*Армянский химический журнал, т. 44, № 6, стр. 364—369 (1991 г.)*

**ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

УДК 547.473.2.+547.789.1

# СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА 2-ОКСО-1-ОКСАСПИРО/4,4/НОНАН-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

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

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Республики Армения, Ереван

Поступило 3 IV 1991

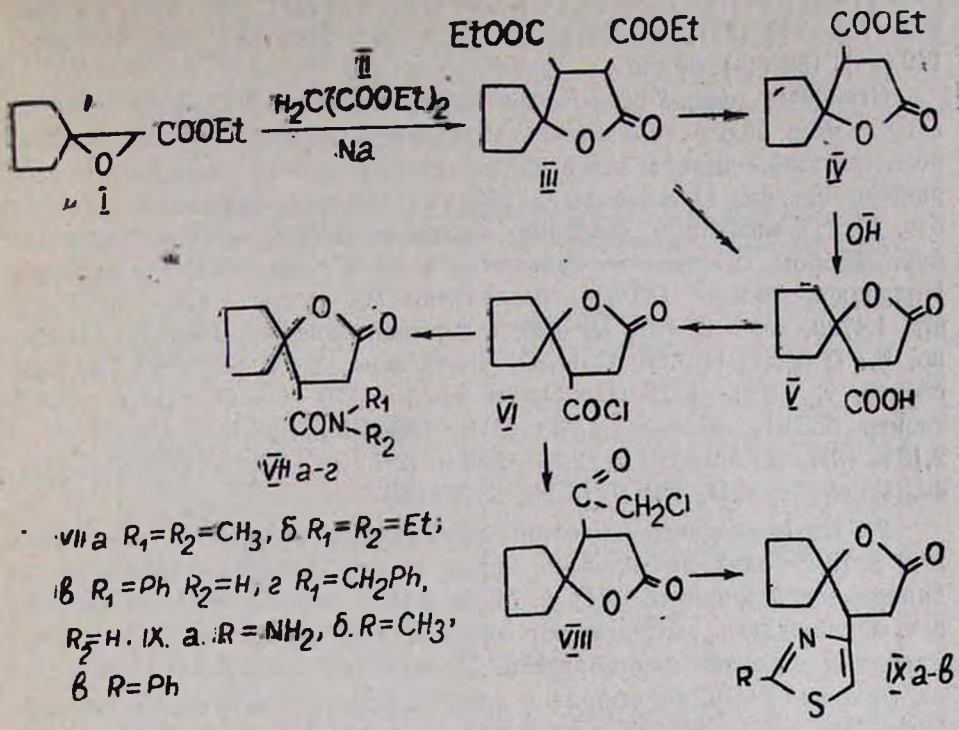
Взаимодействием этилового эфира 1-оксаспиро/2,4/гептан-2-карбоновой кислоты с малонатом натрия в толуоле получен диэтиловый эфир 2-оксо-1-оксаспиро/4,4/-нонан-3,4-дикарбоновой кислоты. Установлено, что как кислотный гидролиз диэфира III, так и основный гидролиз моноэфира IV приводят к одной и той же 2-оксо-1-оксаспиро/4,4/нонан-4-карбоновой кислоте. На основе хлорангидрида последнего синтезированы амиды, хлорметилкетон и некоторые тиазолы.

Табл. 2, библ. ссылок 2.

В продолжение ранее начатой работы [1, 2] по раскрытию оксиранового кольца в эфирах глицидных кислот малонатом натрия в настоящем сообщении нами описано взаимодействие последнего с этиловым эфиром 1-оксаспиро/2,4/гептан-2-карбоновой кислоты (I). Показано, что раскрытие оксиранового цикла происходит по $\alpha$(C—O)-связи, при этом с хорошим выходом образуется диэтиловый эфир 2-оксо-1-оксаспиро/4,4/нонан-3,4-дикарбоновой кислоты (III). При кипячении спиролактона III в диметилсульфоксиде в присутствии хлористого натрия происходит деэтоксикарбонилирование с образованием эфира IV.

Нами разработан удобный метод получения 2-оксо-1-оксаспиро/4,4/нонан-4-карбоновой кислоты (V). Установлено, что при нагревании спиролактона III в соляной кислоте, кроме гидролиза, происходит декарбоксилирование с образованием соединения V. Эта же кислота нами получена и гидролизом едким кали спиролактона IV. Последний путь исключает частичное осмоление продукта, которое имеет место в первом случае. Получен хлорангидрид VI, при взаимодействии которого с некоторыми аминами синтезированы амиды VII.

Для изучения биологических свойств неконденсированных тиазолов на основе хлорангидрида VI синтезирован хлорметилкетон VIII, конденсацией которого с тиомочевиной и некоторыми тиоамидами получены тиазолы IXа-в. Биологические исследования показали, что все соединения не обладают гипотермическим действием, а соединения III и VII оказывают слабое возбуждающее действие на поведение животных, соединения IV, V и IXа-в не обладают антибактериальной и антивоспалительной активностью.




**Экспериментальная часть**

ИК спектры сняты на спектрометре «UR-20», ПМР спектры—на «Varian T-60» с рабочей частотой 60 *МГц* (внутренний стандарт ТМС), масс-спектры—на «МХ-1390» с прямым вводом образца в ионный источник при ионизирующем напряжении 50 *эВ*. ТСХ—на пластинках «Silufol UV-254» в системах: хлороформ—ацетон, 9,5 : 0,5 (А), хлороформ—ацетон, 8 : 2 (В), хлороформ—этанол, 1 : 1 (Б), хлороформ—ацетон, 9 : 1 (Г). Проявление—парами йода.

*Диэтиловый эфир 2-оксо-1-оксаспиро[4,4]нонан-3,4-дикарбоновой кислоты (III).* К 23 *г* (1 *г-ат*) мелкораздробленного натрия в 300 *мл* толуола постепенно (по порциям) при 70—80° прибавляют 160,2 *г* (1 моль) диэтилового эфира малоновой кислоты и перемешивают 1 *ч*. Прибавляют 85,0 *г* (0,5 моля) этилового эфира 1-оксаспиро[2,4]гептан-2-карбоновой кислоты (I) и кипятят при 90° 25 *ч*. Смесь охлаждают и подкисляют 15% раствором соляной кислоты. Органический слой отделяют, водный дважды экстрагируют эфиром, органический слой и экстракты объединяют, промывают водой, сушат сульфатом магния и после отгонки растворителей остаток перегоняют в вакууме. Получают 85,2 *г* (60%) соединения III, т. кип. 185—190°/3 *мм*, т. пл. 55° (этанол), $R_f$ 0,73 (А). Найдено, %: С 58,65; Н 7,24. $C_{14}H_{20}O_6$. Вычислено, %: С 59,15; Н 7,04. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1730 (С=О, сл. эфир.); 1770 (С=О, лакт.). ПМР спектр ($CCl_4$), δ, *м. д.*: 1,30 и 1,33 т (по 3Н, 3,4-$COOCH_2CH_3$, J=7 *Гц*); 1,46—2,35 м (8Н; 5, 6, 7, 8-$CH_2$); 3,73 д (1Н, 4-СН, J=11,5 *Гц*); 4,10 д (1Н, 3-СН, J=11,5 *Гц*); 4,26 и 4,30 к (по 2Н, 3,4-$COOCH_2CH_3$, J=7 *Гц*). Масс-

спектр, m/z: (интенсивность, %), 284 (11), 239 (27), 238 (100), 221 (9), 220 (13), 210 (33), 209 (31), 193 (11), 192 (20), 183 (18), 167 (60), 149 (24), 138 (44), 99 (40).

*Этиловый эфир 2-оксо-1-оксаспиро/4,4/нонан-4-карбоновой кислоты (IV).* Смесь 56,8 *г* (0,2 моля) диэтилового эфира 2-оксо-1-оксаспиро/4,4/нонан-3,4-дикарбоновой кислоты (III), 2,05 *г* (0,35 моля) хлористого натрия, 11 *мл* воды и 250 *мл* диметилсульфоксида кипятят 5 *ч*. При пониженном давлении отгоняют ДМСО, остаток экстрагируют эфиром, высушивают сульфатом магния и перегоняют в вакууме. Получают 16,9 *г* (80%) соединения IV, т. кип. 159—163°/3 *мм*, $n_D^{20}$ 1,4790, $d_4^{20}$ 0,9161, $R_f$ 0,69 (хлороформ-ацетон, 9,7 : 0,3). Найдено, %: С 62,47; Н 7,98; $C_{11}H_{16}O_4$. Вычислено, %: С 62,25; Н 7,54. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1725 (C=O, сл. эф.); 1770 (C=O, лакт.). ПМР спектр ($CCl_4$), δ, *м. д.*: 1,20 т (3Н, $COOCH_2CH_3$, J=7 *Гц*); 1,41—2,16 м (8Н, 6,7,8,9—$CH_2$); 2,53—2,83 м (2Н, 3-$CH_2$); 3,13—3,46 м (1Н, 4-CH); 4,10 к (2Н, $COOCH_2CH_3$, J=7 *Гц*).

*2-Оксо-1-оксаспиро/4,4/нонан-4-карбоновая кислота (V).* а) Смесь 28,2 *г* (0,1 моля) диэтилового эфира 2-оксо-1-оксаспиро/4,4/нонан-3,4-дикарбоновой кислоты (III) и 74 *мл* конц. соляной кислоты кипятят 5 *ч*. Охлаждают, экстрагируют эфиром, высушивают над сульфатом магния и отгоняют растворитель. Полученные кристаллы промывают на фильтре 5—10 *мл* эфира и перекристаллизовывают из этанола. Получают 7,24 *г* (35%) соединения V, т. пл. 152—153°, $R_f$ 0,41 (В). Найдено, %: С 58,4; Н 5,90, $C_9H_{12}O_4$. Вычислено, %: С 58,69; Н 6,52. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1720 (C=O, кисл.); 1810 (C=O, лакт.); 3100, 3200 (OH, кисл.). ПМР спектр, ($СДCl_3$), δ, *м. д.*: 1,36—2,43 м (8Н, 6,7,8,9-$CH_2$); 2,56—2,93 м (2Н, 3-$CH_2$); 3,13—3,40 м (1Н, 4-CH); 9,20 с (1Н, COOH). Масс-спектр, m/z: 184 (37) 166 (63), 155 (100), 142 (95), 138 (34), 127 (42), 124 (24), 100 (75), 73 (14), 72 (12), 67 (37), 55 (96).

б) Смесь 15 *г* (0,07 моля) моноэфира IV и 35,5 *г* (0,64 моля) едкого кали в 200 *мл* воды кипятят 3 *ч*. Охлаждают, фильтруют, нейтрализуют разбавленной серной кислотой до pH—6,5 и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из этанола. Получают 6,44 *г* (50%) кислоты V, т. пл. 152—153°. ПМР и ИК спектры идентичны спектрам кислоты V, полученной по способу а.

*Хлорангидрид 2-оксо-1-оксаспиро/4,4/нонан-4-карбоновой кислоты (VI).* Суспензию 18,4 *г* (0,1 моля) 2-оксо-1-оксаспиро/4,4/нонан-4-карбоновой кислоты (IV) в 200 *мл* абс. бензола и 13,1 *г* (0,11 моля) хлористого тионила кипятят 6 *ч*. Отгоняют бензол и избыток хлористого тионила при пониженном давлении. Остаток перегоняют в вакууме. Получают 18,2 *г* (90%), хлорангидрида VI, т. кип. 163—165°/3 *мм*. ПМР спектр ($СДCl_3$), δ, *м. д.*: 1,46—2,30 м (8Н, 6,7,8,9-$CH_2$); 2,73—3,00 м (2Н, 3-$CH_2$); 3,66—4,03 м (1Н, 4-CH).

*Амиды 2-оксо-1-оксаспиро/4,4/нонан-4-карбоновой кислоты (VII).* К раствору 0,08 моля соответствующего амина в 100 *мл* абс. бензола при перемешивании по каплям прибавляют 8,66 *г* (0,04 моля) хлорангидрида 2-оксо-1-оксаспиро/4,4/нонан-4-карбоновой кислоты (VI) в 150 *мл* бензола в течение 1—1,5 *ч*. Реакционную смесь нагревают

1—2 *ч* при 60°, охлаждают, прибавляют 50 *мл* воды и экстрагируют эфиром. Органический слой промывают 10% раствором соляной кислоты, водой, 10% раствором карбоната натрия, высушивают сульфатом магния, растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из соответствующего растворителя (табл. 1).

*Таблица 1*

Амид 2-оксо-1-оксаспиро-4,4-нонан-4-карбоновой кислоты (VIIа-г) и 2-оксо-4-(2′-замещенные тиазол-4′-ил)-1-оксаспиро-4,4-нонаны (IXа-в)

| Соединение | Выход % | Т. пл. (растворитель) | $R_f$ (система) | Найдено % | | | | Брутто формула | Вычислено, % | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | C | H | N | S | | C | H | N | S |
| I а | 50 | 99—100 (этанол) | 0,75 (В) | 62,60 | 7,94 | 7,25 | | $C_{11}H_{17}NO_3$ | 62,53 | 8,11 | 6,63 | |
| VIIб | 73 | 132 (этанол) | 0,67 (Б) | 62,71 | 8,10 | 5,40 | | $C_{13}H_{21}NO_3$ | 62,90 | 7,91 | 5,24 | |
| VIIв | 59 | 162 (вода) | 0,60 (Б) | 69,38 | 6,58 | 6,08 | | $C_{15}H_{17}NO_3$ | 69,48 | 6,60 | 5,40 | |
| VIIг | 50 | 156—157 (этанол) | 0,45 (Б) | 70,40 | 7,31 | 4,50 | | $C_{16}H_{19}NO_3$ | 70,30 | 7,00 | 5,12 | |
| IXа | 81 | 113—114 (метанол) | 0,40 (Б) | 55,30 | 5,45 | 11,20 | 13,20 | $C_{11}H_{14}N_2O_2S$ | 55,45 | 5,92 | 11,75 | 13,48 |
| IXб | 40 | 175 (этанол) | 0,68 (Б) | 60,85 | 5,89 | 5,41 | 12,92 | $C_{12}H_{15}NO_2S$ | 60,75 | 6,37 | 5,90 | 13,49 |
| Xв | 60 | 90 (этанол) | 0,56 (Г) | 68,30 | 5,60 | 10,42 | 4,35 | $C_{17}H_{17}NO_2S$ | 68,21 | 5,72 | 10,69 | 4,67 |

*2-Оксо-4-хлорацетил-1-оксаспиро/4,4/нонан (VIII).* К эфирному раствору диазометана, полученного из 41 *г* (0,4 моля) N-нитрозометилмочевины, при охлаждении до 5° и перемешивании прибавляют в течение 30 *мин* раствор 21,55 *г* (0,1 моля) хлорангидрида VI в 100 *мл* абс. эфира. Перемешивают при комнатной температуре в течение 1 *ч*. Смесь охлаждают до 5°, по каплям прибавляют 100 *мл* конц. соляной кислоты, нагревают 1 *ч*. Эфирный слой отделяют, водный нейтрализуют углекислым калием, экстрагируют эфиром. Объединенные экстракты трижды промывают водой и сушат безводным хлористым кальцием. После отгонки растворителя образовавшиеся кристаллы промывают небольшим количеством эфира. Получают 13 *г* (60%), соединения VIII, т. пл. 50—52° (этанол), $R_f$ 0,74 (Б). Найдено, %: C 55,42; H 6,04; Cl 16,38. $C_{10}H_{13}O_3Cl$. Вычислено, %: C 55,40; H 6,00; Cl 16,20. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1720 (C=O, кетон); 1760 (C=O, лакт.). ПМР спектр ($CДCl_3$), δ, *м. д.*: 1,50—2,16 м (8H, 6,7,8,9-$CH_2$); 2,66—2,93 м (2H, 3-$CH_2$); 3,70—3,93 м (1H, 4-CH); 4,30 с (2H, -$CH_2CO$). Масс-спектр, m/z: 218 (95), 216 (14), 200 (12), 198 (30), 189 (14), 187 (12), 181 (38), 174 (30), 167 (100), 139 (100), 132 (62).

*2-Оксо-4-(2′-замещенные тиазол-4′-ил)-1-оксаспиро/4,4/нонаны (IX а-в).* Смесь 0,02 моля тиоамида или тиомочевины, 0,02 моля хлорметилкетона VIII и 50 *мл* этилового спирта кипятят с обратным холодильником в течение 4 *ч*. Спирт отгоняют, полученную массу дважды

промывают эфиром по 10 *мл* и обрабатывают 20% раствором углекислого калия. Выпавший тиазол фильтруют или экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перекристаллизовывают. Выходы и константы тиазолов IX приведены в табл. 1 и 2.

*Таблица 2*

**Спектры амидов 2-оксо-1-оксаспиро[4,4]нонан-4-карбоновой кислоты (VIIа-г) и 2-оксо-4-(2'-замещенных тиазол-4'-ил)-1-оксаспиро[4.4]нонанов (IXа-в)**

| Соединение | ИК спектр, ν, *см*⁻¹ | ПМР спектр δ, *м. д.* ($CDCl_3$) | Масс-спектр *m/z*: (интен, %) |
|---|---|---|---|
| VIIа | 1640 (C=O, амид); 1760 (C=O, лакт) | 1,10–2,03 (8H, м 6,7,8,9-$CH_2$); 2,36–2,86 (2H, м, 3-$CH_2$); 2,93 (3H, с, N-$CH_3$); 3,06 (3H, с, N-$CH_3$); 3,51–3,80 (1H, м, 4-CH) | 211 (52), 193 (15), 182 (35), 169 (14), 152 (17), 149 (27), 133 (8), 12[illegible] (13), 100 (58), 93 (46), [illegible] (14), 86 (33), 72 (100) |
| VIIб | 1640 (C=O, амид); 176[illegible] (C=O, лакт) | 0,90–1,27 (6H, м N-$CH_2CH_3$); 1,60–2,20 (8H, м, 6,7,8,9-$CH_2$); 2,60–2,96 (2H, м, 3-CH); 3,00–3,93 (5H, м, 4-CH, N-$CH_2$) | 239 (61), 21[illegible] (1[illegible]), 196 (15), 180 (94), 16[illegible] (100), 155 (26), 154 (8), 128 (33), 112 (34), 100 (5), 79 (22,5), 7[illegible] (29), 58 (54), [illegible]5 (5) |
| VIIв | 1605 (C=C, аром.), 1670 (C=O, амид.); 1770 (C=O, лакт.); 3160, 3200, 3300 (NH, амид.) | 1,36–2,16 (8H, м, 6,7,8,9-$CH_2$); 2,7–2,96 (2H, м, 3-$CH_2$); 3,20–3,53 (1H, м, 4-CH); 7,00–7,53 (5H, м, $C_6H_5$); 8,80 (1H, с, NH) | 259 ([illegible]), 241 (5), 217 (16), 175 (33), 174 (10,5), 148 (1[illegible]), 93 (100), 55 (42) |
| VIIг | 1620 (C=C, аром.); 1650 (C=O, амид); 178[illegible] (C=O, лакт.); 3250 (NH, амид.) | 1,33–2,33 (8H, м, 6,7,8,9-$CH_2$); 2,46–2,83 (2H, м, 3-$CH_2$); 3,0–3,31 (1H, м, 4-CH); 4,36 (2H, д, $CH_2NH$); 6,96–7,46 (5H, м, $C_6H_5$) | 273 (10), 243 (45), 242 (50), 189 (12,5), 183 (10), 160 (17,5), 143 (10), 133 (67,5), 9[illegible] (100) |
| IXа | 1530 (тиазол); 1630 (C=C); 1750 (C=O, лакт); 3120, 3280, 3350 ($NH_2$) | 1,16–2,16 (8H, м, 6,7,8,9-$CH_2$); 2,75–2,96 (2H, м, 3-$CH_2$); 3,23–3,66 (1H, м, 4-CH); 5,83 (2H, у. с., $NH_2$); 6,16 (1H, с, C=CH) | 238 (75), 209 (5), 196 (5), 154 (37), 152 (45), 126 (100), 127 (100), 99 (7), 84 (30) |
| IXб | 1530 (тиазол); 1620 (C=C); 176[illegible] (C=O, лакт.) | 1,36–2,20 (8H, м, 6,7,8,9-$CH_2$); 2,70 (3H, с, $CH_3$); 2,83–3,16 (2H, м, 3-$CH_2$); 3,53–4,00 (1H, м, 4-CH); 6,83 (1H, с, C=CH) | 237 (33), 208 (22), 192 (3), 180 (15), 155 (55), 152 (100), 126 (37), 125 (82), 123 (23), 97 (30), 84 (07) |
| IXв | 1530 (тиазол); 1600, 1620 (C=C, аром.); 1760 (C=O, лакт) | 1,13–2,33 (8H, м 6,7,8,9-$CH_2$); 2,86–3,16 (2H, м, 3-$CH_2$); 3,63–4,03 (1H, м, 4-CH); 7,00 (1H, с C=CH); 7,21–8,02 (5H, м, $C_6H_5$) | 299 (20), 255 (7), 215 (43), 187 (100), 135 (24), 84 (15) |

## 2-ՕՔՍՈ-1-ՕՔՍԱՍՊԻՐՈ (4,4) ՆՈՆԱՆ-4-ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՎԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՐՈՇ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

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

*1-Օքսասպիրո(2,4) հեպտան-2-կարբոնաթթվի էթիլ էսթերի փոխազդեցությամբ նատրիումի մալոնատի հետ տոլուոլի միջավայրում ստացվել է 2-օքսո-1-օքսասպիրո(4,4) նոնան-3,4-դիկարբոնաթթվի դիէթիլ էսթեր։ Ցույց է տրված, որ ինչպես դիէթիլ էսթերի թթվային հիդրոլիզը, այնպես էլ մոնոէթիլ էսթերի հիմնային հիդրոլիզը բերում է միևնույն 2-օքսո-1-օքսասպիրո (4,4) նոնան-4-կարբոնաթթվի։ Վերջինիս քլորանհիդրիդի հիման վրա սինթեզվել են համապատասխան ամիդներ, քլորմեթիլկետոն և որոշ թիազոլներ։*

## SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF 2-OXO-1-OXASPIRO/4,4/NONANE-4-CARBOXYLIC ACID

R. H. KUROYAN, S. H. POGHOSSIAN and N. P. GRIGORIAN

Diethyl ester pf 2-oxo-1-oxaspiro/4,4/nonane-3,4-dicarboxylic acid has been synthesized by interaction of ethyl ester of 1-oxaspiro/2,4/heptane-2-carboxylic acid and sodium malonate in toluene. It has been shown that both the acid hydrolysis of the diethyl ester and the alkaline hydrolysis of the monoethyl ester result in the formation of the same 2-oxo-1-oxaspiro/4,4/nonane-4-carboxylic acid. The acid chloride of the latter has been subsequently used for the synthesis of corresponding amides, chloromethylketone and some thiazoles.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Куроян Р. А., Погосян С. А., Григорян Н. П., Алексанян М. С., Карапетян П. А., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т.* — ХГС, 1991, № 1, с. 28.
2. *Куроян Р. А., Погосян С. А., Григорян Н. П., Алексанян М. С. Карапетян П. А., Линдеман С. В., Стручков Ю. Г.* — Арм. хим. ж., 1991, т. 44, № 3, с. 152.

*Армянский химический журнал, т. 44, № 6, стр. 369—375 (1991 г.)*

УДК 547.979.733.07:543.422

## НОВЫЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫЕ МЕЗО-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПОРФИРИНЫ

В. Н. МАДАКЯН, Р. К. КАЗАРЯН, Ш. М. МАНУКЯН, Т. С. КУРТИКЯН, А. С. СТЕПАНЯН, Р. А. АКОПЯН и М. Б. ОРДЯН

Ереванский государственный медицинский институт им. М. Гераци

Поступило 24 XI 1989

Взаимодействием 3-метокси-4-додецилоксибензальдегида и 3-пиридинальдегида (1 : 3) с пирролом в кипящей пропионовой кислоте с последующим хроматографированием на колонке реакционной смеси выделены статистически предсказуемые изомерные порфирины. Полученные соединения охарактеризованы данными ПМР, ИК и электронной спектроскопии.

Рис. 1, табл. 3, библ. ссылок 13.