

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.474.3

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
 α -БРОММЕТИЛ- γ,γ -СПИРОДИЛАКТОНА

З. Т. КАРАПЕТЯН и А. А. АВЕТИСЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 17 VI 1986

Осуществлен синтез потенциальных биологически активных соединений взаимодействием α -бромметил- γ,γ -спиродилактона с лекарственными препаратами и некоторыми гетероциклами.

Библ. ссылки 10.

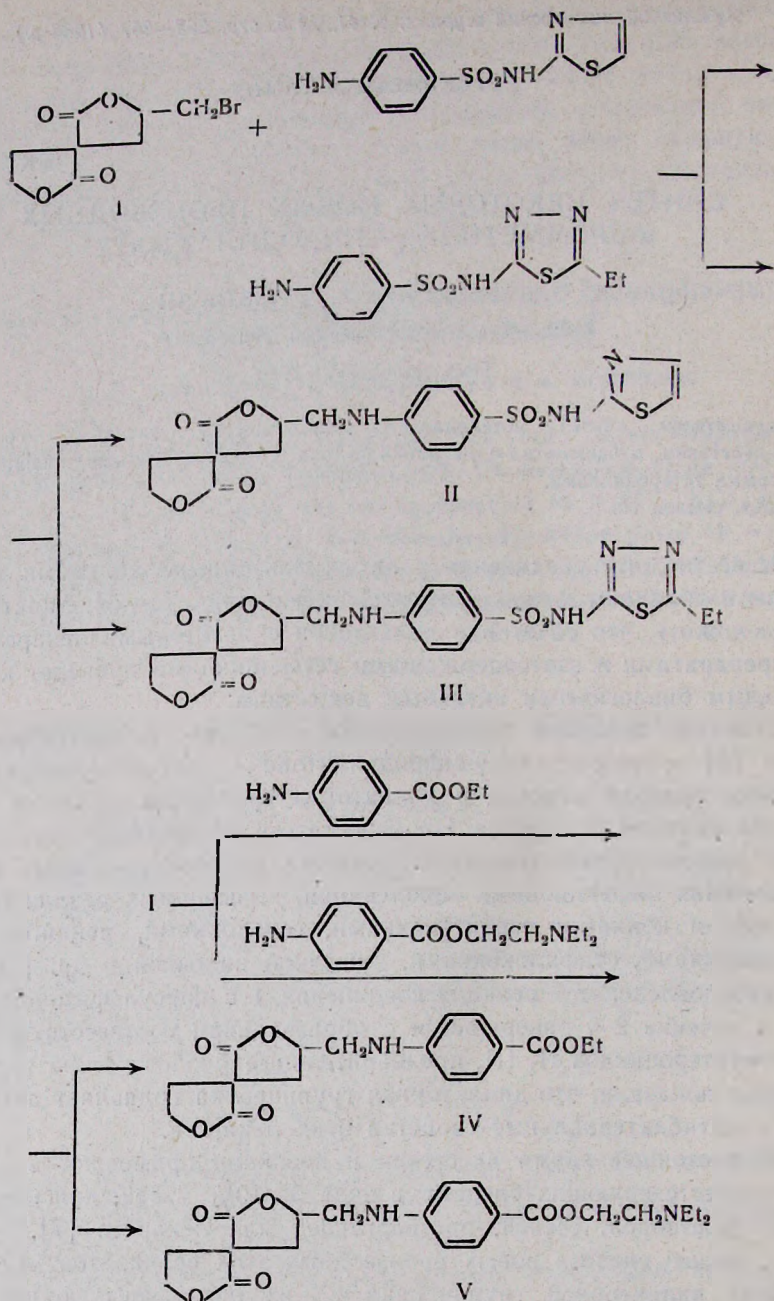
Известно, что соединения с двумя лактонными кольцами малоизвестны и обладают физиологической активностью [1—5]. Можно было предположить, что сочетание дилактонов с некоторыми лекарственными препаратами и азотсодержащими гетероциклами приведет к потенциальным биологически активным веществам.

Наличие активной бромметильной группы в синтезированном ранее [6] α -бромметил- γ,γ -спиродилактоне I дает возможность осуществить гладкий переход к дилактон-гетероциклам. С этой целью изучена реакция дилактона I с известными сульфамидными препаратами, широко применяемыми в качестве антибактериальных средств для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых различными бактериями и кокками: стрептококками, гонококками, менингококками, пневмококками, стафилококками, кишечной палочкой и др. [7].

Установлено, что реакция соединения I с норсульфазолом, этазолом в течение 2 ч завершается с образованием соответствующих дилактон-гетероциклов II, III, предварительные биологические испытания которых показали, что дилактонная группировка подавляет антикокковые и антибактериальные свойства этих лекарств.

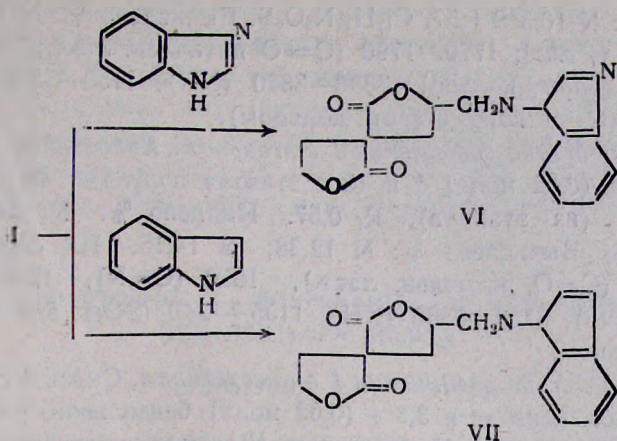
В настоящее время анестезин и новокаин применяют в качестве местноанестезирующих средств в виде 5—10% мазей, присыпок, масляных растворов, свечей, растворителей для лекарств [7].

С целью синтеза новых производных этих препаратов и изучения влияния дилактонной группировки на их биологическую активность нами осуществлено взаимодействие соединения I с анестезином и новокаином. Установлено, что в результате этих реакций получают этиловый эфир N-(γ,γ -спиродилактонил- α -метил)-*n*-аминобензойной кислоты (IV) и гидрохлорид β -диэтиламиноэтилового эфира N-(γ,γ -дилактонил- α -метил)-*n*-аминобензойной кислоты (V), соответственно.

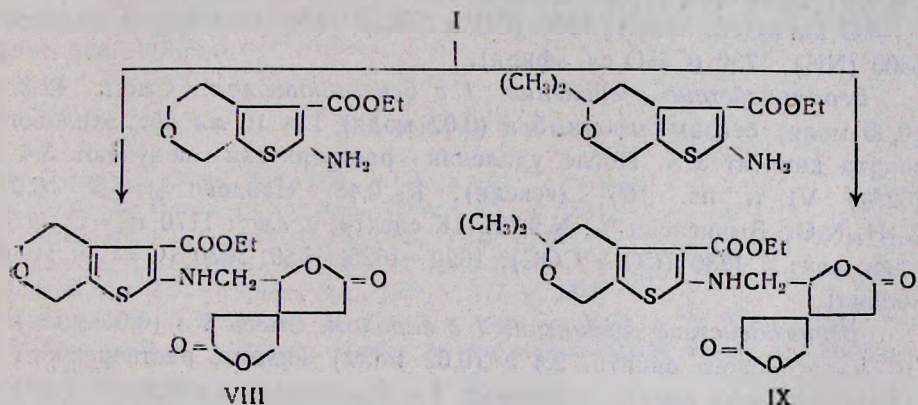


Имеются сообщения, что производные бензимидазола проявляют антибактериальную активность, а лекарственные препараты на их основе успешно применяются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9].

В этом аспекте изучена реакция соединения I с бензимидазолом и индолом. Установлено, что в результате с хорошими выходами образуются N-(γ,γ-спиродилактонил-α-метил)бензимидазол (VI) и N-(γ,γ-спиродилактонил-α-метил)индол (VII).



Представляло интерес изучение взаимодействия бромдилактона I с описанными в литературе аминами, обладающими сосудорасширяющим действием [10]. Полученные в результате α -(3-карбэтокси-4,5,6,7 Н-тетрагидропиранотиофенил-2)аминометил- γ,γ -спиродилактон (VIII) и α -(3-карбэтокси-5,5-диметил-4,5-дигидро-7-пирано-3,4,6-тиофенил-2)-аминометил- γ,γ -спиродилактон (IX) представляют собой хорошо растворимые в воде, спирте, ацетоне кристаллы с четкой температурой плавления.



Строение всех полученных соединений установлено на основании спектральных данных, чистота контролировалась тонкослойной хроматографией.

Экспериментальная часть

ИК спектры полученных соединений в чистом виде в тонком слое записаны на спектрометре UR-10.

Взаимодействие α -бромметил- γ,γ -спиродилактона (I) с норсульфазолом. К 6 г (0,02 моля) соединения I, растворенного в 15 мл этилового спирта, по каплям добавляют 15 г спиртового раствора норсульфазола. Смесь кипятят 2 ч, отгоняют растворитель, остаток промывают эфиром. Получают 3,6 г (74%) II, т. пл. 150° (из этанола), R_f 0,64.

Найдено %: N 10,3 S 8,57. $C_{17}H_{17}N_3O_6S$. Вычислено %: N 10,79; S 8,18. ИК спектр, ν , $см^{-1}$: 1770—1790 (C=O пятичлен. лакт.), 1650 (C=N), 1600, 3090 (аром. кольцо), 3330—3360 (NH), 1150—1230, 1310—1380 (SO_2), 575 (C—S, сопр. с аром. кольцом).

Взаимодействие соединения I с этазолом. Аналогично вышеописанному из 6 г (0,02 моля) I и 15 г этазола получают 4,2 г (80%) III, т. пл. 158° (из этанола), R_f 0,57. Найдено %: N 13,00; S 13,76. $C_{15}H_{20}N_4O_6S_2$. Вычислено %: N 12,38; S 14,15. ИК спектр, ν , $см^{-1}$: 1771—1780 (C=O пятичлен. лакт.), 1650 (C=N), 1580—1600, 3095 (аром. кольцо), 3330—3360 (NH), 1155—1240 (SO_2), 570, (C—S, сопр. с аром. кольцом).

Взаимодействие соединения I с анестезином. Смесь 3 г (0,01 моля) I в 10 мл абс. бензола и 3,3 г (0,02 моля) бензольного раствора анестезина кипятят 2—3 ч. Растворитель отгоняют, получают 1,9 г (71%) IV, т. пл. 204° (гексан), R_f 0,45. Найдено %: N 4,62. $C_{17}H_{19}NO_6$. Вычислено %: N 4,20. ИК спектр, ν , $см^{-1}$: 1770 (C=O пятичлен. лакт.), 1230 (CO в СОС), 3300 (NH), 1580, 3030 (аром. кольцо), 1730 (C=O сл. эфира).

Взаимодействие соединения I с новокаином. Смесь 3 г (0,01 моля) I в 10 мл ацетона и 6,27 г (0,02 моля) новокаина, растворенного в ацетоне, нагревают 3 ч. Растворитель отгоняют, получают 2 г (70%) V, т. пл. 280° (гексан), R_f 0,37. Найдено %: N 6,78. $C_{21}H_{20}N_2O_6$. Вычислено %: N 6,93, т. пл. гидрохлорида 305°. ИК спектр, ν , $см^{-1}$: 1765 (C=O пятичлен. лакт.), 1230 (CO в СОС), 1600, 3095 (аром. кольцо), 3300 (NH), 1730 (C=O сл. эфира).

Взаимодействие соединения I с бензимидазолом. Смесь 42,3 г (0,35 моля) бензимидазола, 5 г (0,02 моля) I и 10 мл абс. этилового спирта кипятят 5 ч. После удаления растворителя получают 3,4 г (62%) VI, т. пл. 106° (гексан), R_f 0,48. Найдено %: N 10,09. $C_{15}H_{14}N_2O_4$. Вычислено %: N 9,79. ИК спектр, ν , $см^{-1}$: 1770 (C=O пятичлен. лакт.), 1230 (CO в СОС), 1620—1625, 1580, 3030 (C=C и аром. кольцо).

Взаимодействие соединения I с индолом. Смесь 3 г (0,01 моля) I, 10 мл этилового спирта, 2,4 г (0,02 моля) индола, растворенного в 10 мл этилового спирта, нагревают 3 ч. Растворитель отгоняют и получают 1,8 г (64%) VII, т. пл. 94° (из смеси гексан-бензол), R_f 0,51. Найдено %: N 5,2. $C_{16}H_{15}NO_4$. Вычислено %: N 4,91. ИК спектр, ν , $см^{-1}$: 1770 (C=O пятичлен. лакт.), 1230 (CO в СОС), 1625, 1580, 3100—3000 (C=C и бензольн. кольцо).

Взаимодействие соединения I с 2-амино-3-карбэтокси-4,5,6,7-тетрагидропираниотиофеном. Смесь 3 г (0,01 моля) I в 10 мл абс. спирта и 7,9 г (0,02 моля) 2-амино-3-карбэтокси-4,5,6,7-тетрагидропираниотиофена нагревают 2—3 ч. Растворитель отгоняют, получают 2,1 г (75%) VIII, т. пл. 250° (бензол). Найдено %: N 4,03; S 8,54. $C_{18}H_{21}O_7NS$. Вычислено %: N 3,54; S 8,10. ИК спектр, ν , $см^{-1}$: 1760—1780 (C=O пятичлен. лакт.), 1228—1230 (CO в СОС), 3330—3100 (NH), 1585 (аром. кольцо), 1730 (C=O сл. эфира), 1620—1625 (C=C).

Взаимодействие соединения I с 2-амино-3-карбэтокси-5,5-диметил-4,5-дигидро-7Н-пирано-3,4,6-тиофеном. Аналогично вышеописанному из 3 г (0,01 моля) I, 5 г (0,02 моля) амина в 20 мл абс. спирта получают 3,9 г (78%) IX, т. пл., 255° (бензол). Найдено %: N 3,41; S 7,85. $C_{20}H_{25}NO_7S$. Вычислено %: N 3,30; S 7,56. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1771 (C=O пятичлен лакт.), 1228 (C—O в СОС), 1730 (C=O сл. эфира), 1625—1610 (C=C), 1580—1600 (аром. кольцо), 3300 (NH).

**α -ԲՐՈՄՄԵԹԻԼ- γ , γ -ՍՊԻՐՈԴԻԼԱԿՏՈՆԻ ՈՐՈՇ ՆՈՐ
ԱՆՈՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ**

Զ. Թ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ և Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

Հետազոտված են α -բրոմմեթիլ- γ , γ -սպիրոդիլակտոնի մի քանի փոխարկումները հալոտի դեղորայքների և հետերոցիկլիկ միացությունների միջև: Ստացվել են վերը նշված դիլակտոնի նոր ածանցյալները:

SYNTHESIS OF SOME NEW α -BROMOMETHYL- γ , γ -SPIRO-DILACTONE DERIVATIVES

Z. T. KARAPETIAN and A. A. AVETISSIAN

Certain interactions between α -bromomethyl- γ , γ -spiro-lactone and heterocyclic compounds resulting in the new derivatives of dilactone have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Dyson — J, Chem. Soc., 1887, v. 51, p. 63.
2. Fittig R., Dyson — Lieb. Ann., 1889, v. 255, p. 275.
3. Fittig R., Hjelt — Lieb. Ann., 1883, v. 216, p. 61.
4. Leuchs H., Lemske H. — 1914, v. 47, p. 279.
5. Bennet G. M. — J. Chem. Soc., 1923, v. 127, p. 1277.
6. Карсепетян Э. Т., Дангян М. Т. — Арм. хим. ж., 1979, т. 32, № 7, с. 564.
7. Беликов В. Г. — Учебное пособие по фармакологической химии. М., Медицина, 1979.
8. Пат. 4729561 (1973) США—РЖХ, 7Н 404 П, 1974; пат., 48—25499 (1973). Яп. — РЖХ, 10Н 148 П, 1974.
9. Пат. 2459796 (1981) Франц. — Бюлл. изобр. 1981, № 8, 20 февраля.
10. Нораян А. С., Мкртчян А. П., Джагацпаян И. А., Назарян И. М., Акопян Н. Е., Вартанян С. А. — Хим.-фарм. ж., 1977, т. 8, с. 20.