и 6'-СН), 7,25—7,60 м (5Н, C_6H_5), 7,17 д ($J = 6$ Гц, 2Н, 3'- и 5'-СН), 6,65 с (1Н, 4-СН), 2,30 с (3Н, 3-СН₃).

Йодид 1-фенил-3-метил-5-(1'-метил-4'-пиридиний)пиразола (IV). Раствор 3,5 г (0,015 моля) фенилпиразола II и 12,0 г (0,08 моля) йодистого метила в 30 мл абс. ацетона или метанола оставляют на ночь при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают сухим эфиром. Получают 3,2 г (57%) IV с т. пл. $229-230^\circ$ (из метанола), R_f 0,42 (бутанол-вода-уксусная кислота, 7:2:1). Найдено %: I 34,02; N 10,96. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{IN}_3$. Вычислено %: I 33,64; N 11,14. Спектр ПМР (в $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: δ , 93 д ($J = 6$ Гц, 2Н, 2'- и 6'-СН),

Таблица 3

Координаты атомов $\times 10^4$ ($\times 10^3$ для атома I и $\times 10^3$ для атома H) и параметры температурных факторов*

Атом	x/a	y/b	z/c	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
I (1)	29351 (4)	37608 (3)	59582 (2)	4,16 (1)	3,32 (1)	4,86 (2)	1,71 (1)	0,64 (1)	1,00 (1)
I (2)	-17589 (4)	-7372 (3)	12874 (2)	3,95 (1)	4,81 (1)	3,57 (1)	1,72 (1)	0,62 (1)	1,21 (1)
N (1)	1625 (5)	7689 (3)	5790 (2)	4,0 (2)	2,9 (1)	2,9 (1)	1,3 (1)	0,1 (1)	0,8 (1)
C (2)	2269 (6)	6919 (4)	5000 (3)	4,7 (2)	2,6 (2)	2,9 (2)	1,7 (1)	-0,01 (1)	0,5 (1)
C (3)	2774 (6)	7420 (4)	4211 (3)	3,7 (2)	3,0 (2)	2,8 (2)	1,8 (1)	0,5 (1)	0,6 (1)
C (4)	2620 (5)	8745 (4)	4215 (3)	2,7 (2)	2,7 (1)	2,8 (1)	1,0 (1)	-0,1 (1)	0,6 (1)
C (5)	2085 (6)	9566 (4)	5079 (3)	4,0 (2)	2,6 (2)	8,2 (2)	1,4 (1)	0,3 (1)	0,5 (1)
C (6)	1573 (6)	9017 (4)	5842 (3)	5,0 (2)	3,2 (2)	2,8 (2)	2,0 (2)	0,9 (2)	0,6 (1)
C (7)	2993 (5)	9334 (4)	3368 (3)	2,5 (2)	2,6 (1)	3,1 (2)	0,9 (1)	0,0 (1)	0,7 (1)
N (8)	2849 (4)	8519 (3)	2382 (2)	3,0 (1)	2,4 (1)	2,7 (1)	0,9 (1)	0,3 (1)	0,7 (1)
N (9)	3214 (4)	9409 (3)	1805 (2)	2,8 (1)	2,9 (1)	3,2 (1)	0,7 (1)	0,3 (1)	1,2 (1)
C (10)	3606 (5)	10773 (4)	2415 (3)	2,9 (2)	2,9 (2)	4,0 (2)	0,6 (1)	-0,0 (1)	1,2 (1)
C (11)	3475 (6)	10752 (4)	3465 (3)	3,5 (2)	2,4 (2)	3,7 (2)	0,6 (1)	-0,1 (1)	0,6 (1)
C (12)	2234 (5)	6974 (4)	1907 (3)	3,4 (2)	2,4 (1)	2,7 (1)	0,8 (1)	0,2 (1)	0,5 (1)
C (13)	383 (6)	6241 (5)	1856 (3)	3,5 (2)	3,4 (2)	3,6 (2)	1,2 (2)	0,1 (1)	0,8 (1)
C (14)	-164 (8)	4748 (5)	1434 (4)	4,5 (2)	3,3 (2)	5,5 (3)	0,0 (2)	0,6 (2)	1,2 (2)
C (15)	1106 (9)	4052 (6)	1073 (4)	7,1 (3)	2,9 (2)	4,6 (2)	1,4 (2)	-0,9 (2)	0,1 (2)
C (16)	2935 (9)	4808 (5)	1124 (4)	6,3 (3)	3,9 (2)	4,9 (2)	3,0 (2)	0,9 (2)	0,6 (2)
C (17)	3547 (7)	6278 (5)	1560 (4)	4,3 (2)	3,7 (2)	4,4 (2)	1,7 (2)	1,3 (2)	1,1 (2)
C (18)	856 (10)	7069 (6)	6576 (4)	7,4 (3)	3,8 (2)	3,7 (2)	2,2 (2)	1,8 (2)	1,8 (2)
C (19)	3038 (8)	9853 (6)	692 (4)	3,9 (2)	4,4 (2)	3,3 (2)	1,0 (2)	0,4 (2)	1,3 (2)
C (20)	4035 (11)	11997 (6)	2002 (5)	6,6 (3)	3,7 (2)	5,4 (3)	0,7 (2)	0,3 (3)	2,2 (2)

Атом	x/a	y/b	z/c
H (2)	249 (6)	612 (5)	510 (3)
H (5)	202 (6)	10501 (5)	518 (3)
H (11)	357 (6)	1156 (6)	394 (3)
H (14)	134 (8)	435 (5)	139 (3)
H (16)	368 (7)	436 (3)	89 (4)
H (18A)	113 (8)	628 (7)	652 (4)
H (18C)	-44 (9)	658 (7)	635 (5)
H (19B)	213 (9)	800 (7)	44 (5)
H (20A)	290 (9)	1189 (7)	155 (5)
H (20C)	448 (9)	1285 (7)	258 (5)

* Анизотропный температурный фактор имеет вид:

Продолжение таблицы 3

<i>V</i> _{изо}	Атом	<i>x</i> ' <i>a</i>	<i>y</i> ' <i>b</i>	<i>z</i> ' <i>c</i>	<i>V</i> _{изо}
4 (1)	II (3)	320 (5)	698 (4)	378 (3)	2 (1)
4 (1)	H (6)	120 (5)	9 (4)	639 (3)	3 (1)
4 (1)	II (13)	424 (6)	671 (5)	205 (3)	4 (1)
5 (1)	H (15)	72 (8)	312 (7)	79 (5)	7 (2)
5 (1)	H (17)	464 (6)	680 (5)	160 (3)	4 (1)
6 (1)	H (18B)	105 (2)	787 (6)	728 (4)	6 (1)
8 (2)	H (19A)	262 (8)	943 (7)	50 (5)	7 (2)
7 (2)	H (19C)	428 (10)	893 (7)	47 (5)	8 (2)
9 (2)	H (20B)	501 (8)	119 (6)	171 (4)	6 (1)
8 (2)					

$$T = \exp \left[-1/4 (B_{11} h^2 a^{*2} + \dots - 2B_{23} k l b^* c^*) \right],$$

7,02 д ($J=6$ Гц, 2Н, 3'- и 5'-СН), 7,30—7,70 м (5Н, C_6H_5), 7,10 с (1Н, 4-СН), 4,35 с (3Н, 1'-СН₃), 2,37 с (3Н, 3-СН₃).

Дийодид 1-фенил-2,3-диметил-5-(1'-метил-4'-пиридиный)пиразолия (V). Смесь 2,4 г (0,01 моля) фенилпиразола II и 6,0 г (0,04 моля) йодистого метила кипятят в 30 мл метанола в запаянной ампуле 7—8 ч. Охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают метанолом. Получают 4,3 г (83%) V с т. пл. 241—242° (из спирта), R_f 0,33, (бутанол-вода-уксусная кислота, 7:2:1). Найдено %: I 48,52; N 7,85. $C_{17}H_{19}I_2N_3$. Вычислено %: I 48,89; N 8,09. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1530 (аром. кольцо пиразолия), 1570 (аром. кольцо пиридиния), 1620 (аром. кольцо бензола). Спектр ПМР (в ДМСО- d_6), δ , м. д.: 9,03 д ($J=6$ Гц, 2Н, 2'- и 6'-СН), 7,60—8,10 м (8Н, C_6H_5 , 4-СН, 3'- и 5'-СН), 4,23 с (3Н, 1'-СН₃), 3,70 с (3Н, 2-СН₃), 2,60 с (3Н, 3-СН₃). Масс-спектр, m/e : 235 (M^+-2CH_3I).

1-Фенил-3-метил-5-(1'-метил-1',2',5',6'-тетрагидро-4'-пиридил)пиразол (VI). К раствору 2 г (0,005 моля) четвертичной соли IV в 30 мл метанола добавляют по порциям 0,4 г (0,011 моля) боргидрида натрия так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 30°. Смесь кипятят 2—3 ч, отгоняют метанол, остаток обрабатывают 40% раствором гидроксида натрия и экстрагируют сначала эфиром, затем хлороформом. После высушивания и удаления растворителей остаток перегоняют в вакууме. Получают 1,0 г (79%) VI с т. кип. 145—146°/2 мм в виде вязкой жидкости, R_f 0,52 (ДМФА). Найдено %: С 75,53; Н 7,70; N 16,32. $C_{16}H_{19}N_3$. Вычислено %: С 75,85; Н 7,56; N 16,59. Спектр ПМР (в CCl_4), δ , м. д.: 7,50 с (5Н, C_6H_5), 6,56 с (1Н, 4-СН), 5,85 м (1Н, 3'-СН), 2,80—3,10 м (2Н, 2'-СН₂), 2,64 с (3Н, 1'-СН₃), 2,30—2,55 м (4Н, 5'- и 6'-СН₂), 2,26 с (3Н, 3-СН₃). Т. пл. гидрохлорида 225—226° (из ацетона). Найдено %: Cl 12,57; $C_{16}H_{19}N_3 \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 12,26.

Аналогично из 2,6 г (0,005 моля) дичетвертичной соли V и 0,4 г (0,011 моля) боргидрида натрия получено 0,9 г (75%) VI.

1-Фенил-3-метил-5-(1'-метил-4'-пиперидил)пиразол (VII). В смесь 1,2 г (0,004 моля) гидрохлорида VI, 0,7 г 10% палладия на угле и 30 мл абс. метанола пропускают ток водорода до прекращения его поглощения. Осадок отфильтровывают, удаляют метанол. Получают 0,85 г (83%) VII с т. пл. 131—132° (из гексана), R_f 0,41 (ДМФА). Найдено %: С 75,47; Н 8,54; N 16,30. $C_{16}H_{21}N_3$. Вычислено %: С 75,25; Н 8,29; N 16,46. Спектр ПМР (в ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7,30 с (5Н, C_6H_5), 5,93 с (1Н, 4-СН), 2,50—2,75 м (9Н, 2'-, 3'-, 5'-, 6'-СН₂, 4'-СН), 2,10 с (3Н, 1'-СН₃), 1,95 с (3Н, 3-СН₃). Масс-спектр, m/e : 255 (M^+). Т. пл. гидрохлорида 179—180° (из ацетона). Найдено %: Cl 12,43. $C_{16}H_{21}N_3 \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 12,18.

1-Ֆենիլ-3-Մեթիլ-5-(1'-Մեթիլ-4'-Գիթերիդիլ)Գիբազոլի ՍԻՆԹԵԶԸ
1-Ֆենիլ-2,3-Դիմեթիլ-5-(1'-Մեթիլ-4'-Գիթերիդիլ)Գիբազոլի ՈՒՄՄ
ԴԻՅՈՂԻԿԻ ԲՅՈՒՐԵՂԱԿԱՆ ԵՎ ՄՈՆԵԿՈՒԱՑԻՆ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ

Ռ. Ս. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ռ. Ս. ՇԱՀԻՆՅԱՆ, Ժ. Վ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ,
Հ. Ա. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ Ե ՅՈՒ. Տ. ՍՏՐՈՒՉԿՈՎ

Իրականացված է 1-ֆենիլ-3-մեթիլ-5-(1'-մեթիլ-4'-պիպերիդիլ) պիբազոլի սինթեզը համապատասխան պիրիդիլպիրազոլի վերականգնմամբ: Իրականացված է 1-ֆենիլ-2,3-դիմեթիլ-5-(1'-մեթիլ-4'-պիրիդինիում) պիրազոլիումի դիյոդիդի սինթեզի սկզբնական ուղղված քայլին հետազոտումը:

THE SYNTHESIS OF 1-PHENYL-3-METHYL-5-(1'-METHYL-4'-PIPERIDYL)PYRAZOLE. THE CRYSTALLINE AND MOLECULAR STRUCTURE OF 1-PHENYL-2,3-DIMETHYL-5-(1'-METHYL-4'-PYRIDINIUM)PYRAZOLIUM DIIODIDE

R. S. VARTANIAN, R. S. SHAHINIAN, Zh. V. GHAZARIAN,
H. A. KARAPETIAN and Yu. T. STRUCHKOV

The title piperidylpyrazole has been synthesised by reduction of corresponding pyridylpyrazole and has been tested for neurotropic activity. The X-ray analysis of 1-phenyl-2,3-dimethyl-5-(1'-methyl-4'-pyridinium)pyrazolium diiodide single crystal has been carried out.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вартањан Р. С., Казарян Ж. В., Вартањан С. А. — ХГС, 1979, № 3, с. 309.
2. Вартањан Р. С., Казарян Ж. В., Вартањан С. А. — Арм. хим. ж.—1980, т. 33, № 3, с. 224.
3. Вартањан Р. С., Шагинян Р. С., Вартањан С. А. — Арм. хим. ж., 1982, т. 35, № 7, с. 472.
4. Faulstich L. — Farmaco. Ed. Sci., 1954, vol. 9, № 7, p. 603.
5. La Cour T., Rasmussen S. E. — Acta Chem. Scand., 1973, vol. 27, № 6. p. 1845.
6. Китайгородский А. И., Зоркий П. М., Бельский В. К. — Строение органического вещества. Данные структурных исследований, 1971—1973. М., Наука, 1982.
7. Sutton L. E. — Tables of Interatomic Distances and Configurations in Molecules and Ions, London, Chemical Society, 1965, p. 288.
8. Pauling L. — Nature of the Chemical Bonds, 1st-ed edition, New-York, Ithaca, Cornell University Press, 1960, p. 644.
9. Swinyard E., Brown W., Goodmen J. — J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1952, vol. 106, № 3, p 319.
10. Выхляев Ю. В., Клягуль Т. А. Фармакология транквилизаторов производных 1,4-бензодиазепина. Успехи в создании новых лекарственных средств, М., Медицина, 1973, стр. 70.
11. Герр Р. Г., Яновский А. И., Стручков Ю. Т. — Кристаллография, 1983, т. 28, № 9, с. 1029.

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ДИАСТЕРЕОМЕРНЫХ 2-АЛКИЛТЕТРАГИДРОТИОПИРАН-4-КАРБАЛЬДЕГИДОВ

А. П. ЕНГОЯН, Р. А. КУРОЯН и С. А. ВАРТАНЯН

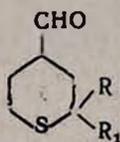
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 27 I 1987

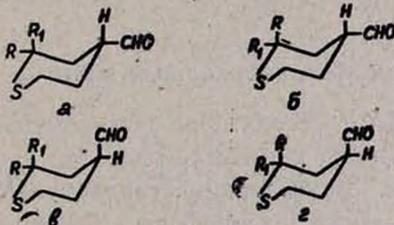
Установлено, что если во втором положении тетрагидротиопиранового цикла находятся два алкильных радикала, то альдегидная группа занимает экваториальное положение. Если указанные алкильные группы не одинаковы, то тетрагидротиопиран-4-карбальдегиды получают в двух диастереомерных формах. В случаях 2-метилзамещенного тетрагидротиопиран-4-карбальдегида в *цис*-изомере оба заместителя (метильная и формильная группы) занимают экваториальное положение, а в *транс*-изомере формильная группа занимает аксиальное положение.

Табл. 1, библиографические ссылки 2.

Ранее нами сообщалось о синтезе тетрагидротиопиран-4-карбальдегидов [1, 2], содержащих во втором положении гетероциклического кольца один или два алкильных заместителя. Естественно, что за счет заместителей и альдегидной группы они должны существовать в геометрически изомерных формах. Поэтому нами изучено пространственное строение синтезированных альдегидов с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .



I. $R=R_1=\text{CH}_3$; II. $R=\text{CH}_3$, $R_1=\text{C}_2\text{H}_5$; III. $R=\text{H}$, $R_1=\text{C}_2\text{H}_5$



В спектре ПМР альдегида I протон при C_4 взаимодействует с протонами соседних атомов углерода C_3 и C_5 с константами спин-спинового взаимодействия (КССВ) $J=11,6$; $2,8$ и $11,6$; $3,0$ Гц, которые соответствуют аксиально-аксиальному и аксиально-экваториальному взаимодействию 4-Н с протонами C_3 и C_5 . Эти данные однозначно доказывают, что альдегидная группа в экваториальном положении и пространственное строение молекулы описываются структурой I. В случае 2-метил-2-этилтетрагидротиопиран-4-карбальдегида (II) резонансные поглоще-

ния альдегидного протона в ПМР спектре (9,59 м. д.) и карбонильного углерода в ЯМР ^{13}C спектре (202, 84) практически совпадают с соответствующими величинами для альдегида I (9,58 и 202,65 м. д., табл.). Следовательно, в данном случае альдегидная группа также находится в экваториальном положении. Вместе с тем в ЯМР ^{13}C спектре альдегида II наблюдается два набора сигналов от всех углеродных атомов, связанные с различным расположением метильной и этильной групп при C_2 , т. е. альдегид II получается в виде смеси двух диастереомеров а и б. В спектре ПМР 2-метилтетрагидропиран-4-карбальдегида (III) наблюдаются два резонансных поглощения от протона альдегидной группы при 9,59 и 9,70 м. д., относящиеся, соответственно, к экваториальному и аксиальному расположению альдегидной группы. Для протона второго положения тетрагидропиранового цикла в спектре ПМР найдена КССВ с протонами третьего положения $J=10,8$ и $2,8$ Гц, соответствующая аксиально-аксиальному и аксиально-экваториальному взаимодействию. Следовательно, метильная группа при C_2 находится в экваториальном положении и поэтому альдегид III представляет собой смесь двух изомеров типа в и г.

Таблица

Параметры спектров ЯМР ^{13}C 2-алкил(2,2-диалкил)тетрагидропиран-4-карбальдегидов (I—III) (д, м. д.)

Изомер	R	R ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C=O	2-R
а	CH ₃	CH ₃	39,32	26,68	46,19	25,02	40,71	202,65	31,51 26,86
а и б	CH ₃	C ₂ H ₅	42,78 43,26	26,66 27,33	45,64 45,96	24,59 24,67	38,73 38,94	202,84	23,83 CH ₃ 27,30 29,87 36,85 CH ₂ 7,92 8,71 CH ₃
а и г	H	CH ₃	36,94 33,24	28,63 25,90	50,60 46,13	26,67 24,97	36,00 34,41	202,77	21,56 21,36

Экспериментальная часть

Спектры ПМР и ЯМР ^{13}C сняты на спектрометре XL-200 (200 МГц) фирмы «Вариан». Значения химических сдвигов приведены в миллионных долях (σ -шкала). Внутренний стандарт—ТМС в случае ^{13}C —ГМДС. Растворитель—дейтерохлороформ. Синтез исследуемых альдегидов описан в работах [1, 2].

ԴԻԱՍՏԵՐԵՆՏԵՐԱՑԻՆ 2-ԱԼԿԻԼՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՔԻՈՊԻՐԱՆ-4-ԿԱՐԲԱԼԴԵԻԴՆԵՐԻ ՏԱՐԱՍԱԿԱՆ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ

Ա. Փ. ՆԻՅՈՅԱՆ, Ռ. Հ. ԿՈՒՌՈՅԱՆ Ե Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Ցույց է տրված, որ եթե տետրահիդրոքսիպիրանի օդակի երկրորդ դիրքերում գտնվում են երկու ակիլալին տեղակալիչներ, ապա ակտեհիդալին

խումբը էվկատորիալ վիճակում է: Եթե նշված ալիլալին խմբերը տարբեր են, ապա տետրահիդրոթիոպիրան-4-կարբալդեհիդները ստացվում են երկու դիաստերեոմեր ձևերով: 2-Մեթիլտեղակալված տետրահիդրոթիոպիրան-4-կարբալդեհիդի ցիս իզոմերի մեջ երկու տեղակալիչները (մեթիլալին և ալդեհիդալին խմբերը) գտնվում են էվկատորիալ վիճակում, իսկ տրանս իզոմերի մեջ ալդեհիդալին խումբը աքսիալ վիճակում է:

THE STERIC STRUCTURE OF THE DIASTEREOMERIC 2-ALKYLTETRAHYDROTHIOPYRAN-4-CARBALDEHYDES

A. P. YENGOYAN, R. H. KUROYAN and S. H. VARDANIAN

It has been shown that in the case of two alkyl substituents in the second position of tetrahydrothiopyran ring, aldehyde group takes up an equatorial position, and besides, if these alkyl groups diverge two diastereomeric tetrahydrothiopyran-4-carbaldehydes are present. The two substituents (methyl and aldehyde groups) in *cis*-isomers of 2-methyl-substituted tetrahydrothiopyran-4-carbaldehyde takes up the equatorial position whereas aldehyde group in *trans*-isomer holds the axial position.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Куроян Р. А., Арутюнян Н. С., Минасян С. А., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1977, т. 30, № 6, с. 516.
2. Куроян Р. А., Сихчян Г. М., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1984, т. 37, № 6, с. 360.

Армянский химический журнал, т. 40, № 9, стр: 563—569 (1987 г.)

УДК 547.552.2

СИНТЕЗ 1-ФЕНЭТИЛ-2-МЕТИЛ- И 1-МЕТИЛ-2-ФЕНЭТИЛ-4-(N-ПРОПИОНИЛАНИЛИНО)ГЕКСАГИДРОПИРИДАЗИНОВ

Р. С. ВАРТАНЯН, А. Л. ГЮЛЬБУДАГЯН, А. Х. ХАНАМИРЯН,
А. А. КАРАПЕТЯН и Ю. Т. СТРУЧКОВ

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

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова.
АН СССР, Москва

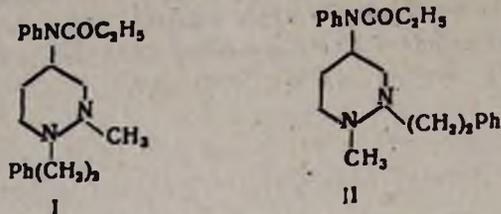
Поступило 5 VI 1987

Осуществлен синтез 1-фенэтил-2-метил- и 1-метил-2-фенэтил-4-(N-пропиониланилино)гексагидропиридазинов исходя из 1,2-диэтоксикарбонил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазина. Проведено рентгеноструктурное исследование 1-этоксикарбонил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазина.

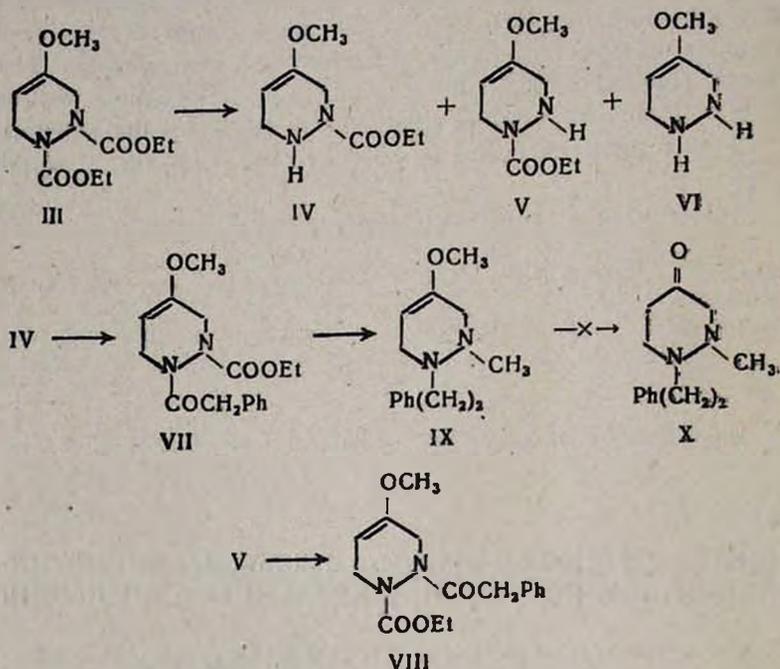
Рис. 1, табл. 1, библ. ссылки 2.

Как известно, одним из наиболее мощных анальгетиков, применяемых в настоящее время в медицинской практике, является фентанил—1-(2'-фенэтил)-4-пропиониланилинопиперидин. С целью поиска новых

анальгетических средств нами синтезированы аналоги фентанила, содержащие вместо пиперидинового кольца гексагидропиридазиновое.



Исходными веществами для синтеза I и II могли служить соответствующие гетероциклические кетоны, для получения которых осуществлен следующий ряд превращений:

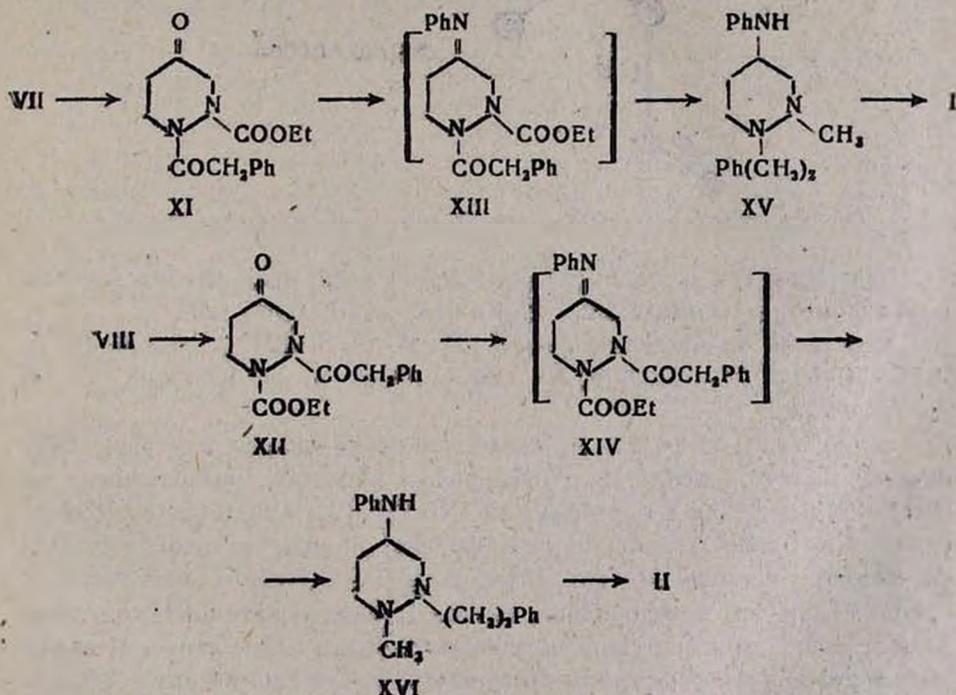


1,2-Диазоксикарбонил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (III) [1] подвергнут щелочному гидролизу гидроокисью калия в спирте. При этом наряду с небольшим количеством 4-метокси-1,2,3,4-тетрагидропиридазина (VI) в основном образуется продукт частичного гидролиза, который, согласно ТСХ, является смесью двух изомерных этоксикарбонилтетрагидропиридазинов IV и V. Так как один из изомеров кристаллический, а другой жидкий, их удалось разделить перекристаллизацией, однако сделать отнесение их структур на основании спектральных данных оказалось невозможным. Для установления структуры кристаллического изомера предпринято его рентгеноструктурное исследование.

Установлено, что кристаллическому изомеру соответствует структура V. Структура молекулы V с нумерациями неводородных атомов и с длинами связей показана на рисунке. Тетрагидропиридазиновое кольцо имеет несимметричную конформацию полукресла (выходы атомов

N(1) и N(2) из средней плоскости остальных атомов цикла составляют—0,236 и 0,442Å, соответственно). Суммы валентных углов указывают, что атом азота N(1) имеет практически плоскую конфигурацию (N(2)N(1)C(6) 117,5 N(2)N(1)C(9) 119,8 и C(6)N(1)C(9) 118,5°, сумма 355,8°), а атом азота N(2)—пирамидальную (N(1)N(2)C(3) 109,0, N(1)N(2)H(2) 99 и C(3)N(2)H(2) 112°, сумма 320°). Геометрические параметры молекулы в целом имеют ожидаемые значения. В кристалле молекулы образуют бесконечные спирали вокруг оси *b* за счет Н-связи N(2)—H(2)...N(2) (0,5—*x*, —0,5+*y*, 0,5—*z*) (N...N 3,053(3), N—H 1,05(4), H...N 2,05(4)Å, N—H...N 158(1)°).

Соединения IV и V ацилированы далее хлорангидридом фенилуксусной кислоты в амиды VII и VIII. Восстановлением амида VII алюмогидридом лития (АГЛ) получен 1-(2'-фенэтил)-2-метил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (IX), кислотный гидролиз которого должен был привести к ожидаемому кетону X. Однако из-за быстрого осмоления X провести с ним дальнейшие превращения не удалось. В связи с этим гидролизу были подвергнуты соединения VII и VIII. Полученные таким образом кетоны XI и XII взаимодействием с анилином превращены в соответствующие основания Шиффа XIII и XIV, восстановленные далее АГЛ в XV и XVI, ацилированием которых пропионилхлоридом получены искомые I и II.



Биологические испытания цитратов I и II показали, что они не обладают анальгетической активностью.

Экспериментальная часть

ИК спектры регистрировались на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР—на спектрометре «Varian T-60» (60 МГц), с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС; ТСХ проводилась на пластинках «Silufol UV-254».

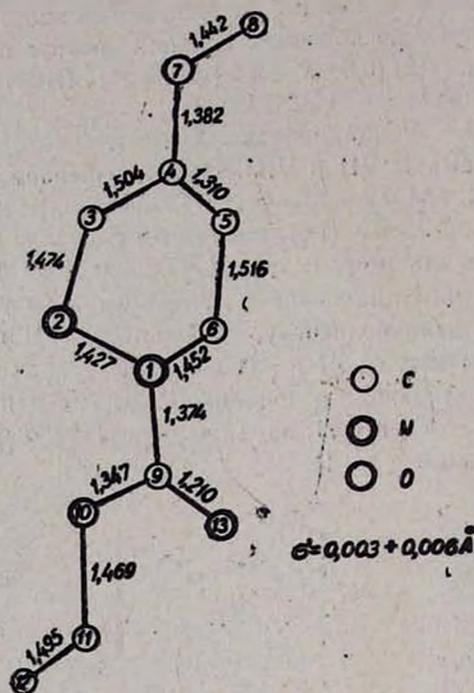


Рис. Строение молекулы V с нумерацией атомов и длинами связей.

Рентгеновский эксперимент проведен на 4-кружном автоматическом дифрактометре «Синтекс Р2» (MoK α -излучение) при—120°.

Кристаллы моноклинные, $a=8,433$ (4), $b=5,142$ (3), $c=21,61$ (1) Å, $\beta=95,70$ (5)°, $V=932,4$ (9) Å³, $M=186,2$, $d_{\text{выч}}=1,3$ г/см³, $Z=4$, пр. гр. $P2_1/n$.

В области $1^\circ \leq \theta \leq 25^\circ$ методом $\theta/2\theta$ -сканирования измерены 2025 независимых отражений. В структурных расчетах, выполненных на ЭВМ «Eclipse S/200» по программам INEXTL [2], использовано 1094 отражений с $F^2 \geq 9\sigma$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов Н локализованы в разностном синтезе электронной плотности. Все атомы Н включены в уточнение с фиксированными изотропными параметрами ($B_{\text{изо}}=4$ Å²). Окончательные значения факторов расходимости $R=0,055$ и $R_w=0,047$. Координаты атомов приведены в таблице.

Гидролиз 1,2-диэтоксикарбонил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридина (III). Смесь 205 г (0,79 моля) соединения III, 91,2 г (1,6 моля) гидроксида калия и 500 мл этанола кипятят 4 ч. После охлаждения осадок фильтруют, промывают 100 мл этанола. После отгонки растворите-

ля остаток перегоняют. Получают 21,5 г (24%) VI с т. кип. 60—65°/0,1 мм, R_f 0,54, (ацетон : гексан, 5 : 7). Найдено %: С 52,43; Н 8,71; N 24,33. $C_8H_{10}N_2O$. Вычислено %: С 52,61; Н 8,83; N 24,54. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=C), 3300—3400 (NHNH). Спектр ПМР (в CCl_4), δ , м. д.: 4,66 т (1Н, СН); 3,50 с (3Н, CH_3), 3,60—3,20 м (6Н, $2CH_2$, NHNH). Получают также 85,5 г (58%) смеси IV и V, перегнавшейся при 105—110°/0,1 мм. Смесь IV и V растворяют в 500 мл эфира и охлаждают до —50÷—60°. Осадок фильтруют и промывают 50 мл холодного эфира. Получают 44,5 г (30%) соединения V с т. пл. 75—76°, R_f 0,57 (силикагель КСК, ацетон : гексан, 1 : 1). Найдено %: С 51,47; Н 7,45; N 15,11. $C_8H_{14}N_2O_3$. Вычислено %: С 51,60; Н 7,58; N 15,04. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=C), 1730 (C=O), 3400 (NH). Спектр ПМР (в CCl_4), δ , м. д.: 4,55 т (1Н, СН), 4,16 кв (2Н, CH_2O), 4,20—3,80 м (3Н, $3-CH_2$, NH), 3,50 с (3Н, CH_3O), 3,28 м (2Н, $6-CH_2$), 1,28 т (3Н, CH_3CH_2). Фильтрат упаривают, остаток перегоняют. Получают 41 г (28%) IV с т. кип. 92—95°/0,1 мм R_f 0,49 (силикагель КСК, ацетон—гексан, 1 : 1). Найдено %: С 51,24; Н 7,04; N 14,81. $C_8H_{14}N_2O_3$. Вычислено %: С 51,60; Н 7,58; N 15,04. Спектр ПМР (в CCl_4), δ , м. д.: 4,60 т (1Н, СН), 4,15—3,85 уш. с. (1Н, NH), 4,00 кв (2Н, CH_2O), 3,72 м (2Н, $3-CH_2$), 3,50 с (3Н, CH_3O), 3,33 м (2Н, $6-CH_2$), 1,27 т (3Н, CH_3CH_2).

Таблица

Координаты атомов $\times 10^4$ ($\times 10^3$ для атомов Н) и их эквивалентные изотропные температурные параметры

Атом	x/a	y/b	z/c	$B_{изо}^{экв}$	Атом	x/a	y/b	z/c
N (1)	4822 (3)	—323 (6)	2810 (1)	1,7	H (2)	288 (4)	—143 (7)	236 (1)
N (2)	3431 (3)	395 (6)	2417 (1)	1,2	H (3a)	425 (4)	320 (7)	186 (1)
C (3)	3915 (4)	1397 (7)	1825 (1)	2,2	H (3b)	282 (4)	160 (7)	151 (1)
C (4)	5148 (4)	—306 (7)	1572 (1)	2,2	H (5)	673 (4)	—330 (7)	172 (1)
C (5)	5987 (4)	—2041 (8)	1905 (1)	2,2	H (6a)	537 (4)	—419 (7)	267 (1)
C (6)	5816 (4)	—2369 (8)	2593 (1)	2,4	H (6b)	684 (4)	—230 (7)	283 (1)
O (7)	5224 (3)	273 (5)	951 (1)	2,6	H (8a)	637 (4)	—316 (7)	71 (1)
C (8)	6474 (5)	—1074 (10)	672 (2)	3,6	H (8b)	634 (4)	—448 (7)	259 (1)
C (9)	4897 (4)	154 (7)	3438 (1)	2,3	H (8c)	760 (4)	—528 (7)	889 (1)
O (10)	3797 (3)	1902 (5)	3577 (1)	2,4	H (11a)	328 (4)	453 (7)	425 (1)
C (11)	3818 (5)	2491 (8)	4243 (1)	3,2	H (11b)	492 (4)	330 (7)	443 (1)
C (12)	2885 (5)	505 (9)	4559 (1)	3,5	H (12a)	340 (4)	—152 (7)	450 (1)
O (13)	5892 (3)	—840 (6)	3806 (1)	3,2	H (12b)	299 (4)	103 (7)	500 (1)
					H (12c)	188 (4)	5 (7)	437 (1)

1-Фенилацетат-2-этоксикарбонил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (VII). К смеси 13 г (0,07 моля) соединения IV и 7,1 г (0,07 моля) триэтиламина в 50 мл бензола при охлаждении водой прикапывают 10,8 г (0,07 моля) хлорангидрида фенилуксусной кислоты. Перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Осадок фильтруют и промывают 50 мл бензола. После отгонки бензола остаток перегоняют. Получают 20 г (94%) соединения VII с т. кип. 181—182°/0,5 мм, R_f 0,56 (ацетон :

гексан, 8 : 5). Найдено %: С 63,36; Н 6,25; N 9,44. $C_{15}H_{20}N_2O_4$. Вычислено %: С 63,14; Н 6,62; N 9,20. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=C), 1685 (C=O амидн.), 1730 (C=O урет.). Спектр ПМР (в CCl_4), δ , м. д.: 7,00 с (5H, C_6H_5), 4,40 м (1H, CH), 4,00 кв (2H, OCH_2), 3,85—3,20 м (4H, 3- и 6- CH_2) 3,50 с (2H, $CH_2C_6H_5$), 3,34 с (3H, OCH_3), 1,17 т (3H, CH_3CH_2).

1-Этоксикарбонил-2-фенилацетил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (VIII). Аналогично из 13 г (0,07 моля) соединения V получают 16,5 г (77%) амида VIII с т. кип. 174—175°/0,1 мм, R_f 0,62 (ацетон—гексан, 8 : 5). Найдено %: С 63,81; Н 6,37; N 9,08. $C_{16}H_{20}N_2O_4$. Вычислено %: С 63,44; Н 6,62; N 9,20.

1-(2'-Фенэтил)-2-метил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (IX). К смеси 1,9 г (0,05 моля) АГЛ и 100 мл безводного эфира при перемешивании прикапывают 10 г (0,033 моля) соединения VII в 50 мл эфира. После обычной обработки получают 4,5 г (60%) соединения IX с т. кип. 145—147°/2 мм, R_f 0,47 (ацетон—гексан, 1 : 1). Найдено %: С 70,61; Н 9,61; N 12,22. $C_{13}H_{20}N_2O$. Вычислено %: С 70,81; Н 9,15; N 12,71. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (C=C). Спектр ПМР (в $CDCl_3$), δ , м. д.: 7,20 с (5H, C_6H_5), 4,62 м (1H, CH), 3,50 с (3H, OCH_3), 3,55—3,20 м (4H, 3-, 6- CH_2), 2,80 с (4H, CH_2CH_2), 2,41 с (3H, NCH_3).

1-Фенилацетил-2-этоксикарбонилгексагидропиридазин-4-он XI. 20 г (0,07 моля) соединения VII растворяют в 30 мл 50% спирта и подкисляют соляной кислотой. Перемешивают 4 ч, затем разбавляют водой, экстрагируют хлороформом и сушат сернокислым магнием. После отгонки растворителя остаток перегоняют. Получают 15 г (80%) XI с т. кип. 195—197°/0,5 мм, R_f 0,42 (гексан—ацетон, 8 : 5). Найдено %: С 62,72; Н 6,15; N 9,10. $C_{15}H_{18}N_2O_4$. Вычислено %: С 62,06; Н 6,25; N 9,65. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680 (C=O амидн.), 1720 (C=O кетон), 1735 (C=O урет.). Спектр ПМР (в CCl_4), δ , м. д.: 7,00 с (5H, C_6H_5), 4,80 и 3,23 д (по 1H, 3- CH_2 , 15 Гц), 4,00 кв (2H, OCH_2), 3,43 с (2H, $CH_2C_6H_5$), 3,25—3,80 м (2H, 6- CH_2), 1,17 т (3H, CH_3CH_2).

1-Этоксикарбонил-2-фенилацетилгексагидропиридазин-4-он (XII). Аналогично из 16,5 г (0,054 моля) соединения VIII получают 12 г (76%) соединения XII с т. кип. 185—186°/0,5 мм, R_f 0,41, (гексан—ацетон, 8 : 5). Найдено %: С 62,21; Н 6,08; N 9,77. $C_{15}H_{18}N_2O_4$. Вычислено %: С 62,06; Н 6,25; N 9,65.

1-(2'-Фенэтил)-2-метил-4-анилиногексагидропиридазин (XV). Смесь 15 г (0,052 моля) соединения XI, 5 г (0,054 моля) анилина и 0,1 мл уксусной кислоты в 100 мл бензола кипятят с насадкой Дина-Старка до прекращения выделения воды. После отгонки бензола в вакууме остаток восстанавливают 5 г (0,14 моля) АГЛ. После обычной обработки получают 2,4 г (17%) соединения XV с т. кип. 200—205°/1 мм, R_f 0,62 (гексан—ацетон, 1 : 1). Найдено %: С 77,62; Н 8,11; N 14,57. $C_{19}H_{25}N_3$. Вычислено %: С 77,25; Н 8,53; N 14,22. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1500 (C_6H_5), 3350 (NH). Спектр ПМР (в $CDCl_3$), δ , м. д.: 7,75—6,05 м (10H; $2C_6H_5$) 4,00—2,80 м (5H, 4-CH, 3- и 6- CH_2), 2,85 уш. с. (4H, $CH_2CH_2C_6H_5$), 2,40 с (3H, CH_3).

1-Метил-2-(2'-фенэтил)-4-анилиногексагидропиридазин (XVI). Аналогично из 12 г (0,04 моля) соединения XII и 4,2 г (0,045 моля) анилина получают 2,5 г (21%) соединения XVI с т. кип. 195—200°/1 мм, R_f 0,61 (гексан-ацетон, 1:1). Найдено %: С 77,07; Н 8,45; N 14,27. $C_{19}H_{25}N_3$. Вычислено %: С 77,25; Н 8,53; N 14,57.

1-(2'-Фенэтил)-2-метил-N-(N-пропиониланилино)гексагидропиридазин (I). К смеси 2,4 г (0,008 моля) соединения XV и 1,3 г (0,012 моля) триэтиламина в 50 мл бензола прикапывают 1,3 г (0,012 моля) пропионилхлорида в 10 мл бензола. Смесь кипятят 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, осадок фильтруют. После отгонки бензола остаток перегоняют. Получают 1,4 г (59%) соединения I с т. кип. 218—220°/0,1 мм, R_f 0,66 (гексан-ацетон, 1:1). Найдено %: С 74,51; Н 8,55; N 12,66. $C_{22}H_{28}N_3O$. Вычислено %: С 74,29; Н 8,61; N 12,38. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1675 (CO), 1500 (C_6H_5). Спектр ПМР (в CCl_4), δ , м. д.: 7,35—6,80 м (10H, $2C_6H_5$), 5,00—4,20 м (1H, CH), 3,20—2,45 м (6H, 3- и 6- CH_2 , CH_2CH_3) 2,73 уш. с. (4H, CH_2CH_2Ph), 2,20 с (3H, NCH_3), 1,75—1,60 м ($2H_{5-CH_2}$), 0,90 т (3H, CH_3CH_2).

1-Метил-2-(2'-фенэтил)-4-(N-пропиониланилино)гексагидропиридазин (II). Аналогично из 2,5 г (0,0085 моля) соединения XVI получают 1,5 г (58%) соединения II с т. кип. 215—220°/0,1 мм, R_f 0,65 (гексан-ацетон, 1:1). Найдено %: С 74,22; Н 8,12; N 12,47. $C_{22}H_{28}N_3O$. Вычислено %: С 74,29; Н 8,61; N 12,38.

1-Ֆենէթիլ-2-Մեթիլ- եւ 1-Մեթիլ-2-Ֆենէթիլ-4- (N-Պրօօնիլանիլինո)հեքսահիփրիդազին
 ՀԲՔՍԱՀԻԴՐՈՊԻՐԻԴԱԶԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Ռ. Ս. ՎԱՐԴԱՆԻԱՆ, Ա. Լ. ԳՅՈՒԼԲՈՒԴԱԳԻԱՆ, Ա. Կ. ԿՆԱՄԻՐԻԱՆ,
 Զ. Ա. ԿԱՐՊԵՏԻԱՆ, ՅՈՒ. Տ. ՍՏՐՈՒԳԻՈՎ Ե Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆԻԱՆ

Իրականացված է 1-ֆենէթիլ-2-մեթիլ- և 1-մեթիլ-2-ֆենէթիլ-4-(N-պրօպիօնիլանիլինո)հեքսահիփրօպիրիդինների սինթեզը ելնելով 1,2-դիէթօքսիկարբոնիլ-4-մեթօքսի-1, 2, 3, 6-տետրահիփրօպիրիդինից: Կատարված է 1-էթօքսիկարբոնիլ-4-մեթօքսի-1, 2, 3, 6-տետրահիփրօպիրիդինի ռենտգենակառուցվածքային ուսումնասիրութլոնը:

SYNTHESIS OF 1-PHENETHYL-2-METHYL AND 1-METHYL-2-PHENETHYL-4-(N-PROPIONYLANILINO)HEXAHYDROPYRIDAZINES

R. S. VARTANIAN, A. L. GYULBUDAGHIAN, A. K. KHANAMIRIAN,
 H. A. KARAPETIAN, Ju. T. STRUCHKOV and S. H. VARTANIAN

The synthesis of 1-phenethyl-2-methyl- and 1-methyl-2-phenethyl-4-(N-propionylanilino)hexahydropyridazines starting from 1,2-bisethoxycarbonyl-4-methoxy-1,2,3,6-tetrahydropyridazine has been realized. The single crystal X-ray analysis of 1-ethoxycarbonyl-4-methoxy-1,2,3,6-tetrahydropyridazine has been carried out.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Варганян Р. С., Гюльбудагян А. Л., Ханамирян А. Х. — Арм. хим. ж., 1987, т. 40, № 9, с. 596.
2. Герр Р. Г., Яновский А. И., Стручков Ю. Т. — Кристаллография, 1983, т. 28, № 9, с. 1029.

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].

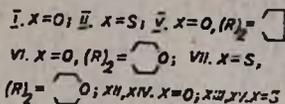
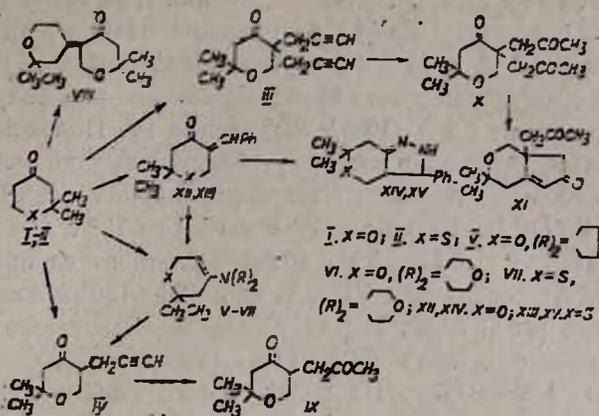
В продолжение этих исследований показано, что при использовании пропаргилхлорида, независимо от соотношения реагентов, получается смесь ди- и монозамещенных продуктов III, IV. Соединение IV нами было получено также встречным синтезом—конденсацией пирролидинового енамина 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (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 — $140-190^\circ$. 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 $20-22^\circ$ 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. $98-101^\circ/2$ 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 $75-78^\circ$. 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. $85-87^\circ/3$ 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, $J_{\text{бета}} = 7$ Гц, 6- H_c), 3,60 м (1H, $J_{\text{гем}} = 11,5$ Гц, $J_{\text{бета}} = 9,5$ 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 ԱՍԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ե. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՑԱՆ, Է. Ա. ԱՐԳԱՐՑԱՆ, Լ. Հ. ՀԱԿՈՐՑԱՆ, Կ Ս. Հ. ՎԱՐԳԱՆՑԱՆ

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.

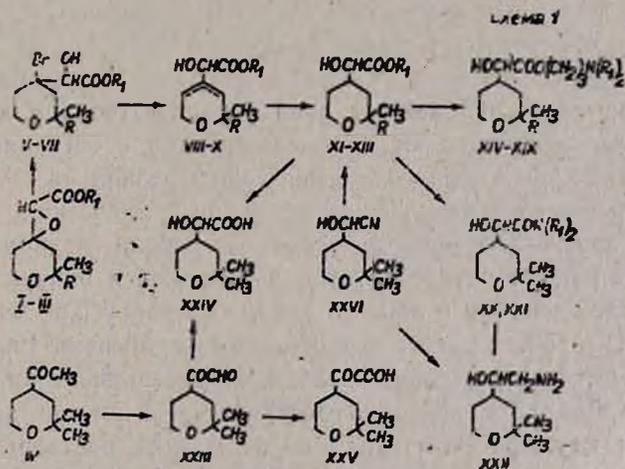
Основой для данного исследования явился тот факт, что синтезированные ранее в нашей лаборатории некоторые аминоэфиры β -окси-пропионовых кислот тетрагидропиранового ряда проявляют определенную коронарорасширяющую активность [1].

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

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).



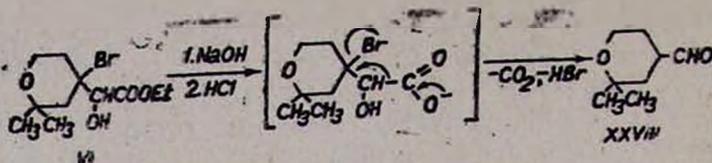
I, V, VIII, XI. $R=R_1=CH_3$; II, VI, IX, XII. $R=CH_3$, $R_1=Et$;

III, VII, X, XIII. $R=R_1=Et$; XIV. $R=R_1=CH_3$; XV. $R=CH_3$, $R_1=Et$;

XVI. $R=CH_3$, $(R_1)_2 = \text{C}_6\text{H}_{10}$; XVII. $R=R_1=Et$; XVIII. $R=Et$, $(R_1)_2 = \text{C}_6\text{H}_{10}$;

XIX. $R=Et$, $(R_1)_2 = \text{C}_6\text{H}_8\text{O}$; XX. $(R_1)_2 = -NHNH_2$; XXI. $R_1=H$.

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, %	
						С	Н		С	Н
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. $C_9H_{18}N_2O_3$. 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	
XIV	СН ₃	СН ₃	54,5	139/1	1,4720	61,10	9,75	4,90	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	61,14	9,95	5,12	гегр.
XV	СН ₃	C ₂ H ₅	58,0	185—188/5	1,4735	63,95	10,60	4,85	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₄	63,75	10,36	4,64	71
XVI	СН ₃	()	69,5	176—178/1	-	65,00	9,90	4,36	C ₁₇ H ₃₁ N ₂ O ₄	65,14	9,96	4,46	85
XVII	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 N ₂ O ₄	64,72	10,54	4,44	гегр.
XVIII	C ₂ H ₅	()	60,3	183—186/2	-	62,10	9,30	4,10	C ₁₇ H ₃₁ N ₂ O ₅	61,98	9,48	4,25	69
XIX	C ₂ H ₅	()	55,6	198—201/3	-	66,20	9,95	4,14	C ₁₈ H ₃₃ N ₂ O 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, COOH) 3,80—3,60 м (2Н, 6-CH₂), 2,60 м (1Н, 4-CH), 2,00, 1,40 м (4Н, 3-, 5-CH₂), 1,1 с [6Н, 2-(CH₃)₂].

Циангидрия 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-CH₂), 3,70 д (1Н, ОН), 1,80—1,60 м (5Н, 3,5-CH₂, 4-СН), 1,20 с [6Н, 2-(CH₃)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 TETRAHYDROPYRAN 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. Вартанян 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., Вартанян 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. Heuns 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., Вартанян 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.

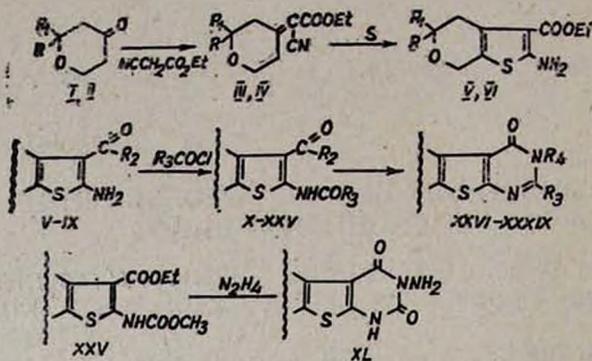
В предыдущих работах нами было показано, что 4-алкил (арил) амино-, 2-алкил-, а также 2-алкил-3-аминозамещенные тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны проявляют противосудорожную активность [1—3].

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.

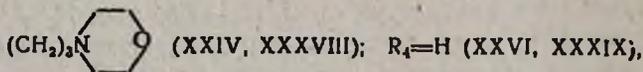
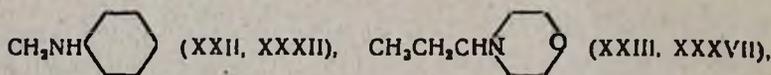
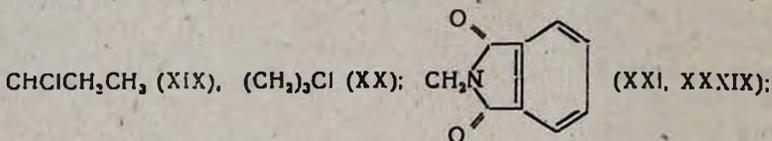
При конденсации кетонов I, II с этиловым эфиром циануксусной кислоты были получены нитрилы III, IV. Их взаимодействие с серой приводит к 2-амино-3-замещенным пиранотиофенам V, VI. Последние, а также полученные ранее VII—IX [6, 7], ацилированы хлорангидридами кислот в замещенные амиды X—XIV, XV—XVII [2,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

X—XIII, XVIII, XXII—XXIV с гидратом гидразина, X с аммиаком, XIV с гидроксиламином, XIV—XVI с метиламином и XXI с гидроксидом натрия получены 2-, 3-, 6-замещенные тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны XXVI—XXXIX. Взаимодействие амида XXV с гидратом гидразина приводит к 3-амино-2,4-диоксопиримидину (XL). Изучена противосудорожная и транквилизирующая активность соединений XXVI—XXXVIII. Установлено, что наибольшим эффектом по антагонизму с коразолом обладают вещества XXVI—XXXI, XXXV—XXXVII с электронодонорными радикалами в положениях 2 и 3.



R=H (I—VI, X—XII, XXVI—XXIX), CH₃ (VII—IX, XIII—XXV, XXX—XI);
 R₁=CH₃ (I, III, V, VII, IX—XI, XIV—XXVIII, XXXI—XL); *изо*-C₃H₇ (II, IV, VI, XII, XXIX); R₂=OC₂H₅ (V—VIII, X—XXV), NH₂ (IX, XXI); R₃=CH₃ (XVI, XXXV), C₂H₅ (X, XV, XXVI, XXVIII, XXXVI), *изо*-C₃H₇ (XI—XIV, XXVII, XXIX, XXX, XXXIII, XXXIV), OCH₃ (XXV), CH₂Cl (XVII), (CH₂)₂Cl (XVIII),



CH₃ (XXXIV—XXXVI); NH₂ (XXVII—XXXII, XXXVII, XXXVIII), OH (XXXIII)

ED₅₀ при этом равно Y: XXVI—42,0 (28,9+51,9); XXVII—11,5 (4,8+27,6); XXVIII—29,0 (13,8+60,9); XXIX—22,0 (11,0+44,0); XXX—27,0 (11,2+64,8); XXXI—90,0 (50,0+162,0); XXXV—120,0 (85,7+168,0); XXXVI—42,0 (32,0+55,0); XXXVII—16,0 (6,6+38,4) мг/кг.

По характеру противосудорожного и транквилизирующего действия полученные соединения сходны с известными люминалом, эленнумом, седуксеном и феназепамом. Вещества XXXII, XXXIII, XXXVIII и XL почти полностью лишены этого эффекта.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 (ГДР) в вазелиновом масле, ПМР (CDCl_3) спектры снимались на приборе «Varian T-60», внутренний стандарт—ТМС. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре МХ-1320 с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на пластинках «Silufol-254», проявитель—пары йода.

Этиловый эфир 2-метил(изопропил)тетрагидро-4-пиранилиденциануксусной кислоты (III, IV). По методике [6] из смеси 0,1 моля I, II, 0,1 моля этилового эфира циануксусной кислоты, 1 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл диэтиламина в 100 мл бензола получают III, IV. Выход III 64%, т. кип. $134-135^\circ/2,5 \text{ мм}$, n_D^{20} 1,4985. Найдено %: N 7,00. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено %: N 6,69. Выход IV, 76%, т. кип. $185-190^\circ/5,5 \text{ мм}$, n_D^{20} 1,4550. Найдено %: N 6,0. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено %: N 5,90. ИК спектр, ν , см^{-1} 1625—1620 (C=C), 1720—1710 (C=O), 2225—2220 (C≡N).

2-Амино-3-этоксикарбонил-5-метил(изопропил)-4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пираны (V, VI). Из смеси 0,1 моля III или IV, 0,11 моля порошкообразной серы в 80 мл 96% этанола получают V и VI по методике [6]. Выход V 90%, т. пл. $130-131^\circ$ (метанол). Найдено %: N 56; S 13). $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено %: N 5,8; S 13,20; R_f 0,64 (бензол, эфир 1:1). Выход V 90%, т. пл. $131-131^\circ$ (метанол). Найдено %: N 56; S 13,3. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено %: N 5,19; S 11,90, R_f 0,67 (бензол, эфир 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : V 1675 (CO), 1510 (C=C аром.), 3230, 3320 (NH_2); VI 1680 (CO), 3300, 3410 (NH_2). ПМР спектр, δ , м. д.: V 1,38 д (6H-2 CH_3); 2,75 м (2H, CH_3); 3,80 м (1H, CH); 4,30 к (2H, CH_2); 4,60 т (2H, OCH $_2$); 6,0 с (2H, NH_2).

2-Аминозамещенные-3-этоксикарбонил(карбамоил)-5,5-R,R'-4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пираны X—XIV, XVIII—XXI, XXV. В 60 мл сухого диоксана растворяют 0,1 моля V—IX, добавляют 0,1 моля триэтиламина, 0,1 моля хлорангидрида соответствующей кислоты и по методике [2] получают соединения X—XIV, XVIII—XXI, XXV. Перекристаллизовывают из метанола. Константы приведены в табл. 1. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1675—1635 (CON), 1690—1680 (CO сопр.), 3270—3250 (NH), 1575—1520 (NH деф.), 1540—1509 (C=C аром.).

2-(α - или β -алкиламинозамещенные)-3-этоксикарбонил(карбамоил)-5,5-диметил-4,5-дигидро-7,Н $_7$ тиено[2,3-с]пираны XXII—XXIV. Смесь 0,1 моля XVII, XIX, XX, 30 мл тетрагидрофурана, 14 мл соответствующего амина нагревают при $65-70^\circ$ 6 ч. Образовавшиеся кристаллы гидрохлорида циклогексиламина или морфолина отфильтровывают, фильтрат упаривают под слабым вакуумом. Густая масса кристаллизуется. Перекристаллизовывают его из гексана и сушат (табл. 1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1535—1510 (C=C аром.), 1670—1665 (CO), 1695—1690 (CO сопр.) 3255—3250 (NH).

2-Замещенные-3-амино-6,6-R,R'-5,6-дигидро-8Н-пирана[4'3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (XXVII—XXXII, XXXVII, XXXVIII, XL). Из смеси 0,01 моля X—XIII, XVIII, XXII—XXV, 12 мл гидразингидрата в 8 мл этанола получают соединения XXVII—XXXII, XXXVII XXXVIII, XL

Таблица 1

2-Аминозамещенные-3-этоксикарбонил(карбамонл)-5,5-R'-4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пираны X—XIV, XVIII—XXV

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R _f	Элюенты
			N	S		N	S		
X	82	163—164	4,60	10,45	C ₁₃ H ₂₁ NO ₄ S	4,50	10,30	0,52	CCl ₄ —эфир—гексан 1:1:0,5
XI	69	120	4,56	10,63	C ₁₃ H ₂₁ NO ₄ S	4,50	10,30	0,50	CCl ₄ —эфир—гексан 1:1:0,5
XII	90	93—95	4,01	10,20	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄ S	4,13	9,45	0,60	хлороформ—этилацетат—гептан 1:1:1,5
XIII	90	85—96	4,07	10,32	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄ S	4,13	9,45	0,56	хлороформ—этилацетат—гептан 1:1:1,5
XIV	92	133—135	4,15	10,06	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄ S	4,30	9,85	0,73	бензол—эфир 1:2
XVIII*	85	145—146	4,01	9,19	C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₄ S	4,04	9,27	0,84	эфир—этилацетат 3:1
XIX**	69	104—105	3,74	9,11	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₄ S	3,89	8,91	0,63	хлороформ—этилацетат—гексан 1:1:3
XX***	64	117	3,59	9,09	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₄ S	3,89	8,91	0,65	хлороформ—этилацетат—гексан 1:1:3
XXI	78	266—269	9,87	8,13	C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₅ S	10,16	7,76	0,52	хлороформ—этилацетат—гептан 1:1:0,5
XXII	79	119—120	6,98	8,45	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	7,10	8,12	0,86	ацетон—этилацетат—эфир 2:2:1
XXIII	87	117—120	6,77	8,03	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	6,82	7,81	0,44	бензол—эфир 1:1
XXIV	67	83—85	6,60	7,99	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	6,82	7,81	0,50	бензол—эфир 1:1
XXV	96	127—129	4,33	10,56	C ₁₄ H ₁₉ NO ₅ S	4,47	10,23	0,64	бензол—эфир—гексан 1:1:2

* Вычислено %: Cl 10,25. Найдено %: Cl 10,30.

** Вычислено %: Cl 9,85; Найдено %: Cl 9,89.

*** Вычислено %: Cl 9,85. Найдено %: Cl 9,62.

2,3-Замещенные-6,6-R,R-5,6-дигидро-8Н-пирано[4':3':4,5]тиено[2,3-d] V пиримидин-4-оны XXVI—XL

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R _f	Элюенты
			N	S		N	S		
XXVI	53	263—265	10,71	12,14	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	10,59	12,12	0,62	хлороформ—эфир—ацетон 1:1:1
XXVII	70	204—205	15,20	11,60	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	15,00	11,50	0,56	хлороформ—эфир 1:1
XXVIII	72	165—167	15,10	10,73	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	15,00	11,50	0,57	хлороформ—эфир 1:1
XXIX	86	164—166	13,61	10,32	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	13,70	10,40	0,60	хлороформ—этилацетат—гептан 2:2:1
XXX	85	148—151	13,50	10,20	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	13,70	10,40	0,50	хлороформ—этилацетат—гептан 2:2:1
XXXI	26	146—148	22,40	10,56	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	22,60	10,40	0,61	хлороформ—эфир 2:1
XXXII	37	158—160	15,80	9,10	C ₁₃ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	15,70	8,90	0,69	хлороформ—эфир 1:1
XXXIII	46	244	9,80	10,67	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	9,50	10,80	0,52	метанол—ацетон 1:1
XXXIV	43	185—187	9,30	10,50	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	9,60	10,90	0,77	хлороформ—этилацетат—гексан 3:3:0,5
XXXV	45	159—161	10,35	12,52	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	10,60	12,12	0,70	хлороформ—эфир 1:1
XXXVI	77	152—153	9,30	11,00	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	9,60	10,90	0,72	хлороформ—этилацетат—гексан 3:3:0,5
XXXVII	87	118—120	14,73	8,60	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	14,80	8,40	0,70	хлороформ—эфир 1:1
XXXVIII	93	122—131	14,49	8,26	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	14,80	8,40	0,67	хлороформ—эфир 1:2
XXXIX	72	315—317	10,70	8,08	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	10,60	8,10	0,63	хлороформ—ДМСО 2:1
XL	70	288—290	16,00	12,25	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	15,70	11,90	0,60	хлороформ—этилацетат—гептан 1:1:0,5

по методике [3]. Перекристаллизовывают из метанола (табл. 2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1650—1625 (CO, C=N), 3320—3270, 3280—3180 (NH₂); XL 1750 (CO), 3320, 3250 (NH₂). ПМР спектр, δ , м. д.: XXVII 1,20 д (6H, 2CH₃), 1,25 д (3H, CH₃), 2,80 м (2H, CH₂), 3,60 к (2H, 2SiH), 4,66 с (4H, CH₂O, NH₂); XXVIII 4,80 с (2H, NH₂); XXIX 4,78 с (2H, NH₂); XXX 4,80 с (2H, NH₂); XXXII 5,90 с (2H, NH₂); XXXVII 6,05 с (2H, NH₂); XXXVIII 5,32 с (2H, NH₂). Масс-спектр m/e (1 отн.) XXXI 309 /100/, 293 /80/, 250 /70/, 236 /47/, 221 /85/, 219 /60/, 192 /52/, 178 /42/, 152 /50/; XL 267 /66/, 209 /100/, 192 /16/, 152 /13/, 125 /6/.

4-Оксо-2,3-замещенные-6,6-R,R'-5,6-дигидро-8H-пирано[4',3':4,5]-тиено[2,3-d]пиримидины XXVI, XXXIII—XXXVI. Из смеси 0,01 моля X, XIV—XVI и 50 мл 25% метанольного раствора аммиака, гидроксилamina и метиламина по методике [2] получают соединения XXVI—XXXIII—XXXVI. Константы приведены в табл. 2. ИК спектр, ν , см^{-1} : XXVI 1670 (CO сопр.), 3255 (NH); XXXIII 1665 (CO сопр.), 3550—3300 (OH); XXXIV—XXXVI 1620—1610 (C=N), 1680—1675 (NC=O сопр.), ПМР спектр, δ , м. д.: XXVI 0,80 т [3H, (CH₂)₂CH₂], 1,20 д (3H, 6-CH₃), 1,60 к (2H, CH₂CH₂), 2,40—3,00 м (4H, 2-CH₂), 3,60 к (1H, CH), 4,60 т (2H, CH₂O); XXXIII 1,20 т (12H, 4CH₃), 2,85 к (3H, CH₃, CH), 4,68 т (2H, CH₂O); XXXIV 3,50 с (3H, NCH₃); XXXV 2,55 с (3H, 2-CH₃), 3,50 с (3H, NCH₃). Масс-спектр m/e (1 отн.); XXXVI 292 /63/, 263 /24/, 234 /100/; 219 /14/, 206 /34/.

4-Оксо-2-(N-метилфталимидо)-3H-6,6-диметил-5,6-дигидро-8H-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин XXXIX. Смесь 4,13 г (0,01 моля) XXI и 100 мл 5% водного раствора гидроксида натрия нагревают 3 ч при 80°. Охлаждают и нейтрализуют разбавленным раствором соляной кислоты, кристаллы отфильтровывают, промывают водой, спиртом и перекристаллизовывают из этанола. Константы приведены в табл. 2. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1695 (CO сопр.), 1600 (C=N), 3340 (NH). Масс-спектр m/e (1 отн.) 395 (47), 367 (28), 337 (95), 265 (100), 236 (33), 179 (66), 148 (66), 104 (40).

ԹԻՆՆՈՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ԿՈՆԴԵՍՍԱՅՎԱԾ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐ.

IX. 2- 3-, 6-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՊԻՐԱՆՈ [4',3':4,5] ԹԻՆՆՈ[2,3-d] ՊԻՐԻՄԻԴԻՆ-4-ՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ և ՆՐԱՆՑ ՀԱԿԱՑՆՑՈՒՄԱՑԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հ. Պ. ՄԿՐՏՅԱՆ, Ս. Գ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Ս. Ս. ԵՌԱՎՅԱՆ, Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ,
Ի. Ա. ԶԱՂԱՑՊԱՆՅԱՆ և Ն. Ն. ՀԱԿՈՐՅԱՆ

2-Ալկիլտետրահիդրոպիրան-4-ոնները ռեակցիայի մեջ դնելով ցիանքացիաթթվի էթիլէտերի հետ ստացել են համապատասխան նիտրիլները: Վերջիններին փոխազդեցությունը ծծումբի հետ առաջ է բերել 2-ամինո-3-տեղակալված թիոֆեններ, որոնք ենթարկելով ացիլացման և փոխազդելով ամիններին հետ սինթեզված են համապատասխան թիենո [2,3-d] պիրիմիդին-4-ոններ: Ուսումնասիրված են նրանց հակացնցումային և հանգստացնող հատկությունները:

SYNTHESIS OF 2-, 3- AND 6-SUBSTITUTED PYRANO[4',3':4,5]- THIENO-[2,3-d]PYRIMIDINE-4-ONES AND THEIR ANTICONVULSIVE ACTIVITY INVESTIGATION

H. P. MKRTCHIAN, S. G. GHAZARIAN, A. S. NORAVIAN, S. H. VARTANIAN,
I. A. JAGHATSPANIAN and N. Ye. HAKOPIAN

It has been shown that the reaction of 2-alkyl-tetrahydropyran-4-ones with ethyl ester of cyanacetic acid results in the corresponding cyanides. By interaction of the latter with sulfur the 2-amino-3-substituted thiofenenes have been synthesized, which by successive acylation and reaction with amines were converted into the corresponding thieno-[2,3-d]pyrimidine-4-ones.

The anticonvulsive and tranquillizing properties of the obtained thienopyrimidine-4-ones have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Норавян А. С., Мкртчян А. П., Джагацпаян И. А. и др. — Хим.-фарм. ж., 1977, т. 11, № 9, с. 38.
2. Мкртчян А. П., Казарян С. Г., Норавян А. С. и др. — Хим.-фарм. ж., 1984, т. 18, № 4, с. 451.
3. Мкртчян А. П., Казарян С. Г., Норавян А. С. и др. — Хим.-фарм. ж., 1985, т. 19, № 5, с. 557.
4. Норавян А. С., Мкртчян А. П., Акопян Р. А., Вартанян С. А. — Хим.-фарм. ж., 1980, т. 14, № 2, с. 37.
5. Мкртчян А. П., Казарян С. Г., Норавян А. С. и др. — Хим.-фарм. ж., 1986, т. 20, № 11, с. 1312.
6. Норавян А. С., Мкртчян А. П., Джагацпаян И. А. и др. — Хим.-фарм. ж., 1977, т. 11, № 8, с. 20.
7. Норавян А. П., Оганисян А. Ш., Басенцян К. Е., Вартанян С. А. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 2, с. 108.

Армянский химический журнал, т. 40, № 9, стр. 587—598 (1987г.)

УДК 547.816+547.834.2

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО(ТИОПИРАНО)[3,4-с]- ПИРИДИНОВ И 2,7-НАФТИРИДИНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, А. С. НОРАВЯН и С. А. ВАРТАНЯН

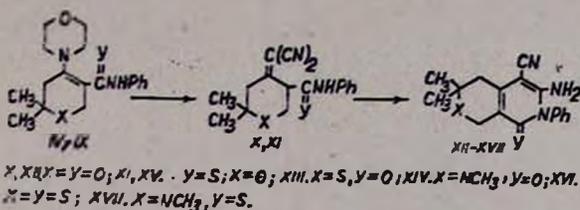
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 26 V 1987

Разработан новый метод синтеза производных пирано(тиопирано) [3,4-с]пиридинов и 2,7-нафтиридинов на основе еваннинов гетероциклических кетонов—2,2-диметилтетрагидропиран(тиопиран)-4-она и 1,2,2-триметилпиревдин-4-она.

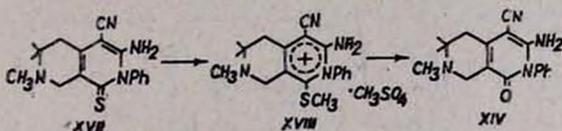
Табл. 2, библиограф. ссылки 6.

Из литературы известно, что биологически активные производные пирано[3,4-с]пиридинов и 2,7-нафтиридинов выделены из растений [1, 2].



Предполагалось, что образование XII—XVII происходит через промежуточные соединения типа X, XI. Подтверждением этого механизма послужило выделение в более мягких условиях (комнатная температура, отсутствие основания) соединений X, XI. Последние под действием оснований также циклизируются в XII и XV. В ИК спектрах нециклических соединений X, XI присутствуют полосы поглощения, характерные для нитрильной группы в области 2210—2230 $см^{-1}$. Образование пиридиновых циклов приводит к появлению в ИК спектрах XII—XVII характерных для аминогруппы поглощений в области 3200—3500 $см^{-1}$. Сигналы протонов аминогруппы в ПМР спектрах тиамидов XV—XVII проявляются в виде синглетов в области 6,8—7,0 м. д. В ПМР спектрах амидов XII—XIV наблюдается некоторый сдвиг сигналов NH_2 группы в более сильное поле (6,3—6,5 м. д.).

2,7-Нафтиридиинон (XIV) получен также встречным путем из соответствующего тиамида XVII через нафтиридииниевую соль XVIII.



Таким образом, можно заключить, что изменение очередности введения реагентов приводит к получению производных конденсированных пиридинов.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР—на приборе «Varian T-60». ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254» в системах: ацетон—петролейный эфир, 1:3 (IV—VI), хлороформ—петролейный эфир, 1:2 (VII—IX); пиридин—этилацетат, 1:3 (X, XI); пиридин—этанол, 1:2 (XII—XIV); пиридин—эфир, 1:3 (XV—XVII). Проявитель—пары йода.

Получение енаминоанилидов IV—VI. Смесь 0,01 моля енаминов I—III и 1,2 г (0,01 моля) фенилизотиоцианата нагревают до 60—80° 10 мин, оставляют при комнатной температуре 1 ч. Прибавляют к смеси 2 мл ацетона и оставляют в холодильнике 12 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают холодным ацетоном и сушат. Перекристаллизовывают из ацетона (табл. 1).

Получение енаминотиоанилидов VII—IX. Раствор 0,01 моля енаминов I—III и 1,35 г (0,01 моля) фенилизотиоцианата в 30 мл хлороформа кипятят 3 ч. Отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 15 мл

Физико-химические константы соединений IV—XI

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R_f	ИКС, ν , см^{-1}
			N	S		N	S		
IV	56	116—117	8,99	—	$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	8,85	—	0,65	3260 (NH), 1670 (CO), 1630 (C=C), 1590 (C=C аром.)
V	68	140—141	8,56	9,71	$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	8,42	9,64	0,54	3280 (NH), 1660 (CO), 1640 (C=C), 1590 (C=C аром.)
VI	67	145—146	12,55	—	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	12,75	—	0,70	3200 (NH), 1670 (CO, C=C), 1600 (C=C аром.)
VII	76	142—143	8,51	9,69	$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	8,42	9,64	0,76	3300 (NH), 1640 (C=C), 1600 (C=C аром.), 1130 (C=S)
VIII	72	134—135	8,14	18,44	$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}_2$	8,03	18,40	0,62	3380 (NH), 1600 (C=C), 1130 (C=S)
IX	64	160—161	12,05	9,38	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}$	12,16	9,28	0,65	3310 (NH), 1640 (C=C), 1620 (C=C аром.), 1130 (C=S)
X	87	196—197	13,99	—	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	14,22	—	0,58	3270 (NH), 2230 (CN), 1680 (CO), 1650 (C=C), 1590 (C=C аром.)
XI	95	132—133	13,30	10,17	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$	13,52	10,29	0,59	3180 (NH), 2210 (CN), 1620 (C=C), 1590 (C=C аром.), 1120 (C=S)

Физико-химические константы соединений XII—XVII

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R_f	ИКС, ν , см^{-1}	ПМРС, δ , м. д. (ДМСО)
			C	S		N	S			
XII	60	314—315	14,31	—	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	14,22	—	0,73	3310, 3430 (NH_2), 2200 (CN), 1650 (CO), 1640 (NH деф.), 1590 (C=C аром.)	7,2—7,7 (5H, м, C_6H_5), 6,6 (2H, с, NH_2), 4,3 (CH, т, CH_2O), 2,5 (2H, т, CH_2), 1,3 (6H, с, 2CH_3)
XIII	83	285—286	13,42	10,42	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$	13,49	10,33	0,50	3300, 2440 (NH_2), 2205 (CN), 1640 (CO), 1620 (NH деф.), 1580 (C=C аром.)	6,9—7,6 (5H, м, C_6H_5), 6,3 (2H, с, NH_2), 3,3 (2H, т, CH_2S), 2,5 (2H, т, CH_2), 1,2 (6H, с, 2CH_3)
XIV	56	237—238	18,03	—	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$	18,16	—	0,59	3320, 3450 (NH_2), 2200 (CN), 1660 (CO), 1620 (NH деф.), 1600 (C=C аром.)	7,1—7,7 (5H, м, C_6H_5), 6,4 (2H, с, NH_2), 3,3 (2H, т, CH_2N), 2,4 (2H, с, CH_2), 2,2 (3H, с, CH_3), 1,0 (6H, с, 2CH_3)
XV	95	263—264	13,27	10,53	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$	13,49	10,39	0,61	3280, 3390 (NH_2), 2220 (CN), 1630 (NH деф.), 1605 (C=C аром.)	7,2—7,7 (5H, м, C_6H_5), 6,8 (2H, с, NH_2), 4,5 (2H, т, CH_2O), 2,6 (2H, т, CH_2), 1,3 (6H, с, 2CH_3)
XVI	87	253—254	12,60	19,46	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}_2$	12,83	19,59	0,72	3320, 3430 (NH_2), 2220 (CN), 1590 (C=C аром.), 1630 (NH деф.)	7,2—7,8 (5H, м, C_6H_5), 6,9 (2H, с, NH_2), 3,8 (2H, т, CH_2S), 2,9 (2H, т, CH_2), 1,4 (6H, с, 2CH_3)
XVII	60	245—246	17,00	10,02	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$	17,27	9,88	0,58	3340, 3450 (NH_2), 2220 (CN), 1640 (NH деф.), 1580 (C=C аром.)	7,1—7,6 (5H, м, C_6H_5), 6,7 (2H, с, NH_2), 3,3 (2H, т, CH_2N), 2,5 (2H, т, CH_2), 2,2 (3H, с, CH_3), 1,0 (6H, с, 2CH_3)

метанола, охлаждают ледяной водой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным метанолом и сушат. Перекристаллизовывают из смеси метанол-хлороформ (табл. 1).

Динитрилы 2,2-диметил-5-фенилкарбамоил(тиокарбамоил)тетрагидропиридилденмалоновых кислот (X, XI). Раствор 0,003 моля IV или VII и 0,2 г (0,003 моля) динитрила малоновой кислоты в 20 мл бензола перемешивают при комнатной температуре 4 ч. К смеси прибавляют 100 мл гексана и фильтруют выпавшие кристаллы. Перекристаллизовывают из метанола (табл. 1).

Получение пирано(тиопирано)[3,4-с]пиридинов и 2,7нафтиридинов XII—XVII. Раствор 0,002 моля IV—IX, 0,13 г (0,002 моля) динитрила малоновой кислоты и 0,2 мл пиперидина в 5 мл этанола кипятят 3 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Перекристаллизовывают из нитрометана (табл. 2).

3-Амино-5,6-дигидро-6,6-диметил-2-фенил-4-циан-8Н-пирано[3,4-с]-пиридин-1Н-он(тионы XII, XV). Смесь 0,001 моля соединений X, XI, 0,5 мл 10% раствора гидроксида натрия и 5 мл этанола кипятят 10 мин. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выходы соединения XII 85%, XV 96%. Остальные физико-химические данные совпадают с константами соединений, полученных по общей методике (табл. 2).

Метосульфат 3-амино-5,6-дигидро-6,6,7-триметил-1-меркаптометил-2-фенил-4-циан-8Н-2,7-нафтиридины (XVIII). Смесь 0,65 г (0,002 моля) XVII, 0,3 г (0,0023 моля) диметилсульфата и 5 мл толуола кипятят 5 мин. После охлаждения толуол декантируют, остаток кристаллизуют этанолом. Выход 0,75 г (83%), т. пл. 225—226° (этанол), R_f 0,64 (хлороформ-этанол, 4:1). Найдено %: С 53,31; Н 5,81; N 12,43; S 14,23. $C_{20}H_{26}N_4O_4S_2$. Вычислено %: С 53,20; Н 5,76; N 12,50; S 14,52. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3330, 3430 (NH_2), 2220 (CN), 1660 (NHдеф.), 1590 (C=C аром.).

3-Амино-5,6-дигидро-6,6,7-триметил-2-фенил-4-циан-8Н-2,7-нафтиридин-1-он (XIV). Смесь 1,35 г (0,033 моля) XVIII, 4,5 мл 4N водного раствора гидроксида натрия, 10 мл метанола кипятят 2,5 ч. После охлаждения прибавляют 10 мл воды, фильтруют выпавшие кристаллы, промывают водой и сушат. Выход 0,7 г (78%). Остальные физико-химические константы совпадают с данными соединений, полученных по общей методике (табл. 2).

ՊԻՐԱՆՈ (ԹԻՈՊԻՐԱՆՈ) (3,4-с) ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ԵՎ 2,7-ՆԱՖԹԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ԱՍԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Մշակված է պիրանո (թիոպիրանո) (3,4-с) պիրիդինի և 2,7-նաֆթիրիդինի ածանցյալների ստացման նոր եղանակ հիմնված հետերոցիկլիկ կետոնների. 2,2-դիմեթիլտետրազոլիդիլպիրան (թիոպիրան)-4-օնի և 2,2-տրիմեթիլպիրիդին-4-օնի վրա:

SYNTHESIS OF PYRANO(THIOPYRANO)/3,4-c/PYRIDINES AND 2,7-NAPHTHYRIDINES

Ye. G. PARONIKIAN, A. S. NORAVIAN and S. H. VARTANIAN

New method for the preparation of pyrano(thiopyrano)/3,4-c/pyridines and 2,7-naphthyridines derivatives on the basis of the enamines of heterocyclic ketones 2,2-dimethyltetrahydropyran(thiopyran)-4-ones and 1,2,2-trimethylpiperidine-4-one has been elaborated.

ЛИТЕРАТУРА

1. Садриддинов Ф. С., Тулиганов Н. — Фармакология алкалоидов и их производных. Ташкент, Фаи, 1972. с. 152.
2. Ripberger H. — *Phytochemistry*, 1978, vol. 17, p. 1069.
3. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Вартанян С. А. — Арм. хим. ж., 1987, т. 40, № 2, с. 104.
4. Норавян А. С., Пароникян Е. Г., Вартанян С. А. — Хим.-фарм. ж., 1985, № 7, с. 790.
5. Мирзоян Г. В., Пароникян Е. Г. — Тез. докл. VIII Молодежной конференции по синтетическим и природным физиологически активным соединениям. Ереван, 1986, с. 12.
6. Eusco R., Bianchetti G., Rossi S. — *Gazz. Chim. Ital.*, 1961, vol. 91, p. 825.

Армянский химический журнал, т. 40, № 9, стр. 593—596 (1987 г.)

УДК 547.822.3+615.211.212

СИНТЕЗ И АКТИВНОСТЬ 2,5-ДИМЕТИЛ-1-(2'-ПРОПИОНИЛОКСИ-2'-ФЕНЭТИЛ)-4-ПРОПИОНИЛАНИЛИНОПИПЕРИДИНА

Р. С. ВАРТАНЯН, В. О. МАРТИРОСЯН, Л. В. МАТЕВОСЯН и С. А. ВАРТАНЯН

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

Поступило 26 V 1987

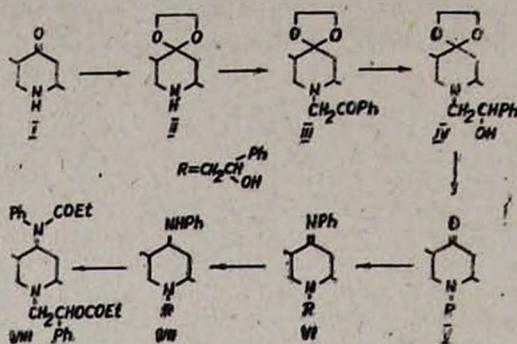
Исходя из 2,5-диметил-4-пиперидона осуществлен синтез 2,5-диметил-1-(2'-пропионилокси-2'-фенэтил)-4-пропиониланилинопиперидина и исследованы его биологические свойства. Показано, что он обладает сильной анальгетической активностью.

Библ. ссылок 1.

В продолжение изучения связи между структурой и биологическим действием 4-анилинопиперидинов синтезирован 2,5-диметил-1-(2'-пропионилокси-2'-фенэтил)-4-пропиониланилинопиперидин (VIII), в фенэтильный фрагмент которого введена дополнительная функциональная группа. Введение этой группы могло бы увеличить способность к донорно-акцепторному взаимодействию молекулы с соответствующей рецепторной системой и привести к увеличению анальгетической активности [1].

Синтез соединения VIII осуществлен исходя из 2,5-диметил-4-пиперидона (I), который предварительно переведен в соответствующий этиленкеталь (II). Полученный этиленкеталь (II) алкилирован бромаце-

тофеноном в ацетоне в присутствии углекислого калия. После восстановления карбонильной группы в этиленкетале 2,5-диметил-1-фенацил-4-пиперидона (III) до спиртовой кетальной защитная группа убрана гидролизом разбавленной соляной кислотой. Далее кетон V превращен последовательно в имин VI и амин VII. Ацилированием последнего пропионовым ангидридом получен искомый анирид VIII.



Биологические исследования показали, что 2,5-диметил-1-(2'-пропионилокси-2'-фенэтил)-4-пропиониланилинопиперидин (VIII) обладает центральным анальгетическим морфиноподобным действием, превосходящим таковое у известного анальгетика «фентанил», однако высокая токсичность не позволяет предложить его в качестве лекарственного препарата.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в тонком слое. Спектры ПМР получены на приборе «Varian» 60 МГц. В качестве внутреннего стандарта используется ТМС. Чистота и индивидуальность проведена методом ТСХ (на пластинках «Silufol UV-254»).

Этиленкеталь 2,5-диметил-4-пиперидона (II). Смесь 16,4 г (0,1 моля) гидрохлорида 2,5-диметил-4-пиперидона (I), 12 г (0,2 моля) этиленгликоля и 0,2 г *n*-толуолсульфокислоты в 100 мл бензола кипятят с водоотделителем до прекращения выделения воды. Бензол декантируют, остаток подщелачивают 20% водным раствором гидроксида натрия, экстрагируют хлороформом и сушат хлористым кальцием. После отгонки растворителя остаток перегоняют. Получают 15 г (88%) кетала II с т. кип. 82°/2 мм, n_D^{20} 1,4740. Найдено %: С 63,19; Н 10,10; N 8,26. $C_8H_{17}NO_2$. Вычислено %: С 63,16; Н 10,08; N 8,23.

Этиленкеталь 2,5-диметил-1-фенацил-4-пиперидона (III). Смесь 17,2 г (0,10 моля) кетала II, 22,5 г (0,12 моля) ω -бромацетофенона, 24 г (0,2 моля) углекислого калия в 150 мл ацетона кипятят при перемешивании 10 ч. Смесь фильтруют, фильтрат упаривают, остаток перегоняют. Получают 26 г (90%) соединения III с т. кип. 182—183°/2 мм. Найдено %: С 71,41; Н 8,21; N 5,01. $C_{17}H_{29}NO_3$. Вычислено %: С 71,28; Н 8,01; N 4,84. R_f 0,46 (бензол : ацетон, 5 : 2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C_6H_5), 1700 ($C=O$). Спектр ПМР, δ , м. д.: 8,00—7,20 м (5H, C_6H_5), 4,00 и 3,40 д

(по 1Н, NCH₂CO), 3,80 с (4Н, ОСН₂СН₂), 3,00—1,40 м (6Н, 2,5-СН, 3,6-СН₂), 1,10 д (3Н, 2-СН₃), 0,80 д (3Н, 5-СН₃).

Этиленкеталь 2,5-диметил-1-(2'-гидрокси-2'-фенэтил)-4-пиперидона (IV). К раствору 24,3 г (0,07 моля) соединения III в 200 мл метанола при 20° в течение 30—40 мин добавляют 4 г (0,105 моля) боргидрида натрия. Раствор перемешивают 2 ч, отгоняют метанол, добавляют раствор соды, экстрагируют эфиром и сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 21 г (95%) соединения IV с т. кип. 203—205°/2 мм. Найдено %: С 70,86; Н 8,44; N 4,50. С₁₇H₂₅NO₃. Вычислено %: С 70,73; Н 8,99; N 5,00. R_f 0,54 (хлороформ : метанол, 5 : 1).

2,5-Диметил-1-(2'-гидрокси-2'-фенэтил)-4-пиперидон (V). 20 г (0,06 моля) гидрохлорида кетала IV растворяют в 200 мл воды и по каплям прибавляют конц. соляную кислоту до слабокислой реакции. Раствор кипятят 8 ч. После охлаждения подщелачивают 40% раствором гидроксида натрия, экстрагируют эфиром. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 11 г (75%) соединения V с т. кип. 194—195°/3 мм. Найдено %: С 73,69; Н 9,03; N 5,02. С₁₅H₂₁NO₂. Вычислено %: С 72,84; Н 8,55; N 5,06. R_f 0,52 (хлороформ : метанол, 5 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (С₆H₅); 1700 (С=O); 3450 (ОН). Спектр ПМР, δ , м. д.: 7,40 с (5Н, С₆H₅), 4,80 м (1Н, СНОН), 4,00 с (1Н, ОН), 3,60—2,00 (8Н, NCH₂, 2,5-СН, 3,6-СН₂), 0,95, (3Н, 5-СН₃), 0,95 д (3Н, 5-СН₃).

2,5-Диметил-1-(2'-гидрокси-2'-фенэтил)-4-фенилиминопиперидин (VI). Смесь 11 г (0,04 моля) пиперидона V, 10 г (0,1 моля) анилина и 2 мл уксусной кислоты в 150 мл сухого толуола кипятят 5 ч в колбе, снабженной водоотделителем. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 11 г (63%) фенилимина VI с т. кип. 230—232°/2 мм. Найдено %: С 78,19; Н 8,97; N 8,44. С₂₁H₂₆NO. Вычислено %: С 78,21; Н 8,48; N 8,50. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (С₆H₅), 1660 (С=N), 3460 (ОН).

2,5-Диметил-1-(2'-гидрокси-2'-фенэтил)-4-фениламинопиперидин (VII). К раствору 11 г (0,034 моля) фениламина VI в 100 мл метанола при 20° в течение 30—40 мин добавляют 1,4 г (0,034 моля) боргидрида натрия. Раствор перемешивают 2 ч, отгоняют метанол, добавляют 20% раствор соды, экстрагируют эфиром. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 6 г (54%) фениламина VII с т. кип. 245—246°/2 мм. Найдено %: С 78,00; Н 8,45; N 8,69. С₂₁H₂₇N₂O. Вычислено %: С 77,99; Н 8,41; N 8,66. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (С₆H₅), 3400—3500 (NH, ОН). Спектр ПМР, δ , м. д.: 7,40 с (5Н, С₆H₅), 7,20—6,40 м (5Н, С₆H₅N), 4,67 м (1Н, СНОН), 3,80—3,20 (2Н, NH, ОН), 3,00—1,60 м (9Н, 2,4,5-СН, 3,6-СН₂, NCH₂), 1,40—0,80 м (6Н, 2,5-СН₃).

2,5-Диметил-1-(2'-пропионилокси-2'-фенэтил)-4-пропиониланилинопиперидин (VIII). К 6 г (0,02 моля) фениламина VII добавляют 25 мл ангидрида пропионовой кислоты и кипятят 6—7 ч. Избыток ангидрида отгоняют в вакууме, промывают водным раствором углекислого натрия и экстрагируют эфиром. После отгонки растворителя смесь перегоняют в вакууме. Получают 4,1 г (56%) соединения VIII в виде вязкой жидко-

сти, т. кип. 250—252°/2 мм. Найдено %: С 74,48; Н 8,01; N 6,47.
C₂₇H₃₈N₂O₃. Вычислено %: С 74,45; Н 8,04; N 6,43. R_f 0,48 (хлороформ:
метанол, 5:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C₆H₅), 1660 (NCEt), 1720

(OCEt).

||
O

2,5-դիմեթիլ-1-(2'-պրոպիոնիլօքսի-2'-ֆենէթիլ)-4-պրոպիլանիլնոպիրի-
ՊԵՐԻԴԻՆԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Բ. Ս. ՎԱՐԴԱՆԻԱՆ, Վ. Հ. ՄԱՐՏԻՐՈՍԻԱՆ, Լ. Վ. ՄԱԹԵՎՈՍՅԱՆ Ե Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆԻԱՆ

Ելնելով 2,5-դիմեթիլ-4-պիպերիդոնից, սինթեզված է 2,5-դիմեթիլ-1-(2'-
պրոպիոնիլօքսի-2'-ֆենէթիլ)-4-պրոպիլանիլնոպիրիդինը և ուսումնա-
սիրված է նրա ցավազրկող ակտիվությունը:

SYNTHESIS AND ACTIVITY OF 2,5-DIMETHYL-1-(2'-PROPIONYL- OXY-2'-PHENETHYL)-4-PROPIONYLANILINOPIPERIDINE

R. S. VARTANIAN, V. H. MARTIROSSIAN, L. V. MATEVOSSIAN
and S. H. VARTANIAN

Starting from 2,5-dimethyl-4-piperidone the synthesis of 2,5-di-
methyl-1-(2'-propionyloxy-2'-phenethyl-3)-4-propionylanilino-
piperidine has been carried out and its analgesic activity has been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Yin W. Q. and others — Sci. Sin., vol. 24, № 5, p. 710, C. A., 1981, vol. 95, 115220.

Армянский химический журнал, т. 40, № 9, стр. 596—598 (1987 г.)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.552.2

СИНТЕЗ ГЕКСАГИДРОПИРИДАЗИН-4-ОНОВ

Р. С. ВАРТАНЯН, А. Л. ГЮЛЬБУДАГЯН и А. Х. ХАНАМИРЯН

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

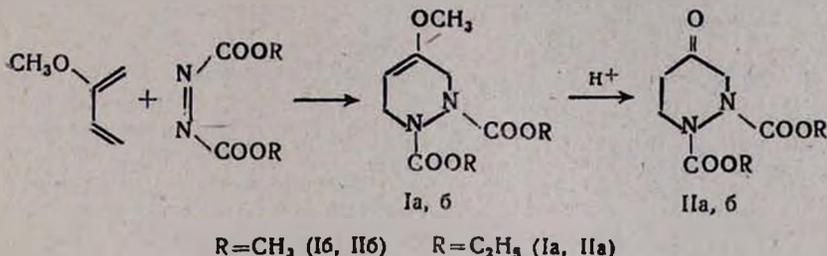
Поступило 26 V 1987

Производные гексагидропиридазина (пиперидазина) как аза-анало-
га пиперидина представляют интерес с точки зрения изучения их био-
логических свойств. Однако они практически не исследованы, что связа-
но с отсутствием способов синтеза их функциональных производных.
С целью расширения синтетических возможностей в ряду пиперидина
нами предпринята попытка получить ранее не описанные пиперидазин-

4-оны, которые могли бы явиться ключевыми соединениями в синтезе различных замещенных пиперидазинов.

В литературе описана одна неудачная попытка гидролизовать 1,2-диэтоксикарбонил-4-хлор-1,2,3,6-тетрагидропиридазин в соответствующее оксопроизводное [1].

1,2-Диалкоксикарбонилпиперидазин-4-оны II а,б нами получены кислотным гидролизом соответствующих 1,2-диалкоксикарбонил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазинов I а, б, которые в свою очередь синтезированы взаимодействием 2-метокси-1,3-бутадиена с эфирами азодикарбоновой кислоты по реакции Дильса-Альдера.



Как реакция циклоприсоединения, так и гидролиз винилового эфира протекают экзотермично и приводят с высокими выходами к целевым продуктам.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле спектры ПМР-на приборе «Varian T-60» (60 МГц) в ССl₄ с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС. ТСХ проводили на пластинках «Silufol UV-254» в системе ацетон—гексан 1:1.

1,2-Диэтоксикарбонил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (I а).
К 17,4 г (0,1 моля) диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты при перемешивании и охлаждении водой приливают 9,3 г (0,11 моля) 2-метокси-1,3-бутадиена. После окончания экзотермической реакции перемешивание продолжают еще 1 ч, затем смесь разгоняют. Получают 20,6 г (80%) соединения Iа с т. кип. 152—154°/2 мм, R_f 0,61. Найдено %: С 51,29; Н 7,41; N 11,38. С₁₁Н₁₈N₂O₅. Вычислено %: С 50,99; Н 7,00; N 10,81. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1650 (C=C). Спектр ПМР, δ, м. д.: 4,75—4,43 м (1Н, СН), 4,40—3,66 м (4Н, СН₂), 4,08 кв (4Н, 2ОСН₂, J=7 Гц), 3,55 с (3Н, ОСН₃), 1,26 т (6Н, 2СН₃, J=7 Гц).

1,2-Диметоксикарбонил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (Iб).
Аналогично из 14,6 г (0,1 моля) диметилового эфира азодикарбоновой кислоты и 9,3 г (0,11 моля) 2-метокси-1,3-бутадиена получают 20,0 г (80%) соединения Iб с т. кип. 134—136°/1 мм, R_f 0,55. Найдено %: С 47,11; Н 6,21; N 12,43. С₉Н₁₄N₂O₅. Вычислено %: С 46,96; Н 6,09; N 12,17.

1,2-Диэтоксикарбонилпиперидазин-4-он (IIа). 25,8 г (0,1 моля) соединения Iа растворяют в равном объеме воды и подкисляют разбавленной соляной кислотой до слабокислой реакции. Смесь при этом разогревается. Через 0,5 ч экстрагируют 3 раза по 30 мл хлороформа, хлоро-

формные вытяжки промывают небольшим количеством воды и сушат серноокислым магнием. После отгонки растворителя остаток перегоняют. Получают 23,2 г (95%) IIa с т. кип. 145—148°/1 мм, R_f 0,43. Найдено %: С 49,42; Н 6,78; N 11,80. $C_{10}H_{16}N_2O_6$. Вычислено %: С 49,18; Н 6,56; N 11,47. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1710 (C=O, кет.), 1720 (C=O, эфир.). Спектр ПМР, δ , м. д.: 4,66—3,16 м (4H, 2NCH₂), 4,18 кв (4H, 2CH₂O, J=7 Гц), 2,52 т (2H, 5CH₂, J=6 Гц), 1,26 т (6H, 2CH₃, J=7 Гц).

1,2-Диметоксикарбонилпиперидазин-4-он (IIб). Аналогично из 23,0 г (0,1 моля) соединения Iб получают 19,2 г IIб с т. кип. 155—160°/2 мм, R_f 0,40. Найдено %: С 44,19; Н 5,21; N 13,23. $C_8H_{12}N_2O_6$. Вычислено %: С 44,44; Н 5,55; N 12,96.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Карагезян К. С., Татевосян Г. Т. — Арм. хим. ж., 1968, т. 21, № 2, с. 179.

Օրգանական քիմիա

- Օճանցան Գ. Բ., Ստեփանյան Ա. Ն., Բաղանյան Շ. Հ. — *Չկազեցած միացութիւններէ ռեակցիաներ*: CXLV. *Յ-Տեղակալված-2,2,6-արբիւր-4,5-դիէնային թթուներէ էթերներէ ռեակցիան լիթիումի ալումինիդիդի հետ* 541
- Սարգսյան Մ. Ս., Մանուկյան Ա. Բ., Մկրտումյան Ս. Հ., Գեորգյան Ա. Ա. — *ՇՔԵՐ-ներէ օքսիդացման արգելակումը ազոտական թթվով α-, β- և γ-նիւթերային և կարբօքսիլային խմբերէ ազդեցութեամբ* 548
- Վարդանյան Ռ. Ս., Շանինյան Ռ. Ս., Ղազարյան Ժ. Վ., Կարապետյան Հ. Ա., Սարաչկով Յու. Տ. — *1-Ֆենիլ-3-մեթիլ-5-(1'-մեթիլ-4'-պիպերիլ)պէրազոլի սինթեզը*, *1-Ֆենիլ-3,3-դիմեթիլ-5-(1'-մեթիլ-4'-պիպերիլ)պէրազոլումի դիպիպիլի բյուրեղական և մոլեկուլային կառուցվածքը* 552
- Ենգոյան Ա. Փ., Կուռայան Ռ. Հ., Վարդանյան Ս. Հ., — *Գիտատեքնոլոգիային 2-պիլիտեարալիդրոթիոպիլան-4-կարբալդիհիդրներէ սարածական կառուցվածքը* 561
- Վարդանյան Ռ. Ս., Գյուլբաղդադյան Ա. Լ., Խանամիրյան Ա. Խ., Կարապետյան Հ. Ա., Սարաչկով Յու. Տ., Վարդանյան Ս. Հ. — *1-Ֆենիլ-2-մեթիլ- և 1-մեթիլ-3- ֆենիլ-4 - (N-պրօպիլանիլ)հեքսանիդրոպիպերիլոպիպերիլ սինթեզը* 563
- Հարսրյանցան Ն. Ս., Արգարյան Է. Ա., Հակոբյան Լ. Հ., Վարդանյան Ս. Հ. — *Օ- և Տ-պարունահագ զեցանդամանի կազեցած հետերօցիկլային միացութիւններէ որոշ ածանցյալներէ սինթեզը* 570
- Հարսրյանցան Ն. Ս., Հակոբյան Լ. Հ., Վարդանյան Ս. Հ. — *Տետրանիդրոպիլանային շարքի օքսիթթուներէ էթերներէ սինթեզը և նրանց որոշ փոխարկումները* 574
- Մկրտչյան Հ. Գ., Ղազարյան Ս. Գ., Նարսիյան Ա. Ս., Վարդանյան Ս. Հ., Զաղացանյան Ի. Ա., Հակոբյան Ն. Ե. — *Քիմիոպիլիմիդիներէ կոնդենացված ածանցյալներ*. IX. 2-, 3-, 6-տեղակալված պիլանոլ(4', 3': 4, 5/թիէնոլ(2, 3-միպիլիմիդիլ-4-ոններէ սինթեզը և նրանց կառուցնումային ապտիվութիւնը 581
- Գարսեիկյան Ե. Գ., Նարսիյան Ա. Ս., Վարդանյան Ս. Հ. — *Գիրան(թիոպիլանոլ-3,4-ց)պիպերիլներէ և 2,7-նաֆթիլիդիներէ ածանցյալներէ սինթեզը* 587
- Վարդանյան Ռ. Ս., Մարտիրոսյան Վ. Հ., Մարտիրոսյան Լ. Վ., Վարդանյան Ս. Հ. — *2,6-Գիմեթիլ-1-(3'-պրօպիլանիլ)օքսի-2'- ֆենիլ-4-պրօպիլանիլ անիլիլ-նոպիպերիլներէ սինթեզը և ապտիվութիւնը* 590

Կարճ հազարգումներ

- Վարդանյան Ռ. Ս., Գյուլբաղդադյան Ա. Լ., Խանամիրյան Ա. Խ., Վարդանյան Ս. Հ. — *Հեքսանիդրոպիպերիլոպիլան-4-ոններէ սինթեզը* 597

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Стр.

Органическая химия

	Оганян Г. Б., Степанян А. Н., Баданян И. О. — Реакция непредельных соединений. CXLV. Реакция эфиров 6-замещенных-2,2,6-трихлор-4,5-дненовых кислот с алюмогидридом лития	541
	Саргсян М. С., Манукян А. Т., Мкртчян С. А., Геворкян А. А. — Предотвращение окисления эфиров азотной кислотой под влиянием α -, β - и γ -нитрильной и карбоксильной групп	548
	Вартанян Р. С., Шагинян Р. С., Казарян Ж. В., Карапетян А. А., Стручков Ю. Т. — Синтез 1-фенил-3-метил-5-(1'-метил-4'-пиперидил)пирозола. Кристаллическая и молекулярная структура дийодида 1-фенил-2,3-диметил-5-(1'-метил-4'-пиридиний)пиразолия	552
✓	Енгоян А. П., Куроян Р. А., Вартанян С. А. — Пространственное строение диастереомерных 2-алкилтетрагидропиран-4-карбальдегидов	561
	Вартанян Р. С., Гюльбудагян А. Л., Ханамирян А. Х., Карапетян А. А., Стручков Ю. Т. — Синтез 1-фенэтил-2-метил- и 1-метил-2-фенэтил-4-(N-пропионилланилино) гексагидропиридазинов	563
2	Арутюнян Н. С., Абгарян Э. А., Акопян Л. А., Вартанян С. А. — Синтез некоторых производных O- и S-содержащих насыщенных гетероциклов	570
3	Арутюнян Н. С., Акопян Л. А., Вартанян С. А. — Синтез эфиров α -оксикислот тетрагидропиранового ряда и их некоторые превращения	574
✓	Мкртчян А. П., Казарян С. Г., Нораян А. С., Вартанян С. А., Джагацпаян И. А., Акопян Н. Е. — 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	581
✓	Пароникян Е. Г., Нораян А. С., Вартанян С. А. — Синтез производных пирано(тиопирано) /3,4-с/ пиридинов и 2,7-нафтиридинов	587
2	Вартанян Р. С., Мартиросян В. О., Матевосян Л. В., Вартанян С. А. — Синтез и активность 2,5-диметил-1-(2'-пропионилокси-2'-фенэтил)-4-пропионилланилинопиперидина	593

Краткие сообщения

✓	Вартанян Р. С., Гюльбудагян А. Л., Ханамирян А. Х., Вартанян С. А. — Синтез гексагидропиридазин-4-онов	597
---	--	-----

CONTENTS

Organic Chemistry

<i>Ohanian G. B., Stepanian A. N., Badanian Sh. H.</i> —Reactions of Unsaturated Compounds. CXLV. The Reactions of 6-Substituted-2,2,6-trichloro-4,5-dienic Esters with LAH	541
<i>Sargsian M. S., Manukian A. T., Mkrtumian S. H., Guevorkian A. A.</i> —Prevention of Oxidation Reaction of Ethers by Nitric Acid as a Result of Influence of Cyano and Carboxy Groups in 2-, β - and γ -Positions . .	548
<i>Vartanian R. S., Shahinian R. S., Ghazarian Zh. V., Karapetian H. A., Struchkov Yu. T.</i> —The Synthesis of 1-Phenyl-3-methyl-5-(1'-methyl-4'-piperidyl)pyrazole. The Crystalline and Molecular Structure of 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-(1'-methyl-4'-pyridinium)pyrazolium Diodide	552
<i>Yengoyan A. P., Kuroyan R. H., Vartanian S. H.</i> —The Steric Structure of the Diastereomeric 2-Alkyltetrahydropyran-4-carbaldehydes	561
<i>Vartanian R. S., Gyulbudaghian A. L., Khanamirian A. Kh., Karapetian H. A., Struchkov Yu. T., Vartanian S. H.</i> —Synthesis of 1-Phenethyl-2-methyl and 1-Methyl-2-phenethyl-4-(N-propionylanilino)hexahydropyridazines	563
<i>Harutyunian N. S., Abgarian E. A., Hakopian L. H., Vartanian S. H.</i> —Synthesis of Some Derivatives of O- and S-Contained Six-Membered Saturated Heterocyclic Compounds	570
<i>Harutyunian N. S., Hakopian L. H., Vartanian S. H.</i> —Synthesis and Some Transformations of α -Hydroxyacids of the Tetrahydropyran Series . .	574
<i>Mkrtchian H. P., Ghazarian S. G., Noravian A. S., Vartanian S. H., Jaghatspantian I. A., Hakopian N. Ye.</i> —Synthesis of 2-, 3- and 6-Substituted Pyrano/4',3':4,5/thieno-2,3-d/pyrimidine-4-ones and Their Anticonvulsive Activity Investigation	581
<i>Paronikian Ye. G., Noravian A. S., Vartanian S. H.</i> —Synthesis of Pyrano-(thiopyrano)/3,4-c/pyridines and 2,7-Naphthyridines	587
<i>Vartanian R. S., Martirosian V. H., Matevosian L. V., Vartanian S. H.</i> —Synthesis and Activity of 2,5-Dimethyl-1-(2'-propionyloxy-2'-phenethyl)-4-propionylanilino-piperidine	593

Short Communications

<i>Vartanian R. S., Gyulbudaghian A. L., Khanamirian A. Kh., Vartanian S. H.</i> —Synthesis of Hexahydropyridazine-4-ones	597
---	-----