

УДК 542.91+547.824

## СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ШЕСТИЧЛЕННЫХ НАСЫЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ 4-КЕТОНОВ

Р. С. ВАРТАНЯН, В. Н. ЖАМАГОРЦЯН и В. Ф. КУЧЕРОВ

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

Поступило 5 V 1974

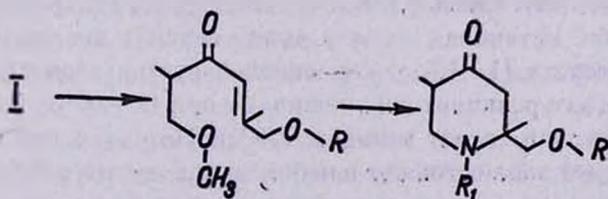
Получен ряд шестичленных гетероциклических 4-кетонов, содержащих 2-алкил-  
 (арил)оксиметильную группировку.

Табл. 2, библиограф. ссылок 4.

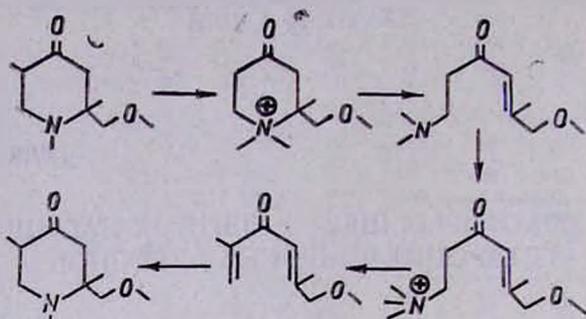
Известно, что пиперидиновое кольцо является структурной основой широкого ряда анальгетиков. С другой стороны, в фармакологической практике широко распространены такие активные группировки, как  $\beta$ -аминоэфирная и аналогичные ей. С целью объединить в одной молекуле две заведомо известные физиологически активные группировки синтезирован ряд новых гетероциклических 4-кетонов.

В качестве исходных соединений были использованы карбинолы I [1,2], гладко изомеризующиеся в соответствующие  $\beta$ -метоксивинилкетоны II.

Полученные  $\beta$ -метоксивинилкетоны были внесены в реакцию циклизации с первичными аминами и аммиаком с образованием соответствующих пиперидонов III.



Синтез III был осуществлен также по схеме



Показано, что все полученные пиперидоны III представляют собой смесь двух стереоизомеров.

Синтезированы также 2-метил- и 2,5-диметил-2-метоксиметилтетрагидропиран-4-оны (VIII) и 2,5-диметил-2-метоксиметилтетрагидротиипиран-4-он (IX) циклизацией соответствующих  $\beta$ -метоксивинилкетонеров водой и сероводородом. Синтез тетрагидропиран-4-онов был осуществлен также непосредственной циклогидратацией карбинолов I. Замечено, что как циклогидратация, так и циклизация в тетрагидропиран-4-оны протекают с трудом.

Согласно [3,4], шестичленные гетероциклические кетоны-4 взаимопревращаемы. В условиях, указанных авторами, нам удалось осуществить превращение тетрагидропиран-4-она и тетрагидротиипиран-4-она в соответствующий пиперидон-4. Обратных превращений осуществить не удалось.

### Экспериментальная часть

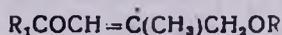
Чистота и индивидуальность всех полученных соединений проверялись методом ГЖХ на набивных стеклянных колонках. В качестве твердого носителя использован хроматон N-AW-DMCS, жидкой фазы—5% силикона ХЕ-60, а также хромосорб W, 10% лукопрена Г-1000.

*Винилкетоны II.* Смесь 0,1 моля карбинола I в 4,5-кратном по объему количестве абс. метанола, 1 капля конц. серной кислоты и каталитического количества (1—1,5 г) сернистой ртути (периодически добавляемой в процессе реакции) перемешивают при 40—45° 3—4 часа (за точным ходом реакции следят методом ГЖХ). По окончании реакции раствор сливают, метанол отгоняют в небольшом вакууме, нейтрализуют разбавленным раствором соды и продукт экстрагируют эфиром. Объединенные эфирные вытяжки промывают водой и сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя продукт перегоняют в вакууме. Для всех  $\beta$ -метоксивинилкетонеров (II), константы которых приведены в табл. 1, характерны следующие частоты поглощения в ИК спектрах:

—C=C— в области 1600,  $\text{>C=O}$  — 1680  $\text{см}^{-1}$ .

**Пиперидоны-4 (III).** Смесь 0,1 моля  $\beta$ -метоксивинилкетона и 0,25 моля 15% водного раствора первичного амина (или 30% раствора амиака) в запаянной ампуле нагревают 4 часа при 50°. Избыток амина отгоняют в небольшом вакууме. Остаток подкисляют конц. соляной кислотой и экстрагируют непрореагировавший кетон эфиром. Водный слой нагревают 30 мин. с обратным холодильником на кипящей водяной бане для разложения частично образующегося амина пиперидона, охлаждают, нейтрализуют 40% раствором едкого натра и тщательно экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки промывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя продукт перегоняют в вакууме. Константы полученных пиперидонов приведены в табл. 2. Для всех пиперидонов характерна частота поглощения в ИК спектрах в области 1725  $\text{см}^{-1}$ .

Таблица 1



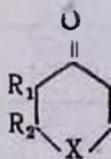
R	R <sub>1</sub>	Выход, %	Т. кип., °С/мм.к	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	Анализ, %			
						найдено		вычислено	
						С	Н	С	Н
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	82,0	82—83/3	1,4530	0,9652	64,32	9,51	64,49	9,74
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	61,5	73—74/1,5	1,4560	0,9558	66,11	10,13	66,97	10,06
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	58,0	78—80/1,5	1,4508	0,9479	67,38	10,48	67,25	10,35
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	72,0	123—124/1	1,5078	1,0329	72,47	8,01	72,55	8,12
CH <sub>3</sub>	циклогексенил-1	56,3	115—116/1,5	1,5418	1,0412	74,26	9,23	74,19	9,34

**Тетрагидропиран-4-оны (VIII).** а) К перемешиваемой при 75° смеси 75 мл 7% серной кислоты и 1 г сульфата ртути медленно добавляют 0,1 моля соответствующего карбинола I. Перемешивание продолжают при 75° 14—18 час. (за точным ходом реакции следят методом ГЖХ). Продукт экстрагируют эфиром, эфирный экстракт промывают разбавленным раствором соды, водой и сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя продукт перегоняют в вакууме. Константы полученных пиранонов VIII приведены в табл. 2.

Для всех пиранонов характерна полоса поглощения в ИК спектре в области 1735  $\text{см}^{-1}$ .

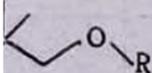
в) Смесь 0,1 моля  $\beta$ -метоксикетона II в 100 мл 7% серной кислоты и 1 г сернистой ртути перемешивают при 75° 10 час. После обработки вышеописанным способом получен соответствующий пиранон VIII.

**Тетрагидротииопиран-4-он (IX).** К раствору 100 мл 90% метанола и 7 г серной кислоты, насыщенному сероводородом, при—10° прибавляют 0,1 моля  $\beta$ -метоксивинилкетона. Смесь нагревают в стальном автоклаве 28 час. при 80—85°. После отгонки метанола продукт реакции экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт нейтрализуют раствором соды, про-



X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %	Т. кип., °С/мм	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>
N-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	65,0	76--78/1	1,4660	0,9882
N-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	78,8	80--81/1	1,4629	0,9707
N-CH <sub>3</sub>	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	71,4	86--87/1	1,4608	0,9420
N-H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	40,0	75--76/1,5	1,4583	1,0020
N-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	47,6	101--102/5	1,4640	0,9675
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	45,6	98--100/3	1,4625	0,9511
N-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	тетраметилен		55,0	116--118/1,5	1,4998	1,0411
N-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	47,2	164--165/2	1,4980	—
O	CH <sub>3</sub>	H	H	23,2	73--74/2	1,4552	1,0386
O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	19,8	64--65/1	1,4590	1,0869
S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	33,3	96--98/3	1,4940	1,0562

Таблица 2



А н а л и з, %						Т. пл., °С		
най д е н о			в ы ч и с л е н о			гидро- хлорид	ДНФГ	пикрат
С	Н	N	С	Н	N			
64,55	10,35	7,62	64,82	10,33	7,56	134—135	207—209	191—192
66,35	10,72	7,14	66,29	10,62	7,03	136—137	207—209	162—163
67,52	10,79	6,71	67,56	10,87	6,57	125—126	96—98	175—176
63,21	10,09	8,24	63,17	10,00	8,18	145—146	203—205	210—211
66,21	10,53	7,11	66,29	10,62	7,03	164—165	222—223	163—164
67,51	10,80	6,66	67,56	10,87	6,57	89—90	318—320*	—
69,30	10,30	6,28	69,23	10,29	6,22	161—162	300	165—166
72,79	8,47	5,71	72,84	8,55	5,66	141—142	105—106	158—160
69,80	9,00	—	69,74	8,92	—	—	201—203	—
67,80	9,40	—	62,76	9,36	—	—	300	—
57,50	8,60	17,0**	57,41	8,56	17,03**	—	146—147	—

мывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя продукт перегоняют в вакууме. Константы IX приведены в табл. 2.

**Расщепление йодметилата 1,2,5-триметил-2-метоксиметил-4-пиперидона.** Йодметилат получают взаимодействием 0,01 моля пиперидина с 0,015 моля йодистого метила в ацетоне, т. пл. 165—166°. 1 г йодметилата растворяют в минимальном количестве воды, добавляют эфир и при охлаждении медленно добавляют поташ. Продукт тщательно высаливают, объединенные эфирные вытяжки промывают водой и пропускают через колонку с окисью алюминия. После отгонки растворителя индивидуальный (ГЖХ) продукт V без дальнейшей обработки вводят во взаимодействие с йодистым метилом и получают VI с т. пл. 90—92°

**2-Метоксиметилпропенилизопропенилкетон (VII).** Расщеплением йодметилата VI описанным способом получают индивидуальный продукт VII, введением которого без дальнейшей обработки в циклизацию с первичными аминами получен соответствующий пиперидон-4.

### ՄԻ ՔԱՆԻ ՀԱԳԵՑԱՄ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ 4-ԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Թ. Ս.ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Վ. Ն. ԺԱՄԱԳՈՐՏՅԱՆ և Վ. Ֆ. ԿՈՒՉԵՐՈՎ

Ա-Ալկիլ(արիլ)օքսիպրոպիլիէթիլիկարբինոլներից մեթանոլի միջավայրում խիտ ծծմբական թթվի և սնդիկի սուլֆատի առկայությամբ ստացված են վի-նիլկետոններ, վերջիններիս փոխազդմամբ ջրի, ծծմբաջրածնի և առաջնային ամինների հետ սինթեզված են համապատասխան տետրահիդրո-4-թիոպիրանոններ, տետրահիդրո-4-պիրանոններ և 4-պիպերիդոններ: Ցույց է տված, որ տետրահիդրո-4-պիրանոնի, ինչպես նաև տետրահիդրո-4-թիոպիրանոնի և առաջնային ամինների փոխազդմամբ առաջանում են 4-պիպերիդոններ:

### SYNTHESIS OF SOME SIXMEMBERED SATURATED HETEROCYCLIC 4-KETONES

R. S. VARTANIAN, V. N. ZHAMAGORTSIAN and V. F. KOUCHEROV

Some 6-membered saturated 4-ketons have been obtained by means of the isomerisation of some methylalkoxymethyl-isopropenylethynyl carbinoles and cyclization of the corresponding  $\beta$ -methoxyvinylketones.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. С. Вартамян, В. Н. Жамагорцян, В. Ф. Кучеров, Арм. хим. ж., 27, 117 (1974).
2. Р. С. Вартамян, Н. В. Қазарян, В. Ф. Кучеров, Арм. хим. ж., 27, 295 (1974).
3. С. А. Вартамян, А. С. Норавян, В. Н. Жамагорцян, Арм. хим. ж., 20, 921 (1967).
4. С. А. Вартамян, А. С. Норавян, В. Н. Жамагорцян, ХГС, 1970, 670.