

7,7-ԴԻՄԵԹԻԼ-2-ՕՔՍՈ-1,8-ԴԻՕՔՍԱՍՊԻՐՈ (4,5)

ԴԵԿԱՆ-3-ԼԻԱՄԻՐՈՆԱԹԻՎԻ ԷՔԻԼ ԷՍԹԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ

ՈՐՈՇ ՓՈՆԵԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ռ. Հ. ԿՈՐՅԱՆ, Ն. Գ. ՊՐԻԳՐՅԱՆ Լ Մ. Շ. ՎՈՂՈՅԱՆ

Ձույց է տրված, որ 5,5-դիմեթիլ-1,6-դիօքսասպիրո (2,5) օկտան-2-կարբոնաթթվի նիտրիլը նատրիումի մալոնատի ազդեցությամբ փոխարկվում է 7,7-դիմեթիլ-2-օքսո-4-ցիանո-1,8-դիօքսասպիրո (4,5) դեկան-3-կարբոնաթթվի էսթերի, որից ստացվել է 7,7-դիմեթիլ-2-օքսո-1,8-դիօքսասպիրո (4,5) դեկան-4-կարբոնաթթվի նիտրիլ: Վերջինս փոխարկվել է թիոամիդի, որի հիման վրա սինթեզվել են մի քանի թիազոլներ:

## SYNTHESIS AND SOME PROPERTIES OF 7,7-DIMETHYL-2-OXO-4-CYANO-1,8-DIOXASPIRO[4,5]DECANE-3-CARBOXYLIC ACID

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

It has been established that nitrile of 5,5-dimethyl 1,6-dioxaspiro[2,5]octene-2-carboxylic acid reacts with sodium malonate giving ethyl ester of 7,7-dimethyl-2-oxo-4-cyano-1,7-dioxaspiro[4,5]decane-3-carboxylic acid, which was transformed to nitrile of 7,7-dimethyl-2-oxo-1,8-dioxaspiro[4,5]decane-4-carboxylic acid. From the latter thioamide and thiozoles were obtained.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Куроян Р. А., Минасян С. А., Варганян С. А.—Арм. хим. ж., 1975, т. 27, № 3, с. 209.
2. Куроян Р. А., Погосян С. А., Григорян Н. П., Алексанян М. С., Карапетян А. А., Лидеман С. В., Стручков Ю. Т.—Арм. хим. ж., 1991, т. 44, № 3, с. 152.

*Химический журнал Армении, т. 46, № 3—4, стр. 203—208 (1993 г.)*

УДК 547.473.2+547.789.1

## СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА 7,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-1,8-ДИОКСАСПИРО- [4,5]ДЕКАН-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

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

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

Поступило 27 VIII 1992

Исходя из диэтилового эфира 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро [4, 5] декан-3,4-дикарбоновой кислоты синтезирован этиловый эфир 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро [4, 5] декан-4-карбоновой кислоты. Как кислотный гидролиз диэфира I, так и кислотный и щелочной гидролиз моноэфира II приводят к 7,7-диметил-2-оксо-1,8-

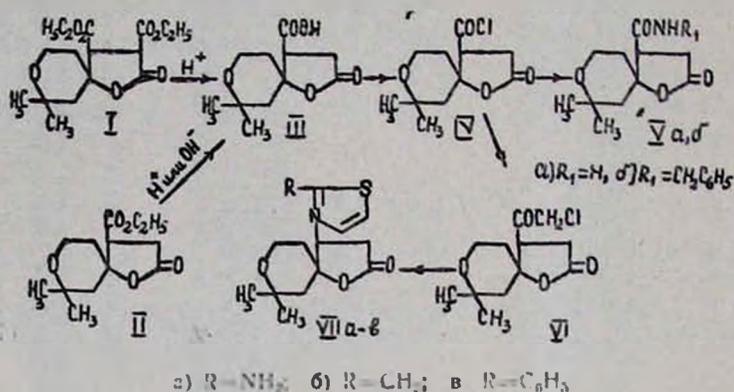
диоксаспиро [4, 5] декан-4-карбоновой кислоте (III). На основе хлорангирида IV синтезированы амиды, хлорметилкетон и некоторые тиазолы.

Табл. 2. библиограф. ссылки 4.

Недавно нами было показано, что при взаимодействии этилового эфира 5,5-диметил-1,6-диоксаспиро[2,5]октан-2-карбоновой кислоты с малонатом натрия получается диэтиловый эфир 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро/4,5/декан-3,4-дикарбоновой кислоты (I), который при перегонке частично дезоксикарбонилируется, превращаясь в 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро/4,5/декан-4-карбоновую кислоту (II) [1].

В настоящей работе разработаны удобные методы получения 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро[4,5]декан-4-карбоновой кислоты, заключающиеся как в кислотном гидролизе диэфира I, так и в нагревании этого же эфира в диметоксисульфоксиде в присутствии хлористого натрия и дальнейшем кислотном или щелочном гидролизе моноэфира II.

Щелочной гидролиз спиролактона II исключает частичное осмоление продукта, которое имеет место в случае кислотного гидролиза.



Кислота III трансформирована в хлорангидрид IV, взаимодействием которого с некоторыми аминами получены амиды 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро/4,5/декан-4-карбоновой кислоты (V).

В продолжение исследований по изучению неконденсированных тиазолов [2] на основе хлорангирида IV синтезирован хлорметилкетон VI, конденсацией которого с тиоуреиной и некоторыми тиоамидами выделены тиазолы VII (а-в). Структура последних подтверждена методами ИК, ЯМР и масс-спектрометрии.

Синтезированные соединения не проявляют психотропной и антибактериальной активности. Соединение Vб проявляет 42% противоопухолевую активность в отношении саркомы 45 [3]. Установлено также, что синтезированные соединения на экспериментальной модели аритмии сердца [4] в дозе 1,2,3,5 мг/кг не обладают противоаритмическим эффектом. Некоторые соединения Vб, VIIа, VIIв в использованных дозах проявляют аритмогенный эффект, а соединение Va — выраженный кратковременный гипертензивный эффект.

Выражаем благодарность сотрудникам лаборатории психофармакологии Сукасян Р. С. и химиотерапии Агабабян Р. В. за проведенные биологические испытания.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре «UR-20», ПМР спектры— на «Varian T-60» с рабочей частотой 60 МГц, внутренний стандарт ТМС, масс-спектры— на «MX-1321» с прямым вводом образца в ионный источник при ионизирующем напряжении 70 эВ. ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254», проявитель— пары йода.

**Этиловый эфир 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро[4,5]декан-4-карбоновой кислоты (II).** Смесь 65,5 г (0,2 моля) диэтилового эфира 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро[4,5]декан-3,4-дикарбоновой кислоты (I) [1], 20,5 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 над сульфатом магния и перегоняют в вакууме. Получают 30 г (77%) моноэфира II [1]. Т. кип. 155—158°/3 мм,  $n_D^{20}$  1,4769.

**7,7-Диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро[4,5]декан-4-карбоновая кислота (III).** а). Смесь 32,8 г (0,1 моля) диэтилового эфира 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро[4,5]декан-3,4-дикарбоновой кислоты (I) и 150 мл конц. соляной кислоты кипятят 5 ч. Охлаждают, экстрагируют эфиром, растворитель отгоняют, остаток высушивают под вакуумом. После прибавления 100 мл абс. эфира осаждаются кристаллы. Выход 12,3 г (54%), т. пл. 190—192° (этанол).  $R_f$  0,80 (хлороформ-ацетон, 7:3). Найдено, %: С 57,55; Н 7,52.  $C_{11}H_{16}O_6$ . Вычислено, %: С 57,88; Н 7,06. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1720 (C=O, кисл.); 1780 (C=O, лакт.); 3100—3200 (ОН, кисл.). ПМР спектр (СДCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1,20 с и 1,30 с [по 3Н, 7,7(CН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 1,41—2,26 м (4Н, 6, 10—СН<sub>2</sub>); 2,40—2,93 м (3Н, 3—СН<sub>2</sub>, 4—СН); 3,43—4,16 м (2Н, 9—СН<sub>2</sub>); 4,73 с (1Н, СООН).

б) Аналогично вышеуказанному из 25,6 г (0,1 моля) эфира II и 80 мл конц. соляной кислоты получено 13,68 г (60%) соединения III, т. пл. 190—192°.

в) Смесь 25,6 г (0,1 моля) моноэфира II и 50,4 г (0,9 моля) едкого кали в 250 мл воды кипятят 3 ч. Охлаждают, фильтруют, нейтрализуют разбавленной серной кислотой до рН 7 и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы фильтруют и перекристализовывают из этанола. Выход 16,7 г (73%), т. пл. 190—192°. ПМР и ИК спектры идентичны со спектрами соединения, полученного по способу (а).

**Хлорангидрид 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро[4,5]декан-4-карбоновой кислоты (IV).** Суспензию 22,8 г (0,1 моля) кислоты III в 200 мл абс. бензола и 13,09 г (0,11 моля) хлористого тионила кипятят 6 ч. Отгоняют бензол и избыток хлористого тионила при пониженном давлении, к остатку добавляют 70 мл абс. бензола и отгоняют. Остаток перегоняют в вакууме. Выход 21,1 г (86,6%), т. кип. 158—160°/3 мм. ПМР спектр. (СДCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1,23 с и 1,30 с [по

3Н, 7,7—(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 1,50—2,16 м (4Н, 6, 10—СН<sub>2</sub>); 2,66—3,16 м (2Н, 3—СН<sub>2</sub>); 3,33—3,96 м (3Н, 4—СН и 9—СН<sub>2</sub>).

**Амид 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро[4,5]декан-4-карбоновой кислоты (Va, R<sup>1</sup>=H).** К раствору 1,36 г (0,08 моля) аммиака в 80 мл абс. бензола при перемешивании и охлаждении ледяной водой по каплям прибавляют 7,98 г (0,04 моля) хлорангидрида IV в 50 мл бензола в течение 1—1,5 ч. Реакционную смесь перемешивают еще 1 ч при комнатной температуре. К смеси прибавляют 50 мл воды и экстрагируют эфиром. Органический слой промывают 10% раствором карбоната натрия, небольшим количеством воды и 10% раствором соляной кислоты, высушивают над сульфатом магния, растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из воды. Выход 3 г (60%). т. пл. 75° (вода); R<sub>f</sub> 0,51 (хлороформ-этанол, 7:3). Найдено, %: С 58,55; Н 7,59; N 5,89. С<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N. Вычислено, %: С 58,14; Н 7,54; N 6,10. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1670 (С=О, амид.); 1760 (С=О, лакт.); 3400, 3300, 3190 (NH, амид). ПМР спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1,13 с 1,23 с [по 3Н, 7,7—(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 1,43—1,73 м (4Н, 6, 10—СН<sub>2</sub>); 2,43—3,10 м (3Н, 3—СН<sub>2</sub>, 4—СН); 3,63—3,76 м (2Н, 9—СН<sub>2</sub>). Масс-спектр, М<sup>+</sup> 227.

**Бензиламид 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро[4,5]декан-4-карбоновой кислоты (Vб, R<sup>1</sup>=СН<sub>2</sub>С<sub>6</sub>Н<sub>5</sub>).** Аналогично вышеуказанному из 2,14 г (0,02 моля) бензиламина в 100 мл бензола и 1,95 г (0,01 моля) хлорангидрида IV получено соединение Vб. Выход 1,6 г (61%), т. пл. 137—138°. R<sub>f</sub> 0,5 (хлороформ-ацетон, 8:2). Найдено, %: С 68,14; Н 6,98; N 4,55. С<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N. Вычислено, %: С 68,11; Н 7,25; N 4,41. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1585 (С=С аром.); 1640 (С=О амид.); 1780 (С=О, лакт.); 3110, 3280 (NH, амид). ПМР спектр (СДCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1,16 с и 1,26 с [по 3Н, 7,7—(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 1,61—1,80 м (4Н, 6, 10—СН<sub>2</sub>); 2,40—3,10 м (3Н, 3—СН<sub>2</sub>, 4—СН); 3,40—3,95 м (2Н, 9—СН<sub>2</sub>); 4,30 д (2Н; СН<sub>2</sub>НН); 6,96—7,63 м (5Н, С<sub>6</sub>Н<sub>5</sub>). Масс-спектр, М<sup>+</sup> 317.

Таблица 1

7,7-Диметил-2-оксо-4-(2'-замещенные тиазол-4'-ия)1,8-диоксаспиро[4,5]деканы (VIIa-в)

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С (этанол)	R <sub>f</sub>	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
					С	Н	N	S		С	Н	N	S
VIIa	NH <sub>2</sub>	74	163	0,50*	55,66	6,72	10,27	11,15	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> SN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	55,31	6,42	9,92	11,33
VIIб	СН <sub>3</sub>	78	118	0,31**	59,41	6,53	4,07	12,13	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> SNO <sub>3</sub>	59,80	6,80	4,98	11,37
VIIв	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60	116	0,30***	65,13	6,70	4,50	9,44	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> SNO <sub>3</sub>	66,46	6,16	4,07	9,31

\* Хлороформ-ацетон, 6:1; \*\* хлороформ-ацетон, 9,75:0,25; \*\*\* хлороформ-ацетон, 8:2.

**7,7-Диметил-2-оксо-4-хлорацетил-1,8-диоксаспиро[4,5]декан (VI).** К эфирному раствору diaзометана, полученного из 41 г 0,4 моля) N-нитрозометилмочевины, при охлаждении до -5° и перемешивании прибавляют в течение 30 мин раствор 24,65 г (0,1 моля) хлорангид-

ряда IV в 100 мл абс. эфира. Перемешивают при комнатной температуре в течение 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. Выход 13 г (45%), т. пл. 86° (этанол).  $R_f$  0,55 (хлороформ-ацетон, 8:2). Найдено, %: С 55,30; Н 6,73; Cl 13,55.  $C_{12}H_{17}O_4Cl$ . Вычислено, %: С 55,28; Н 6,57; Cl 13,60. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : (1700 (C=O, кетон); 1760 (C=O, лакт.)). ПМР спектр, (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1,26 с и 1,36 с [по 3H, 7,7-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 1,46—1,73 м (2H, 10-CH<sub>2</sub>); 1,90 с (2H, 6-CH<sub>2</sub>); 2,65—3,0 м (2H, 3-CH<sub>2</sub>), 3,46—4,05 м (3H, 3-CH<sub>2</sub>; 4-CH); 4,23 с (2H, COCH<sub>2</sub>).

Таблица 2

Спектры 7,7-диметил-2-оксо-4-(2'-замещенных тиазол-4'-ил)-1,8-диокса-  
спиро[4,5]деканов

Соедине- ние	R	ИК спектр $\nu$ , $cm^{-1}$	ПМР спектр (CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ , м. д.	Масс-спектр. M <sub>r</sub> : (интенси. %)
VIIa	NH <sub>2</sub>	1530 (тиазол, 1770 (C=O, лакт.), 3310, 3390 (NH <sub>2</sub> ))	1,23 с и 1,36 с (по 3H, 7,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1,30—1,56 м (2H, 10-CH <sub>2</sub> ); 1,75 д и 1,90 д (по 1H, 6-CH <sub>2</sub> ); 2,66—3,06 м (2H, 3-CH <sub>2</sub> ), 3,1—4,0 м (3H, 4-CH, 9-CH <sub>2</sub> ); 5,36 д. с (2H, NH <sub>2</sub> ); 6,26 с (1H, C=CH)	282 (24), 267 (4), 239 (5), 223 (5), 156 (5), 155 (7), 154 (44), 128 (14), 127 (13), 126 (100), 84 (8), 58 (5), 43 (12), 41 (6), 28 (4)
VIIб	CH <sub>3</sub>	1525 (тиазол) 1770 (C=O лакт.)	1,23 с и 1,39 с (по 3H, 7,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1,12—1,55 м (2H, 10-CH <sub>2</sub> ); 1,80 д и 1,98 д (по 1H, 6-CH <sub>2</sub> ); 2,69 с (3H, 2'-CH <sub>3</sub> ); 2,75—2,91 м (1H, 3-CH <sub>2</sub> ); 3,05—3,25 м (1H, 3-CH <sub>2</sub> ); 3,37—3,53 м (1H, 4-CH); 3,55—3,58 м (1H, 9-CH <sub>2</sub> ); 3,76—3,94 (1H, 9-CH <sub>2</sub> ), 6,92 с (1H, C=CH)	281 (5), 256 (19), 224 (5), 206 (8), 179 (6), 178 (7), 164 (12), 154 (8), 153 (72), 152 (6), 127 (7), 126 (20), 125 (100), 124 (5), 85 (5), 84 (33), 59 (5), 58 (15), 55 (5), 45 (8), 48 (21), 39 (11)
VIв	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	1530 (тиазол) 1770 (C=O лакт.)	1,1 с и 1,4 с (по 3H, 7,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1,0—1,53 м (2H, 10-CH <sub>2</sub> ); 1,83 д и 2,0 д (по 1H, 6-CH <sub>2</sub> ); 2,7—3,26 м (2H, 3-CH <sub>2</sub> ); 3,4—3,96 м (3H, 4-CH, 9-CH <sub>2</sub> ); 7,0 с (1H, C=CH), 7,33—8,1 м (5H, аром.)	343 (26), 328 (7), 258 (7), 238 (38), 215 (31), 214 (9), 187 (100), 186 (9), 153 (7), 149 (8), 135 (9), 125 (7), 121 (17), 113 (8), 104 (1), 97 (8), 85 (11), 83 (9), 71 (10), 69 (10), 58 (16), 55 (12), 43 (48), 29 (21), 28 (82)

7,7-Диметил-2-оксо-4-(2'-замещенные тиазол-4'-ил)-1,8-диокса-  
спиро[4,5]деканы (VIIa-в). Смесь 0,02 моля тиоамида или тиомочевины.

0,02 моля соединения V и 50 мл абс. этилового спирта кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Спирт отгоняют, полученную массу дважды промывают эфиром по 50 мл и обрабатывают 20% раствором углекислого калия. Выпавшие кристаллы тиазола фильтруют или экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат безводным сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перекристаллизовывают. Выходы и константы тиазолов VII а-в приведены в табл. 1 и 2.

7,7-ԴԻՄԵԹԻԼ-2-ՕՔՍՈ-1,8-ԴԻՕՔՍԱՍՊԻՐՈ (4,5)  
 ԴԵԿԱՆ-4-ԿԱՐՐՈՆԱԹԻՎԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՐՈՇ  
 ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Բ. Հ. ԿՈՒՌՅԱՆ, Ս. Հ. ՊՈՉՈՍՅԱՆ, Ն. Գ. ԳՐԻԳՐՅԱՆ Ե Ս. Ս. ՎԱՍԻԼԻԱՆ

Ելնելով 7,7-դիմեթիլ-2-օքսո-1,8-դիօքսասպիրո (4,5) դեկան-3,4-դիկարբոնաթթվի դիէթիլ էսթերից սինթեզված է 7,7-դիմեթիլ-2-օքսո-1,8-դիօքսասպիրո (4,5) դեկան-4-կարբոնաթթու:

Ցույց է տրված, որ էնոլիս դիէթիլէսթերի թրվային հիդրոլիզը, այնպես էլ մոնոէսթերի և թրվային հիմնային հիդրոլիզը բերում է միևնույն 7,7-դիմեթիլ-2-օքսո-1,8-դիօքսասպիրո (4,5) դեկան-4-կարբոնաթթվի: Վերջինիս քլորանհիդրիդի հիման վրա սինթեզվել են համապատասխան ամիդներ, քլորմեթիլկետոն և որոշ թիազոլներ:

SYNTHESIS AND SOME PROPERTIES OF 7,7-DIMETHYL-2-OXO-1,8-DIOXASPIRO[4,5]DECANE-4-CARBOXYLIC ACID

B. H. KUROYAN, S. H. POCHOSSIAN, N. P. GRIGORIAN  
 and S. S. VASILIAN

Ethyl ester of 7,7-dimethyl-2-oxo-1,8-dioxaspiro[4,5]decane-4-carboxylic acid from diethyl ester 7,7-dimethyl-2-oxo-1,8-dioxaspiro[4,5]decane-3,4-dicarboxylic acid has been synthesized.

It has been established that the acid hydrolysis of diethyl ester and the acid and alkaline hydrolysis of monoester results in the formation of the same 7,7-dimethyl-2-oxo-1,8-dioxaspiro[4,5]decane-4-carboxylic acid. Starting from the acid chloride of the latter the corresponding amide, chloromethylketone and some thiazoles have been synthesized.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Куроян Р. А., Минасян С. А., Вартамян С. А.—Арм. хим. ж., 1975, т. 27, № 3, с. 209.
2. Куроян Р. А., Погосян С. А., Григорян Н. П., Алексанян М. С., Карапетян Л. А., Лундеман С. В., Стручков Ю. Т.—Арм. хим. ж., 1991, т. 44, № 3, с. 152.
3. Чернов В. А.—Методы экспериментальной химиотерапии, М., 1971, с. 357.
4. Rosenblueth A., Ramos J. G. — Amer. Heart J., 1947, v. 33, № 3, p. 677.