

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ УКСУСНЫХ КИСЛОТ ТЕТРАГИДРОПИРАНОвого РЯДА

Р. А. КУРОЯН, Л. А. АКОПЯН, С. А. ВАРТАНЯН и Э. С. МАРАШЯН

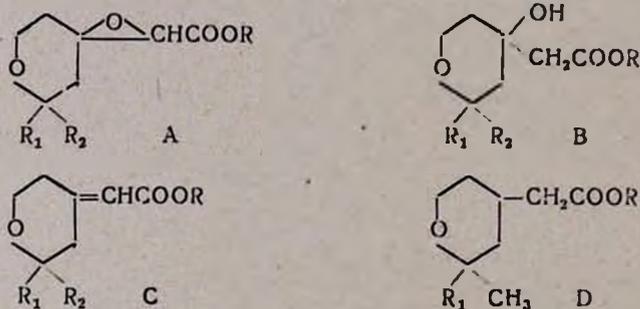
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 7 V 1980

Синтезированы производные уксусных и непредельных кислот с экзоэтиленовой связью тетрагидропиранового ряда. Некоторые из аминоэфиров указанных кислот активны в отношении коронарного кровообращения.

Табл. 3, библиограф. ссылок 8.

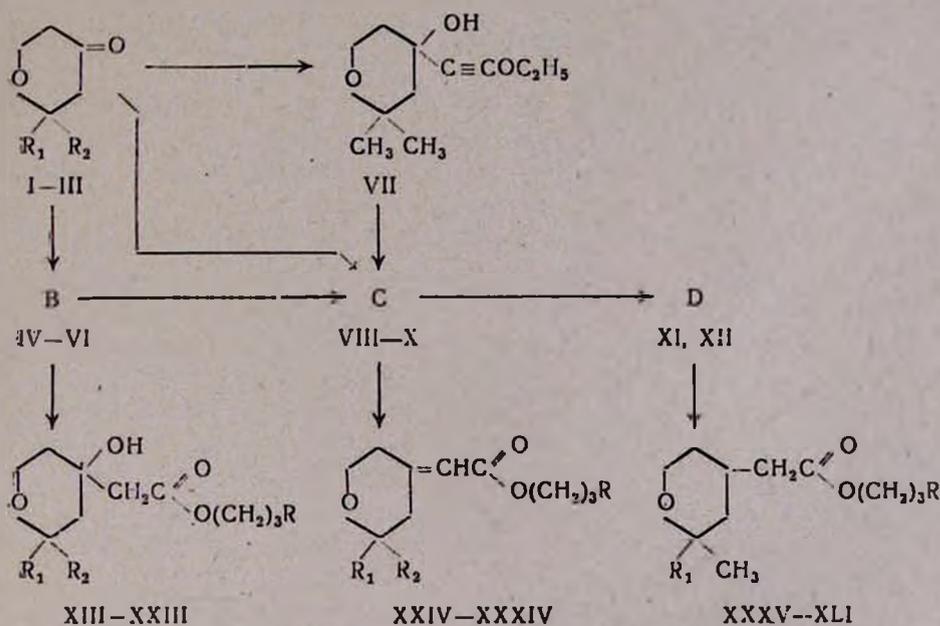
Ранее нами было сообщено о синтезе и биологических свойствах производных глицидных [1, 2] и β-оксикислот [3] тетрагидропиранового ряда со структурами А и В. Для выявления связи биологической активности со структурой соединений в настоящей работе приведены данные о синтезе аналогичных производных кислот с общей формулой С и D, а также получен ряд соединений, относящихся к структуре В.



При взаимодействии пираноноб I—III с бромуксусным эфиром в присутствии металлического цинка в среде смеси бензол-толуол с высокими выходами получены β-оксиэфиры IV—VI (B), строение которых подтверждено ИК спектрами—гидроксильная группа поглощает в области  $3545\text{ см}^{-1}$ , а сложноэфирный карбонил— $1735\text{ см}^{-1}$ . Для синтеза соединений с общей формулой С нами испробовано несколько методов, первый из которых основан на реакции Виттига. Установлено, что пиранон I не реагирует с карбалкоксиметилтрифенилфосфораном, вероятно, из-за пониженной нуклеофильности фосфорана. Казалось бы, хорошей альтер-

нативой является реакция алкоксиацетиленов с кетонами [4] с последующей изомеризацией алкоксиэтинилкарбинола VII, однако данная конденсация с пираноном идет всего лишь с 15% выходом. Использовались также  $\beta$ -оксиэфиры IV—VI, дегидратация которых, по данным ГЖХ, приводит к эндоциклическому (46%) и экзоциклическому (54%) изомерам.

Чистые экзоциклические эфиры VIII—X (C) с хорошими выходами получены при использовании реакции Виттига-Хорнера [5] взаимодействием пиранонов I—III с диэтиловым эфиром карбоксиметилфосфоновой кислоты [6] в среде сухого ДМФА. В ИК спектре экзоциклическая непредельная связь поглощает при  $1660\text{ см}^{-1}$ . При ГЖХ анализе получен только один изомер. Гидрированием эфиров непредельных кислот VIII—X, полученных каждым из вышеприведенных способов, в присутствии Pt-катализатора по Адамсу при давлении водорода 50 ат синтезированы эфиры насыщенных кислот (D); в их ИК спектре полностью исчезает поглощение непредельной связи.



Полученные эфиры со структурами B, C, D гидролизованы до соответствующих натриевых солей, взаимодействием которых с  $\gamma$ -аминопропилхлоридами в ДМФА получены аминоэфиры XIII—XXIII, XXIV—XXXIV и XXXV—XLI. Структура полученных соединений подтверждена ИК спектрами и определением молекулярной массы некоторых аминоэфиров масс-спектрометрическим методом.

Биологические исследования полученных аминоэфиров проведены на наркотизированных уретаном с хлоралозой кошках и на интактных белых мышях. О благоприятном влиянии этих соединений на кровоснабжение миокарда судили по увеличению объемной скорости коронарного

кровотока. Измерение коронарного кровотока производили по методу [9].

Исследования показали, что при внутривенном введении этих соединений в дозах 1,3 мг/кг наблюдается увеличение объемной скорости коронарного кровотока на 40—70 и более процентов в течение 2—3 ч.

Среди изученных соединений наиболее активными оказались гидрохлориды  $\gamma$ -диэтиламинопропилового эфира 2,2-диметил-4-окси-4-тетрагидропиранилуксусной кислоты,  $\gamma$ -N-пиперидилпропилового эфира 2,2-диметил-4-окси-4-тетрагидропиранилуксусной кислоты и  $\gamma$ -N-морфолилпропилового эфира 2,2-диметил-4-тетрагидропиранилуксусной кислоты, которые в дозах 1 мг/кг увеличивают объемную скорость коронарного кровотока на  $78 \pm 8,4$ ,  $62 \pm 8,9$ ,  $50 \pm 11,7\%$ , соответственно.

В указанных дозах эти соединения не оказывают заметного влияния на системное артериальное давление.

Средняя смертельная доза у гидрохлоридов указанных соединений сравнительно невысокая. Она составляет 810, 660 и 1480 мг/кг, соответственно.

### Экспериментальная часть

ИК спектры получены на приборе UR-20, хроматографический анализ проведен по методу [7]. Расход газа-носителя (азота) 0,18—0,2 л/ч, температура колонки 120—150°, масс-спектры получены на приборе МХ-1303.

**2-Алкил(диалкил)-4-окси-4-карбэтоксиметилтетрагидропираны IV—VI.** К 20 г (0,3 г-ат) цинка при перемешивании добавляют 20 мл раствора, полученного из 50 г (0,29 моля) этилового эфира бромуксусной кислоты, 0,29 моля одного из пиронов I—III, 100 мл бензола, 50 мл толуола, и нагревают до начала реакции. Прикапывают остальную часть раствора с такой скоростью, чтобы жидкость слабо кипела. Нагревание продолжают еще 2 ч при 60—70°, охлаждают льдом, добавляют 250 мл 15% раствора серной кислоты. Органический слой отделяют, водный экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителей остаток перегоняют в вакууме. Выходы и константы  $\beta$ -оксиэфиров IV—VI приведены в табл. 1.

**2,2-Диметил-4-окси-4-этоксипиперидилтетрагидропиранил (VII).** К реактиву Гриньяра, полученному из 2,4 г магния и 11,9 г бромистого этила в 50 мл сухого эфира, при комнатной температуре медленно прикапывают 7,2 г свежеперегнанного этоксиацетилена [8] в 15 мл абс. эфира. Через 0,5 ч при —10—(—15°) прикапывают 12,8 г 2,2-диметилтетрагидропиранил-4-она в 10 мл абс. эфира. Перемешивают 2 ч и еще 1 ч при комнатной температуре. Постепенно приливают 100 мл воды, эфирный слой отделяют, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 2,9 г (14,9%) алкоксипиперидилкарбоната. Т. кип. 110—112°/5 мм,  $n_D^{20}$  1,4680. Найдено %: С 66,45; Н 8,94.  $C_{11}H_{18}O_3$ . Вычислено %: С 66,60; Н 9,90.

β-Оксиэфиры IV—VI и амилоэфиры XIII—XXIII

Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R	Выход, %	Т. кип, °C/мм.и	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида (оксалата), °C
								C	H	N	C	H	N	
IV	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62	118—120/3	1,4598	1,0417	62,40	9,93		62,60	9,56		
V	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	67	126,4	1,4584	1,0326	62,37	10,00		62,60	9,56		
VI	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	118/6	1,4621	1,0876	59,33	8,89		59,41	9,20		
XIII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	53	155—158/4	1,4692	1,0330	62,01	10,25	5,56	61,53	9,89	5,12	98—100
XIV	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	59	168—170/3	1,4680	1,0300	62,79	10,15	4,55	62,00	10,20	4,60	128—130
XV	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		60	186—189/3	1,4835	1,0581	64,90	9,61	4,90	65,10	9,90	4,40	116—117
XVI	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		56	193—196/3	1,4840	1,1030	61,23	9,07	4,02	60,90	9,20	4,40	118—120
XVII	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	45	155—160/2	1,4657	1,0219	62,67	10,84	4,23	62,71	10,10	4,88	—
XVIII	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	55	168—170,3	1,4692	1,0081	65,04	10,74	4,65	64,76	10,47	4,76	(64—65)
XIX	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		49	185—190/3	1,4816	1,0136	65,38	10,00	4,18	65,87	10,09	4,28	(88—90)
XX	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		65	205—208,5	1,4858	1,0861	61,94	9,23	4,84	62,06	9,42	4,25	(83—85)
XXI	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	49	170/2	1,4652	1,0207	64,35	10,50	4,26	64,76	10,47	4,44	(44)
XXII	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H		43	214—215/5	1,4808	1,0342	65,95	10,07	4,40	66,05	10,01	4,28	(81)
XXIII	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H		51	210—212/4	1,4818	1,0751	61,70	9,25	4,63	62,00	9,42	4,25	(70—72)

*Алкил(диалкил)-4-карбэтоксиметилидентетрагидропираны VIII—X.*  
а) В колбу помещают 80 мл диметилформамида, 13,5 г (0,06 моля) диэтилового эфира карбэтоксиметилфосфоновой кислоты [6] и при перемешивании прикапывают 4,08 г (0,06 моля) алкоголята натрия в 30 мл спирта. Смесь перемешивают 1 ч и прикапывают 0,06 моля одного из пиронов I—III с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 30°. Нагревают при 70—80° 6—7 ч, добавляют 400 мл воды, экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом магния. Растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Выходы и константы приведены в табл. 2.

б) Смесь 9 г (0,04 моля) 2,2-диметил-4-окси-4-карбэтоксиметил-тетрагидропирана и 18 г бисульфата калия нагревают при 100—110° 4 ч. Растворяют в воде, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 6,3 г (75,0%) смеси эндо- и экзо-изомеров эфира непредельной кислоты. Т. кип. 75—78°/2 мм,  $d_4^{20}$  1,0015,  $n_D^{20}$  1,14620. Найдено %: С 66,72; Н 9,20.  $C_{11}H_{18}O_3$ . Вычислено %: С 66,63; Н 9,14.

в) Раствор 2,9 г алкоксиэтинилкарбинола VII в 15 мл эфира встряхивают с 10 мл 0,1 н соляной кислоты. Через 0,5 ч эфирный слой промывают холодным 5% раствором поташа и водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 2,4 г (89,6%) непредельного эфира VIII. Т. кип. 85—87°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,4630. Найдено %: С 66,53; Н 8,99.  $C_{11}H_{18}O_3$ . Вычислено %: С 66,63; Н 9,14.  $m/e=198$ .

*2,2-Диалкил-4-карбэтоксиметилтетрагидропираны XI, XII.* В автоклав для гидрирования помещают 0,3 моля одного из эфиров VIII, IX, полученных способом а или б предыдущего опыта, 200 мл абс. этанола в присутствии платинового катализатора и при 45° и 50 ат гидрируют 48 ч. Катализатор фильтруют, этанол отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Константы приведены в табл. 3.

*$\gamma$ -N,N'-Диметиламинопропиловый эфир 2-метил-2-этил-4-окси-4-тетрагидропиранилуксусной кислоты (XIII).* Смесь 8 мл 20% раствора едкого натра и 4,6 г (0,02 моля)  $\beta$ -оксидэфира IV нагревают при 30° 2 ч. Экстрагируют эфиром, водный слой упаривают досуха и перекристаллизовывают из абс. ацетона. К полученной таким образом натривой соли IV добавляют 30 мл ДМФА, 0,02 моля  $\gamma$ -N,N'-диметиламинопропилхлорида и при перемешивании нагревают 8 ч при 100—110°. Растворитель отгоняют, остаток экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После удаления эфира перегоняют в вакууме. Остальные аминсэфиры получены аналогично (табл. 1).

Аминосэфиры XIV—XXIII, XXIV—XXXIV и XXXV—XLI получены аналогично, данные приведены в таблицах.

## Эфиры непредельных кислот VIII—X и аммоноэфиры XXIV—XXXIV

Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида (оксалата), °С
								С	Н	N	С	Н	N	
VIII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	88/4	1,4635	1,0020	66,94	8,95		66,63	9,14		
IX	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	61	90/2	1,4645	0,9890	67,63	9,80		67,92	9,49		
X	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82	95/2	1,4690	0,9940	67,60	9,30		67,92	9,49		
XXIV	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	51	136—138/3	1,4682	0,9835	65,91	9,72	5,45	65,88	9,80	5,49	72
XXV	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	62	156—158,4	1,4680	0,9708	67,70	10,03	4,91	67,84	10,29	4,95	65—66
XXVI	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		65	187—188/7	1,4841	1,0129	69,20	9,90	4,56	69,10	9,80	4,74	86—88
XXVII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		79	181—183/4	1,4855	1,0536	64,50	9,32	4,65	64,60	9,09	4,70	103
XXVIII	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	48	152/5	1,4682	0,9773	68,71	10,97	5,26	69,39	10,40	5,39	(102)
XXIX	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	52	148—150/3	1,4703	0,9742	68,40	10,41	5,17	68,68	10,43	4,72	(88)
XXX	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		46	195—200/6	1,4852	1,0076	69,38	10,39	4,13	69,90	10,03	4,53	63—65
XXXI	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		63	195/4	1,4848	1,0494	65,73	8,61	4,87	65,55	8,20	4,45	(60—61)
XXXII	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	42	162/5	1,4750	0,9625	65,81	9,92	5,88	66,87	10,02	5,18	68
XXXIII	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	49	170/4	1,4738	0,9725	69,02	10,07	4,91	68,64	10,42	4,70	—
XXXIV	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H		58	180—183/3	1,4898	1,0513	65,68	8,52	4,65	65,55	8,20	4,45	79

Таблица 3

## Эфиры уксусных кислот XI, XII и аммоноэфиры XXXV—XLI

Соединение	R <sub>1</sub>	R	Выход, %	Т. кип., °C/мм.ст.	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида (оксалата), °C
							C	H	N	C	H	N	
XI	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	67	76/3	1,4550	0,9849	65,53	10,30		65,34	9,97		
XII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	59	91—92/2	1,4521	0,9756	67,39	9,86		67,29	10,28		
XXXV	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	48	135—138/4	1,4625	0,9787	65,50	10,82	5,58	65,37	10,50	5,44	78—79
XXXVI	CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	50	166—168/5	1,4645	0,9768	67,90	10,90	5,02	67,72	11,23	4,91	58—60
XXXVII	CH <sub>3</sub>		48	205—207/8	1,4820	1,0068	64,40	9,61	4,71	64,21	9,69	4,68	99—100
XXXVIII	CH <sub>3</sub>		49	186—188/8	1,4810	1,0025	68,83	10,58	4,81	68,68	10,43	4,72	80—82
XXXIX	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	44	146—150/4	1,4612	0,9692	66,28	10,20	5,24	65,99	10,69	5,12	(104)
XI	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	46	152—153/3	1,4638	0,9278	68,67	11,23	4,86	68,11	11,02	4,67	(90)
XLI	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		51	207—210/7	1,4815	1,0470	65,40	9,61	4,62	65,09	9,92	4,47	(102)

ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻՐԱՆԱՅԻՆ ՇԱՐՔԻ ՔԱՑԱԽԱԹՔՈՒՆԵՐԻ  
ԱԾԱՆՑՏԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ռ. Հ. ԿՈՒՌՅԱՆ, Լ. Հ. ՀԱԿՈՅԱՆ, Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ Ե Է. Ս. ՄԱՐԱՇՅԱՆ

Մինթեզված են տետրահիդրոպիրանային շարքի քացախաթթուների և չհագեցած թթուների մի շարք ածանցյալներ: Կենսաբանական փորձարկումները ցույց են տվել, որ սինթեզված մի քանի ամինոթերերը ցուցաբերում են սրտի պսակաձև անոթները լայնացնող հատկություն:

SYNTHESIS OF ACETIC ACID DERIVATIVES OF THE  
TETRAHYDROPYRAN SERIES

R. A. KUROYAN, L. A. AKOPIAN, S. A. VARTANIAN  
and E. S. MARASHIAN

A number of acetic acid and unsaturated acid derivatives of the tetrahydropyran series have been synthesized.

Biological tests have shown that several of the synthesized amino esters display coronary vasodilating properties.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ս. Ա. Վարտյան, Ք. Ա. Կուրյան, Ս. Ա. Մինասյան, *Արմ. քիմ. ժ.*, 26, 255 (1973).
2. Ս. Ա. Վարտյան, Ս. Ա. Մինասյան, Ք. Ա. Կուրյան, *Արմ. քիմ. ժ.*, 27, 233 (1974).
3. Ք. Ա. Կուրյան, Լ. Ա. Ակոպյան, Ս. Ա. Վարտյան, *Արմ. քիմ. ժ.*, 28, 726, (1975).
4. *Ջ. Փ. Արենս*, *Սուքեի օրգ. քիմիա*, տ. 2, *Իզդ. «Միր»*, Մ., 1964, *ստր.* 113.
5. L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Ber.*, 91, 61 (1958).
6. J. Wollinsky, K. J. Erickson, *J. Org. Chem.*, 30, 2208 (1965).
7. Ք. Ա. Կուրյան, Ս. Ա. Մինասյան, Ս. Ա. Վարտյան, *Արմ. քիմ. ժ.*, 28, 209 (1975).
8. *И. Н. Назаров, Ж. А. Красная, В. П. Виноградов, ЖОХ*, 28, 460 (1980).