

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.473.2:547.789.1

СИНТЕЗ КАРБОЦИКЛОСПИРОБУТАНОЛИДОВ

Р. А. КУРОЯН, С. А. ПОГОСЯН и Н. П. ГРИГОРЯН

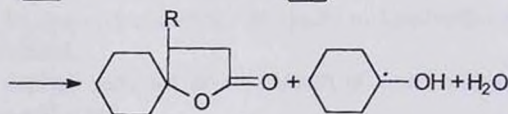
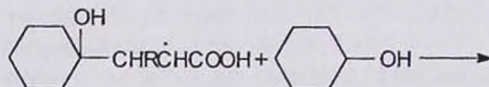
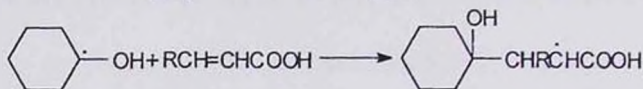
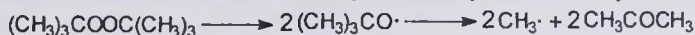
Институт тонкой органической химии А.А.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 30 VIII 1995

Систематизированы и обобщены данные о методах синтеза спироциклических соединений, в которых кольца бутанолида или бутенолида сочленены с карбоциклами. Приведены их биологические свойства.

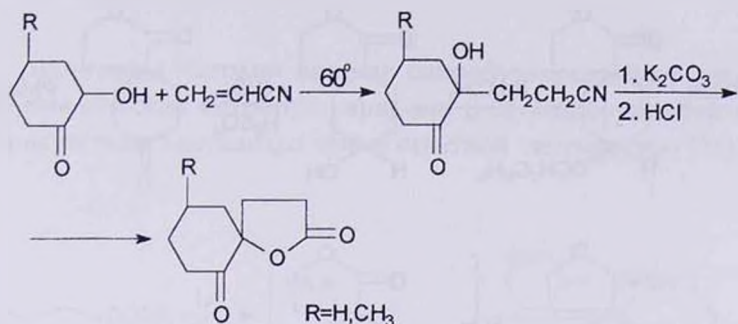
Настоящий обзор является продолжением предыдущего [1], в котором обобщены данные о методах синтеза гетероцикло-спиробутанолидов.

Одним из первых методов синтеза карбоциклоспиробутанолидов является присоединение циклогексанола к α,β -непредельным кислотам [2,3] или акрилонитрилу [4]. Установлено, что реакция протекает по свободнорадикальному цепному механизму по схеме:

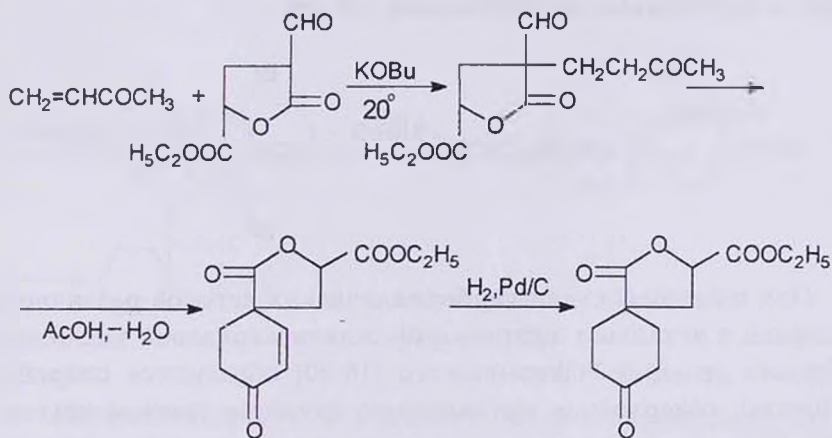


$\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3, \text{CN}$

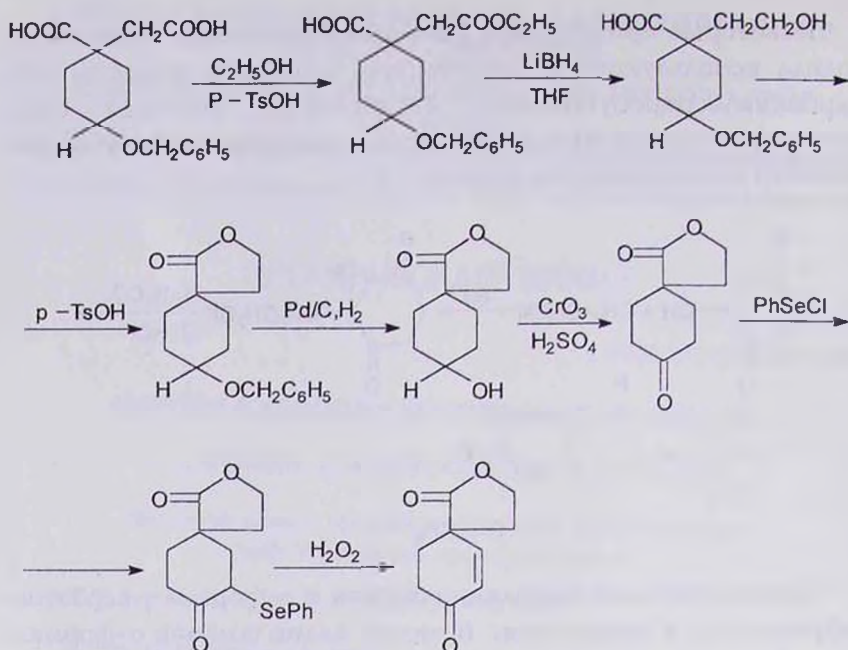
Некоторые производные указанного циклогексанспиробутанолида используются в композициях душистых веществ [5,6]. Карбоциклоспиробутанолиды аналогичного строения были получены цианэтилированием незамещенного и 4-метилзамещенного 2-оксидиклогексанонов [7,8].



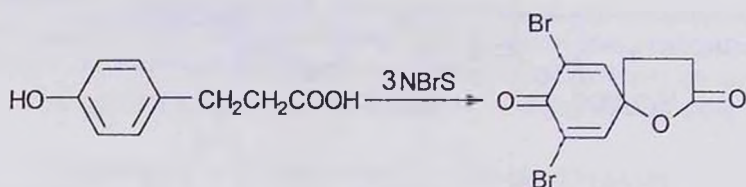
Присоединением метилвинилкетона к α -формил- γ -карбэтоксидибутанолиду в присутствии бутилата калия получен α -формил- α -бутанон-3-ил- γ -карбэтоксидибутанолид. Внутримолекулярная альдольная конденсация последнего в присутствии ацетата пиридина приводит к неопределённому спиробутанолиду, восстановление которого — к 3-карбэтокси-1,8-диоксо-2-оксаспиро/4,5/декану [9].



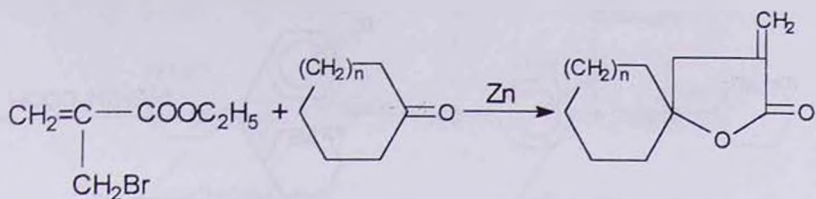
Исходя из этилового эфира (4-бензилокси-1-карбоксидиклогексил) уксусной кислоты, разработан способ получения 1,8-диоксо-2-оксаспиро/4,5/дец-6-ена [10].



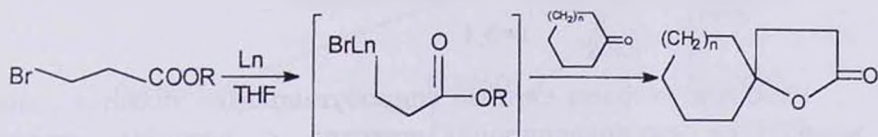
Аналогичные превращения проведены также с 4-бензилок-
 си-1-карбокси-1-циклогексанипропионовидной кислотой [11].
 Известны работы, в которых окислением N-бромсукцинимидом
 или кислородом β -(*p*-оксифенил) пропионовая кислота превра-
 щена в карбоциклоспиробутанолид [12-15].



При взаимодействии карбоциклических кетонов различного
 строения с этиловым эфиром α -бромметилакриловой кислоты в
 условиях реакции Реформатского [16-20] образуются спиро-
 бутанолиды, содержащие метиленовую группу в третьем поколе-
 нии. При использовании ароматических кетонов полученные
 спиробутанолиды проявляют нейрорелептическое и спазмолити-
 ческое свойства [19-20].

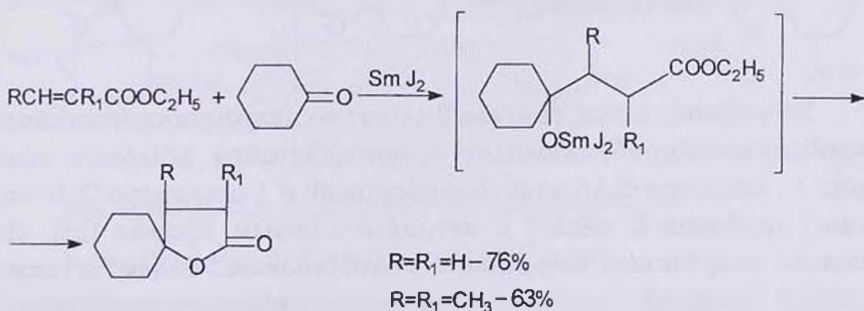


Доступным методом синтеза спиробутанолидов является реакция циклических кетонов с эфирами β-бромпропионовой кислоты в присутствии лантанидов при комнатной температуре [21].

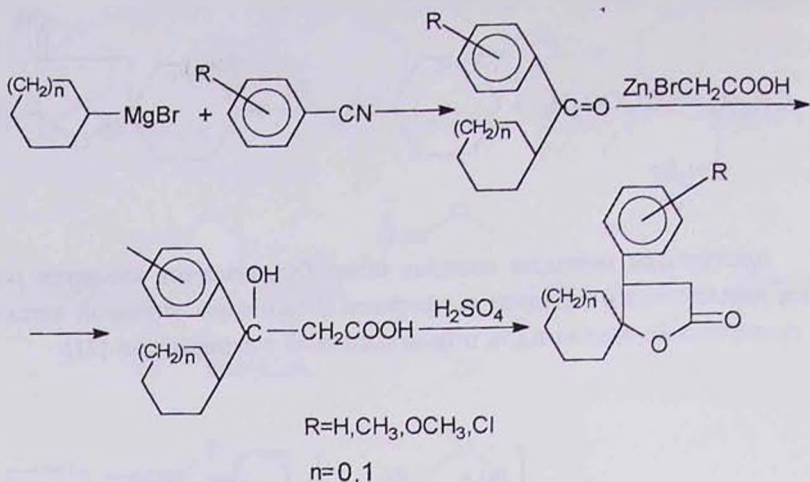


R=CH₃, C₂H₅; Ln=La, Ge, Md, Sm; n=0,1

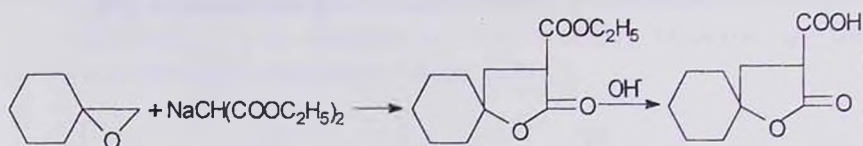
Аналогичная реакция проведена также с производными акриловой кислоты в присутствии самарийдидида [22].



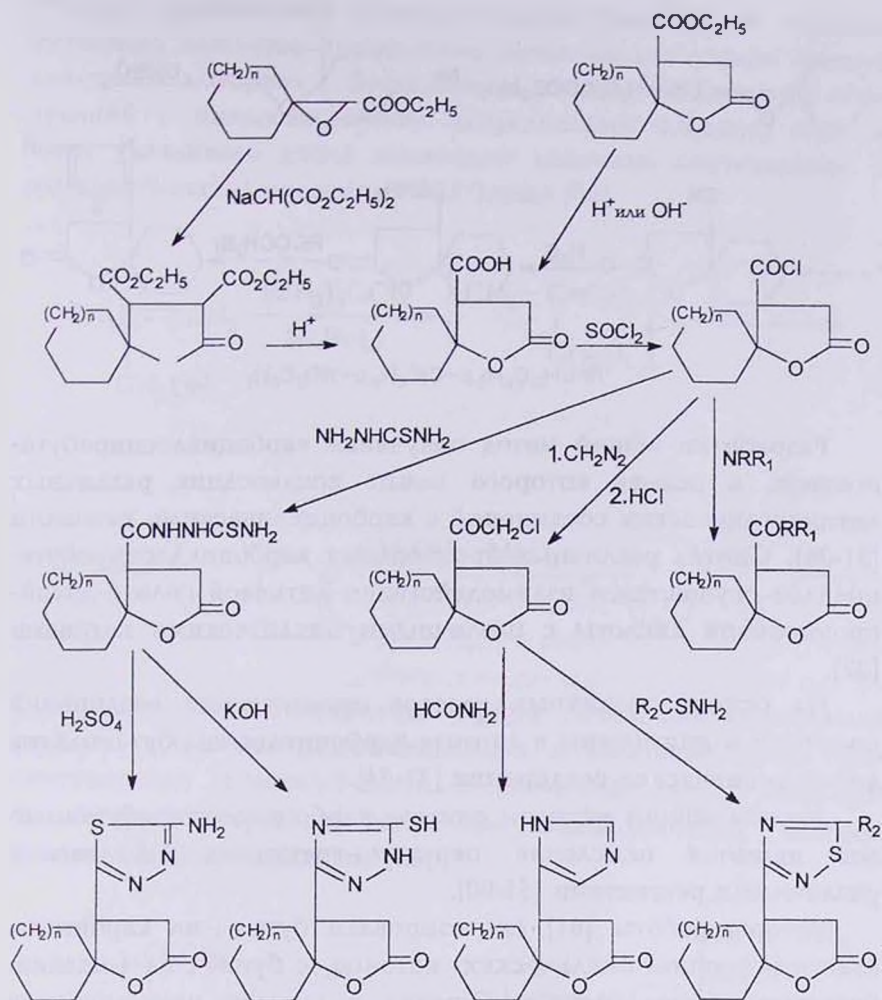
Исходя из циклоалкилмагнийбромидов и замещенных бензонитрилов получены спиробутанолиды, содержащие в четвертом положении ароматическую группу [23].



Удобным методом синтеза спиробутанолидов является взаимодействие окисанспироциклогексана с натриймалоновым эфиром, в результате которого получен циклогексанспиробутанолид, содержащий в третьем положении сложноэфирную группу, гидролизующуюся в 2-оксо-1-оксаспиро/4,5/декан-3-карбоновую кислоту [24].



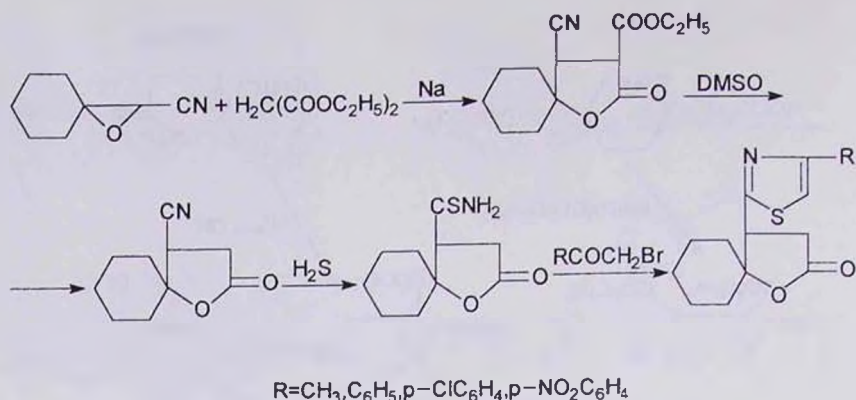
Разработан метод синтеза 3,4-диэтоксикарбонилзамещенных карбоциклоспиробутанолидов взаимодействием этиловых эфиров 1-оксаспиро/2,5/октан-2-карбоновой и 1-оксаспиро/2,4/гептан-2-карбоновой кислот с натриймалоновым эфиром [25]. На основе полученных соединений синтезированы амиды, а также тиазол, имидазол, тиадиазол- и триазолсодержащие карбоциклоспиробутанолиды [26-29].



$R=R_1=H$; $R=H, R_1=C_6H_5, CH_2C_6H_5$; $R=R_1=CH_3, C_2H_5, (CH_2CH_2)_2O$

$R_2=NH_2, CH_3, C_6H_5, n=0$; $R_2=NH_2, CH_3, C_6H_5, \text{ (cyclohexylidene) }, n=1$;

Изучено также взаимодействие глицидного нитрила 1-окса-спиро/2,5/октан-2-карбоновой кислоты с натриймалоновым эфиром. На основе полученного 3-этоксикарбонил-4-циано-2-оксо-1-оксапиристо/4,5/декана синтезированы тиазолзамещенные карбоциклоспиробутанолиды [30].

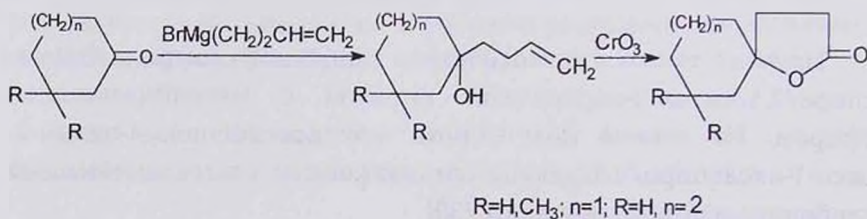


Разработан общий метод получения карбоциклоспиробутанолидов, в основе которого лежит конденсация различных литийорганических соединений с карбоциклическими кетонами [31-36]. Синтез различных производных карбоциклоспиробутанолидов осуществлен взаимодействием литиевой соли β -литий-пропионовой кислоты с различными циклическими кетонами [32].

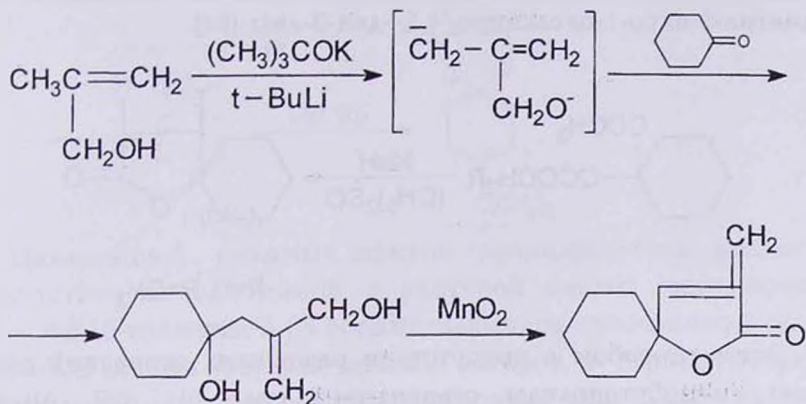
На основе различных классов органических соединений получены и применены в синтезе карбоциклоспиробутанолидов литийорганические соединения [37-54].

Другим общим методом синтеза карбоциклоспиробутанолидов является окисление первично-третичных 1,4-гликолей различными реагентами [55-60].

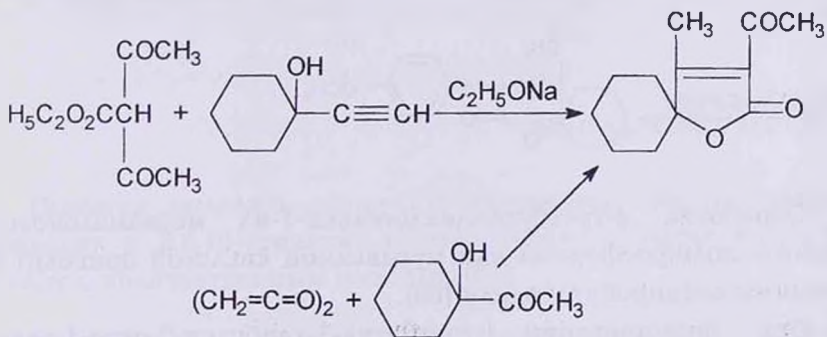
Авторы работы [61] синтезировали бутен-1-ил карбинолы взаимодействием циклических кетонов с бутен-1-ил-4-магний-бромидом, затем без превращения в гликоли ненасыщенная связь была окислена оксидом хрома (VI), в результате синтезированы спиробутанолиды.



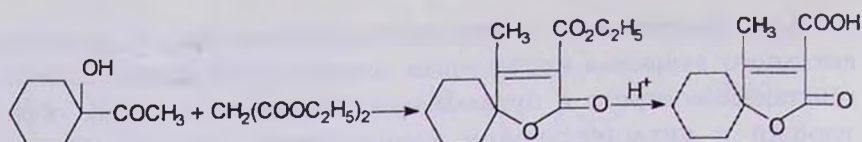
Для получения α -метиленспиробутанолида в качестве исходного вещества использован метиллиловый спирт, взаимодействием которого с бутиллитием получается дианион, образующий с циклогексаноном неперелыный 1,4-диол. Окислением указанного диола диоксидом марганца синтезирован 3-метилен-2-оксо-1-оксапири /4,5/декан [62].



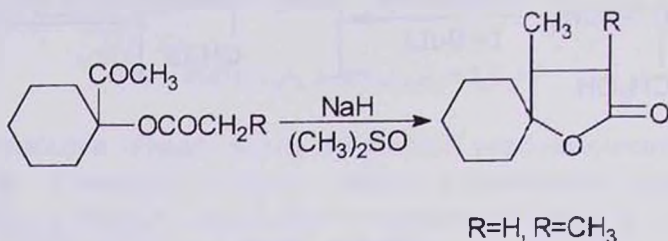
Конденсацией этилового эфира α -ацетилацетоксусной кислоты с 1-этинилциклогексаноном в основной среде был синтезирован 4-метил-3-ацетил-2-оксо-1-оксапири /4,5/дец-3-ен, который получается также при взаимодействии 1-ацетилциклогексанола и diketena [63].



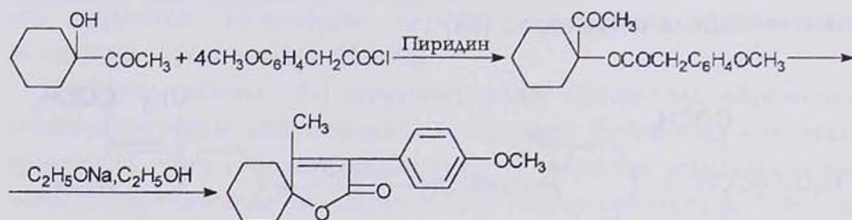
Этот спиробутанолид получен также взаимодействием 1-ацетилциклогексанола и диэтилового эфира малоновой кислоты [63, 66].



Другие авторы на основе 1-ацилокси-1-ацетилциклогексанов в присутствии гидрида натрия синтезировали 3-метил- и 3,4-диметил-2-оксо-1-оксаспиро/4,5/-дец-3-ены [64].

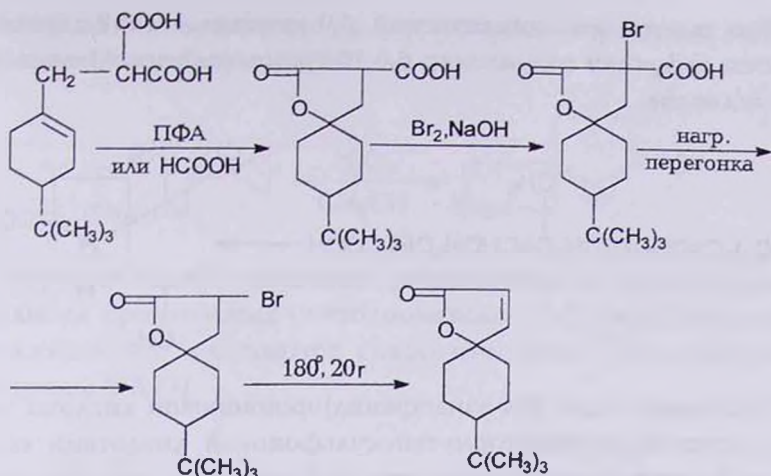


Этим способом в присутствии различных оснований получены спиробутенолиды стероидного ряда [64, 65]. Другой способ синтеза спиробутенолидов состоит в конденсации 1-ацетилциклогексанола с хлорангидридом 4-метоксифенилуксусной кислоты в пиридине с дальнейшим кипячением в присутствии алкоголята натрия [67].

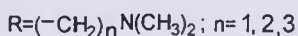
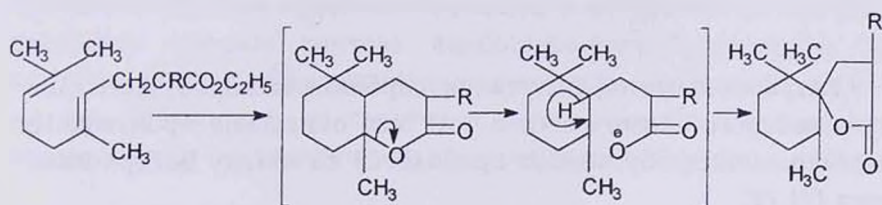


Обработка 4-третбутилциклогексен-1-ил метилмалоновой кислоты полифосфорной или муравьиной кислотой приводит к циклогексанспиробутанолиду [68].

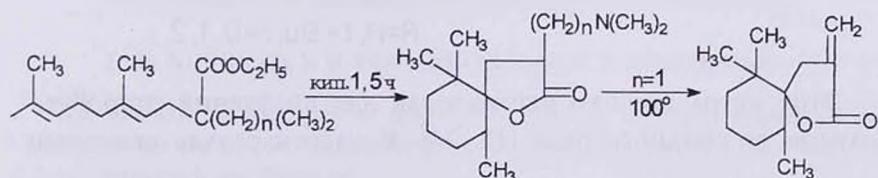
При бромировании 4-третбутил-3-карбокси-2-оксо-1-оксаспиро/4,5/декана с последующей перегонкой и обработкой в щелочной среде образуется 4-третбутил-2-оксо-1-оксаспиро/4,5/дец-3-ен.



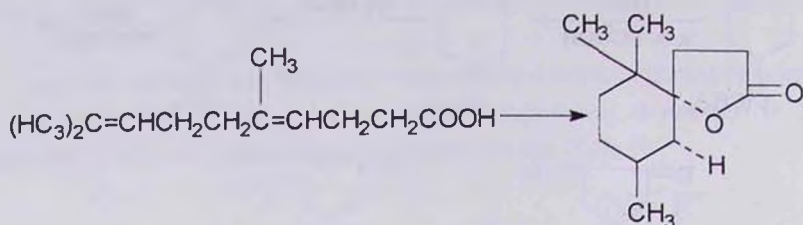
Циклизацией сложных эфиров геранилуксусных кислот в присутствии смеси соляной и уксусной кислот синтезированы 6,6,10-триметил-3-(N,N-диметиламиноалкил)-2-оксо-1-окса-спиро/4,5/деканы [69]. По мнению авторов, в первую очередь образуются β-лактоны, которые в условиях циклизации превращаются в более устойчивые спиро-γ-лактоны за счет разрыва C-O связи перециклизации по следующей схеме:



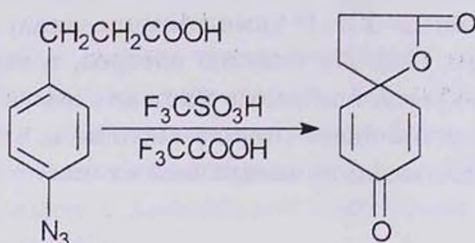
Попытка выделить аминоспиробутанолид при нагревании приводит к 6,6,10-триметил-3-метилден-2-оксо-1-окса-спиро/4,5/-декану с количественным выходом [69].



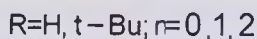
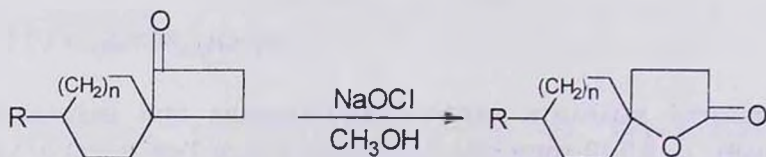
Эти же авторы циклизацией 5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты получили *цис*-изомер 6,6,10-триметил-2-оксо-1-оксапи-ро/4,5/декана.



При циклизации β (4-азидофенил)пропионовой кислоты трифторуксусной и трифторметаносульфоновой кислотами образуется 8-амино-2-оксо-1-оксапи-ро/4,5/декадиен, гидролиз которого приводит к 2,8-диоксо-1-оксапи-ро/4,5/декадиену [70].

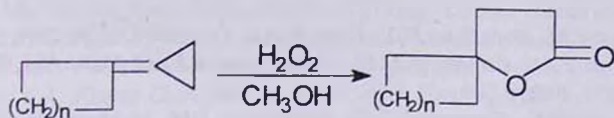


Разработан метод получения карбоцикложиробутанолидов, суть которого заключается в том, что окисление производных карбоцикложиробутанонов проводится по методу Байера-Виллигера [71,72].

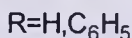
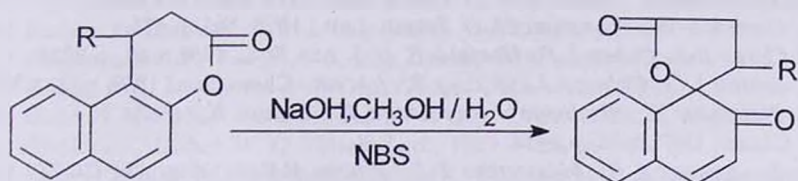


Этот метод широко использован для получения спиробутанолидов стероидного ряда [73, 74]. В другом случае окисление

циклопропилиденкарбоциклов осуществлено перекисью водорода в среде бензонитрила [75].



Изучено также щелочное расщепление и одновременное окисление производных бензохроманона 11-бромсукцинимидом и показано, что получают спиро/нафтаден-1,2-тетрагидрофурран/дионы [76,77].



Таким образом, систематизированы и обобщены до сих пор известные методы синтеза карбоциклоспиробутанолидов, в которых карбоциклы спиросвязаны во всех возможных положениях бутанолида, но следует отметить, что биологическому исследованию подвергнуты не все соединения этого ряда.

ԿԱՐԲՈՑԻԿԼՈՍՊԻՐՈՐՈՒՏԱՆՈԼԻԳՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ռ. Հ. ԿՈՒՐՈՅԱՆ, Ս. Հ. ՊՈԳՈՍՅԱՆ և Ն. Պ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Համակարգվել և ընդհանրացվել են այնպիսի սպիրոցիկլիկ միացությունների սինթեզին վերաբերող տվյալները, որոնցում բուտանոլիդի կամ բուտենոլիդի օղակները համակցված են կարբոցիկլների հետ:

SYNTHESES OF CARBOCYCLOSPIROBUTANOLIDES

R. H. KUROYAN, S. H. POGHOSSYAN and N. P. GRIGORYAN

The methods of synthesis of spirocyclic systems, in which butanolide or butenolide rings are coupled with carbocycles are reviewed. The biological activity of these compounds are discussed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П. // Хим. ж. Армении, 1998, т.51, №1, с.24.
- [2] Никишин Г.И., Воробьев В.Д., Петров А.Д. // ДАН СССР, 1961, т.136, с.360.
- [3] Никишин Г.И., Спектор С.С., Глуховцев В.Г. // Изв. АН СССР, Сер. хим., 1971, №2, с.389.
- [4] Глуховцев В.Г., Спектор С.С., Никишин Г.И. // Изв. АН СССР, Сер. хим., 1969, №7, с.1592.
- [5] Пат. 3306798 (1984). Германия // С. А. 1985, v.102, №6183b.
- [6] Пат. 105157 (1984). Европа // С. А. 1984, v.101, №54942f.
- [7] Colange I., Veginay V. // Bull. Soc. Chim. Fr., 1965, №11, p.3140.
- [8] Colange I., Brison P. // Bull. Soc. Chim. Fr., 1962, №1, p.175.
- [9] Plieninger H., Ege G., Fischer H., Hofmann W. // Chem. Ber., 1961, Bd.94, s.2106.
- [10] Plieninger H., Gramlich W. // Chem. Ber., 1978, Bd.111, s.1944.
- [11] Gramlich W., Plieninger H. // Tetrah. Lett., 1978, №5, p.475.
- [12] Corey E.-J., Cohen L.F., Haefel L.F. // J. Am. Soc., 1959, v.81, p.2225.
- [13] Schmir L.G., Cohen A.L., Witkop B. // J. Am. Chem. Soc., 1959, v.81, p.2228.
- [14] Natsuura T., Nishinaga A., Matsuko K., Omura K., Oishi Y. // J. Org. Chem., 1967, v.32, p.3457.
- [15] Володькин А.А., Малышева Р.Д., Ершов В.В. // Изв. АН СССР, Сер. хим., 1982, №7 с.1954.
- [16] Locffler A., Prott R.D., Pucknat I., Gelbat G. // Dreiding-Chimia, 1969, v.23, p.413.
- [17] Mattes H., Benezza C. // Tetrah. Lett., 1985, №26, p.5694.
- [18] Ohler E., Reininger K., Schmidt U. // Angew. Chem., 1970, v.82, p.480.
- [19] Koiocouris N.M., Fytas G., Branet C., Layckx M. // Chem. Chron., 1986, v.15, p.185.
- [20] Lehman I., Rasche T. // Arch. Pharm., 1985, Bd. 318, s.763.
- [21] Fukuzawa S., Fujinami T., Sakai S. // J Chem. Soc., Chem. Comm., 1986, №6, p.475.
- [22] Fukuzawa S., Nakanishi A., Fujinami T., Sakai S. // J Chem. Soc., Chem. Comm., 1986, №8, p.642.
- [23] Tratsas G., Costakis E., Foscolos G. // Pract. Acad. Athenon (Fr.), 1982, v.57, p.529.
- [24] Пат. 75135073 (1974) Япония // С. А. 1976, v.84, №150486m.
- [25] Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П. Алексанян М.С., Карапетян А.А., Линдеман С.В., Стручков Ю.Т. // ХГС. 1991, №1, с.28.
- [26] Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П. // Арм. хим. ж., 1991, т.44, №6, с.364.
- [27] Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П. // Арм. хим. ж., 1991, т.44, №3, с.158.
- [28] Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П. Чачоян А.А., Гарибджанян Б.Т., Сукиасян Р.С. // Хим. фарм. журн., 1991, т.25, с.54.
- [29] Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П. // ХГС., 1995, с.120.
- [30] Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П. // ХГС., 1991, №8, с.1027.
- [31] Greger P.L. // J. Org. Chem., 1972, v.37, p.1907.
- [32] Caine D., Frobese A.S. // Tetrah. Lett., 1978, №10, p.883.
- [33] Caine D., Frobese A.S. // Tetrah. Lett., 1978, №52, p.5167.
- [34] Пат. 75135075 (1974) Япония // С. А. 1976, v.84, №59167x.

- [35] *Shishido K., Hiroja K., Fukumoto K.* // *Tetrah. Lett.*, 1978, №27, p.971.
- [36] *Drury C., Troy S.L.* // *Synth. Comm.*, 1980, v.10, p.751.
- [37] *Bodor A., Schwartz A., Gergely A.* // *Rev. Chim. Rom.*, 1987, v.38, p.200.
- [38] *Cella I.A., Brown E.A., Buetner R.R.* // *J. Org. Chem.*, 1959, v.24, p.743.
- [39] *Arth C.E., Schwan S., Soret L.H., Clitzen M.* // *J. Med. Chem.*, 1963, v.6, p.617.
- [40] *Leland I.C.* // *J. Med. Chem.*, 1966, v.9, p.602.
- [41] *Meyeis A.I., Knaus G.* // *Tetrah. Lett.*, 1974, №14, p.133.
- [42] *Meyata O., Schmidt R.R.* // *Tetrah. Lett.*, 1982, №23, p.1793.
- [43] *Ladlow M., Pattenden G.* // *Synth. Comm.*, 1984, v.14, p.11.
- [44] *Carlson R.M., Delane I.C., Lin L.T.* // *Synth. Comm.*, 1985, v.15, p.657.
- [45] *Carlson R.M., Oyler A.R.* // *J. Org. Chem.*, 1976, v.41, p.4065.
- [46] *Carlson R.M., Oyler A.R.* // *Tetrah. Lett.*, 1975, v.47, p.4099.
- [47] *Ray I.K., Harvey R.G.* // *J. Org. Chem.*, 1982, v.47, p.3335.
- [48] *Harvey R.G., Corter C.* // *J. Org. Chem.*, 1987, v.52, p.283.
- [49] *Jacobson R.M., Lahm G., Clader J.W.* // *J. Org. Chem.*, 1980, v.45, p.395.
- [50] *Barbier P., Benezza C.* // *J. Org. Chem.*, 1983, v.48, p.2705.
- [51] *Kozikowaki A.P., Yon Y.* // *J. Org. Chem.*, 1980, v.45, p.2236.
- [52] *Witak D.T., Dubay W.* // *J. Org. Chem.*, 1987, v.52, p.2324.
- [53] *Black H.T., Dubay W., Tully P.S.* // *J. Org. Chem.*, 1988, v.53, p.5922.
- [54] *Black H.T., Dubay W.* // *Tetrah. Lett.*, 1987, №28, p.4787.
- [55] *Peter W., Helga M., Penninger I., Lutz W.* // *Tetrah. Lett.*, 1987, v.43, p.5287.
- [56] *Eaton P.E., Cooper G.E., Johnson R.C., Mueller R.H.* // *J. Org. Chem.*, 1972, v.37, p.1623.
- [57] *Bhanot O.S., Das T.K., Gupta J., Suri H.s., Dutta P.C.* // *J. Org. Chem.*, 1977, v.42, p.1623.
- [58] *Hess H.J.* // *J. Org. Chem.*, 1962, v.27, p.1096.
- [59] *Nickisch K., Bitter D., Laurent H., Losert W., Schensel J., Naschino Y., Schllinger E., Wiechert R.* // *J. Med. Chem.*, 1987, v.8, p.1403.
- [60] Пат. 1369960 (1964). Франция // С. А. 1965, v.62, №4096a.
- [61] *Schlecht M.F., Ho.Yin Kiri.* // *Tetrah. Lett.*, 1985, v.26, №2, p.127.
- [62] *Carlson R.M.* // *Tetrah. Lett.*, 1978, №2, p.211.
- [63] *Lacey R.* // *J. Chem. Soc.*, 1960, v.7, p.3153.
- [64] *Lehman H.G.* // *Angew. Chem.*, 1965, Bd.77, s.808.
- [65] Пат. 6412872 (1965). Нидерланды // С. А. 1965, v.63, №16429e.
- [66] *Аветисян А.А., Татевосян Г.Е., Мангасарян У.А., Мацюян С.Г., Дангян М.Т.* // *ЖОХ*, 1970, т.6, с.962.
- [67] *Аветисян А.А., Джагацян А.Н., Баян Б.Э., Дангян М.Т.* // *Арм. хим. ж.*, 1975, т.28, с.819.
- [68] *Ricard P., Moulines.* // *Bull. chim. Fr.*, 1974, №9-10, p.2256.
- [69] *Яновская Л.А., Черкасова Р.Н., Богданов В.С., Коденцев В.И.* // *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1987, №, с.1068.
- [70] *Abramovitch R.A., Hawi A., Rodriguez J.A.R., Trombetta T.R.* // *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1986, №4, p.283.
- [71] *Bogdanowicz J.M., Ambelang T., Trost B.M.* // *Tetrah. Lett.*, 1973, v.95, p.5321.
- [72] *Trost B.M., Bogdanowicz J.M.* // *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, v.95, p.5321.
- [73] Пат. 4076708 (1978). США // С. А. v.89, №110119r.
- [74] Пат. 4079054 (1978). США // С. А. v.89, 1978, №110124p.
- [75] *Marsel B., Alian M., Arlette T.* // *Tetrah. Lett.*, 1982, №23, p.3691.
- [76] *Berney D., Schuh K.* // *Helv. Chim. Acta*, 1978, v.61, p.1399.
- [77] *Berney D., Schuh K.* // *Helv. Chim. Acta*, 1980, v.63, p.918.