

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի րիմիական հանդես 51, №1, 1998 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.473.2:547.642:547.739.66:547.789.1

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛОСПИРОБУТАНОЛИДОВ

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

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

Поступило 30 VIII 1995

Систематизированы и обобщены данные о методах синтеза спирогетероциклических соединений, в которых кольца бутанолида или бутенолида сочленены с различными гетероциклами.

ОГЛАВЛЕНИЕ

- I. Введение
- II. Методы синтеза азот-, кислород- и серусодержащих гетероциклоспиро-бутанолидов
- III. Методы синтеза спиролактонов

I. Введение

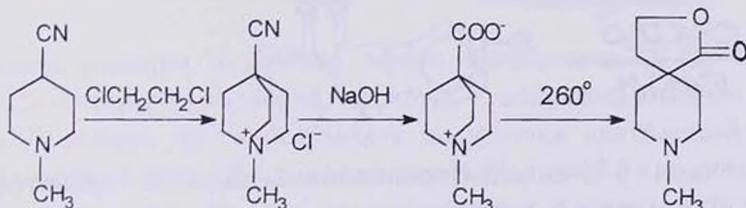
Бутанолиды и бутенолиды входят в структуру многих природных соединений, проявляющих ценные биологические свойства. В природе распространены также соединения, в которых бутанолидное кольцо спиросвязано с карбо- и гетероциклами. Некоторые растения, являющиеся источником таких соединений, применяются в народной медицине.

Из различных растений в последние годы выделены дитерпеноидные фуролактоны, структурной особенностью которых является полностью или октагидрированное нафталиновое

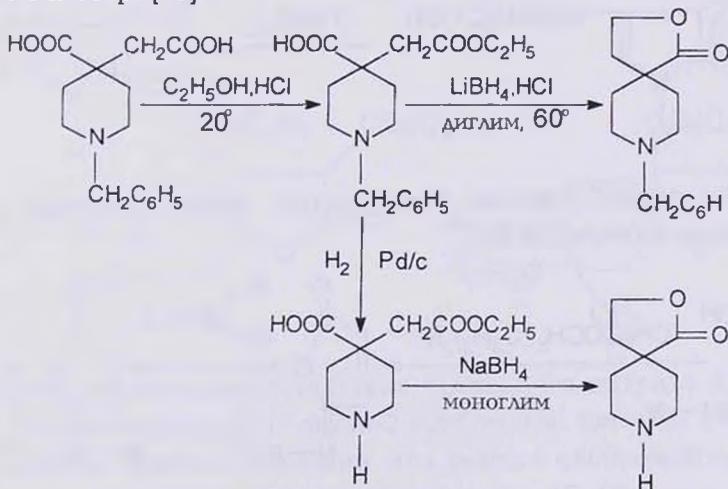
кольцо, спиросвязанное с фурансодержащим бутанолидным циклом [1-19]. Из различных видов растений выделены другие гетероциклические соединения, содержащие спиробутанолидный фрагмент [20-22]. Опубликованные к настоящему времени результаты многочисленных исследований, посвященных синтезу и биологическому изучению предельных и непредельных бутанолидов, обобщены в нескольких обзорах [23-27]. Настоящий обзор является первой попыткой систематизировать и обобщить работы по методам синтеза и изучению биологических свойств гетероциклоспиробутанолидов.

II. Методы синтеза азот-, кислород- и серусодержащих гетероциклоспиробутанолидов

Бутанолид, спиросвязанный с азотсодержащим гетероциклом, был синтезирован Гробом и Ренком по схеме [28,29]:

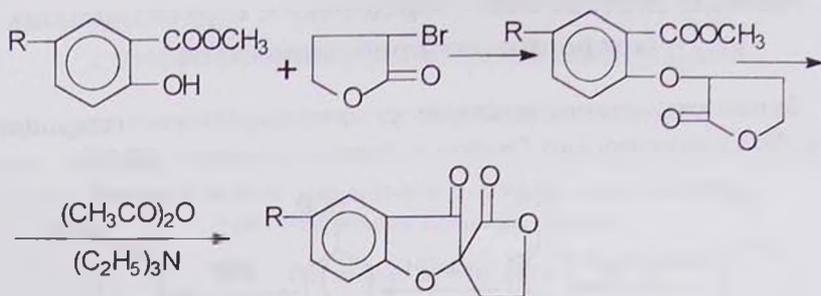


Метод синтеза этой же гетероциклической системы — 1-оксо-2-окса-8-азаспиро/4,5/декана, незамещенной у атома азота или замещенной бензильным радикалом, также был разработан Гробом и сотр. [30].

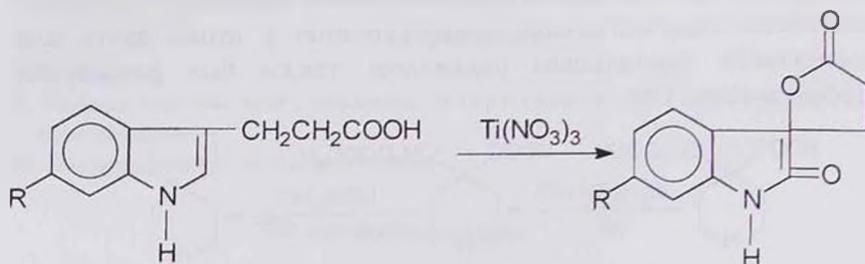


Метод синтеза 2-оксо-1-окса-8-азаспиро[4,5]декана основан на использовании 4-(2-карбомоилэтил)пиридина [31].

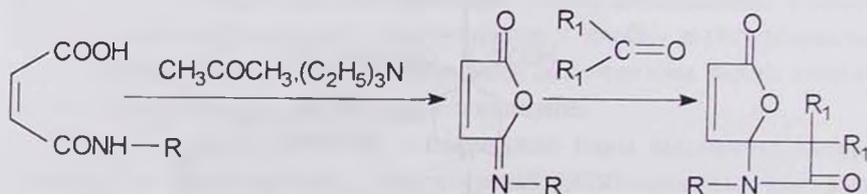
Разработаны методы синтеза бензофурана или изобензофурана, спиросвязанных с пиперидином, являющихся анальгетическими, трапквилизирующими, антидепрессивными и противосудорожными средствами [32-35]. Бензофуранспиробутанолиды, содержащие в ароматическом кольце различные заместители, синтезированы взаимодействием метилового эфира 5-замещенной 2-оксибензойной кислоты и 3-бромбутанолида с последующей циклизацией полученного 3-замещенного бутанолида в среде уксусный ангидрид-триэтиламин [36].



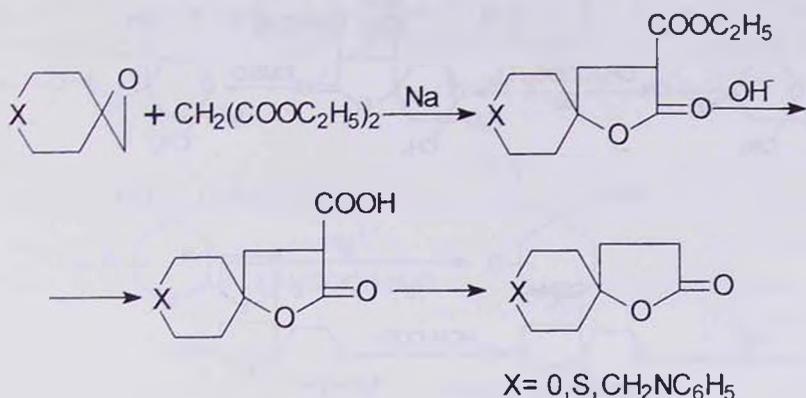
Окислением β -(3-индолил)пропионой кислоты тринитратом талия (III) получен 2-оксоиндолилспиробутанолид по схеме [37]:



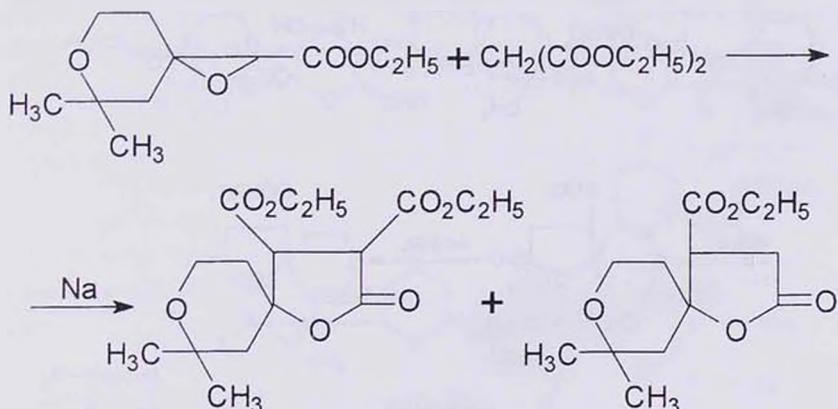
Известен способ синтеза бутанолидов, спиросвязанных с β -лактамным циклом [38,39].



Взаимодействие 1-окса-6-аза(окса,тиа)спиро/2,5/-октанов с натриймалоновым эфиром приводит к образованию азот-, серу- и кислородсодержащих гетероциклоспиробутанолидов, содержащих сложноэфирную группу. При кислотном гидролизе карбоксильная группа декарбоксилируется [40].

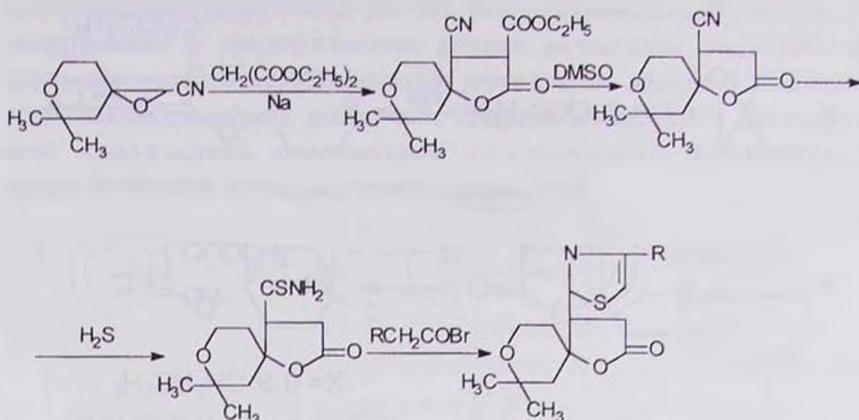


Изучена реакция этилового эфира 5,5-диметил-1,6-диоксаспиро/2,5/-октан-2-карбоновой кислоты с натриймалоновым эфиром. Показано, что в результате получается диэтиловый эфир 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксоаспиро/4,5/декан-3,4-дикарбоновой кислоты, т.е. из двух альтернативных направлений реализуется разрыв оксиранового цикла по $\alpha(C-O)$ связи [41].

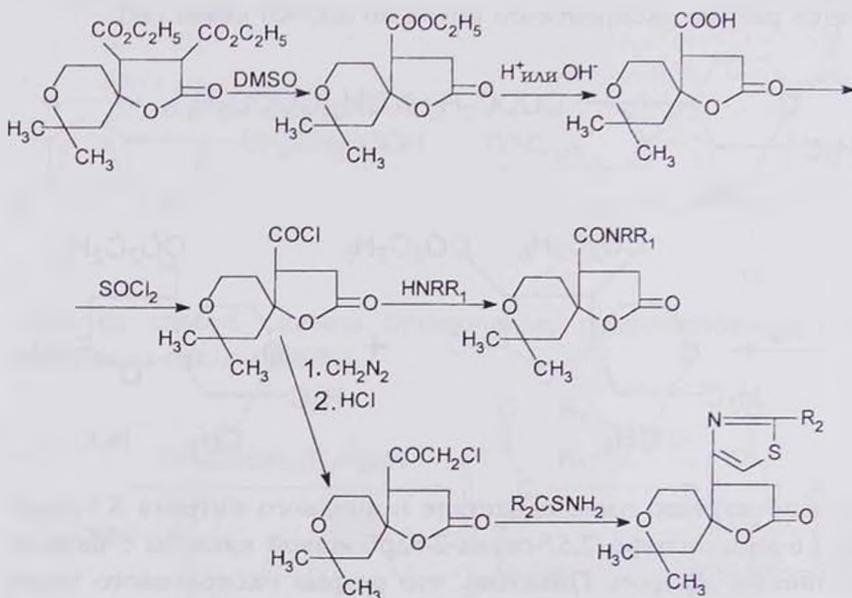


Недавно изучено взаимодействие глицидного нитрила 5,5-диметил-1,6-диоксаспиро/2,5/-октан-2-карбоновой кислоты с натриймалоновым эфиром. Показано, что разрыв оксиранового цикла в этом случае также происходит за счет $\alpha(C-O)$ связи. В этой

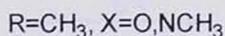
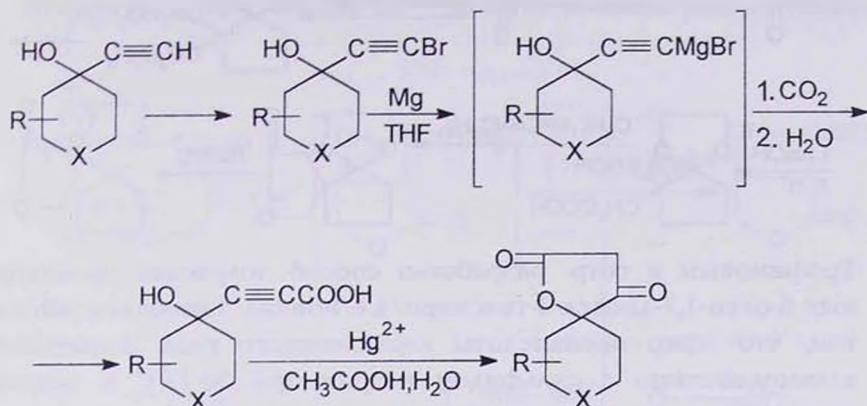
работе показано, что в среде DMSO происходит дээтоксикарбонилирование цианоэфира с образованием нитрила 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксоаспиرو[4,5]-декан-4-карбоновой кислоты. Присоединением сероводорода к нитрилу получен тиамид, который трансформирован в некоторые тиазолы [42].



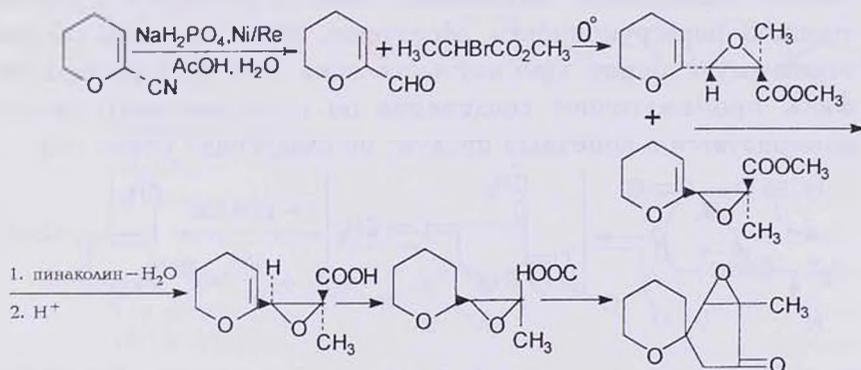
Ряду превращений подвергнут также диэтиловый эфир 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксоаспиро[4,5]-декан-3,4-дикарбоновой кислоты по схеме [43]:



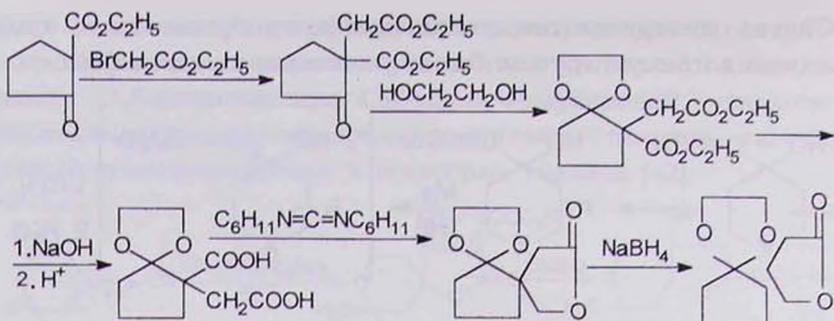
Синтез пиперидин(тетрагидропиран)спиробутанолидов, содержащих кетонную группу, был осуществлен по схеме [44]:



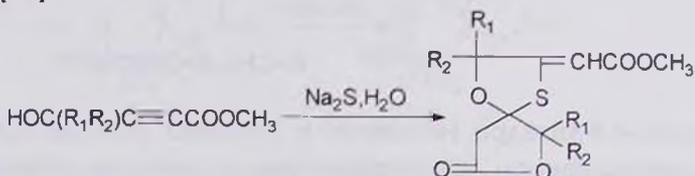
2-формил-5,6-дигидро (4H)пиран в условиях реакции Дарзана с метиловым эфиром бромпропионовой кислоты образует два изомерных глицидных эфира. Гидролиз Z-изомера приводит к кислоте, которая циклизуется в 3,4-эпокси-3-метилдиоксаспиро/4,5/-декан-3-он. В таких условиях E-изомер не подвергается циклизации [45].



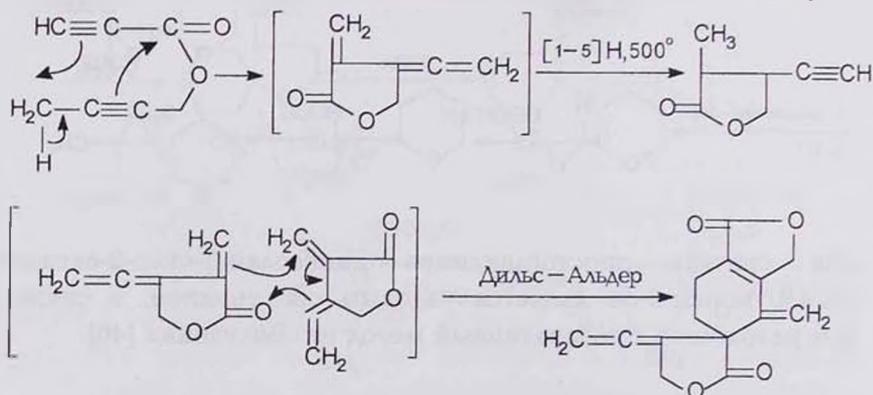
Для синтеза простагландинов диоксолан-3-оксо-2-аксаспиро/4,4/-нонан-6-он является узловым соединением, в связи с чем разработан препаративный метод его получения [46].



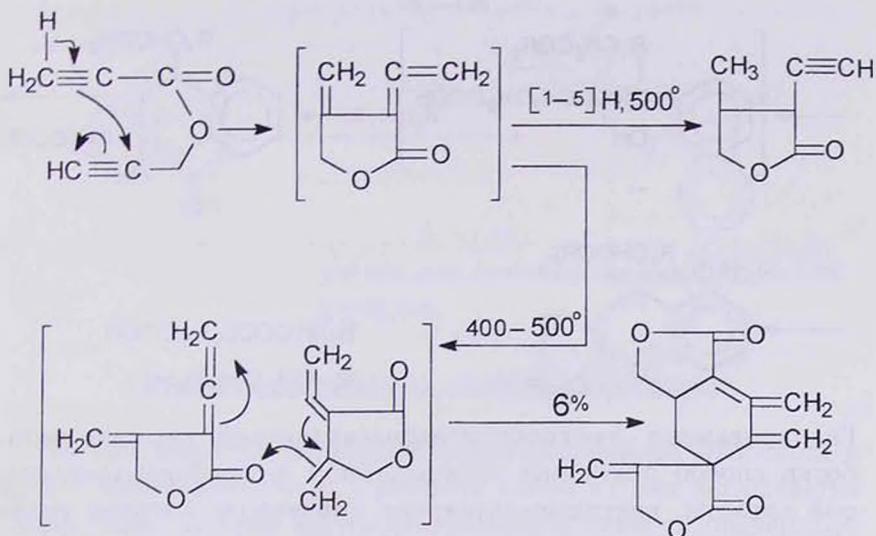
Трофимовым и сотр. разработан способ получения производных 8-оксо-1,7-диокса-4-тиаспира/4,4/нонана, заключающийся в том, что эфир оксикислоты ацетиленового ряда подвергают взаимодействию с сульфидом натрия при 20-25°C в водной среде [47].



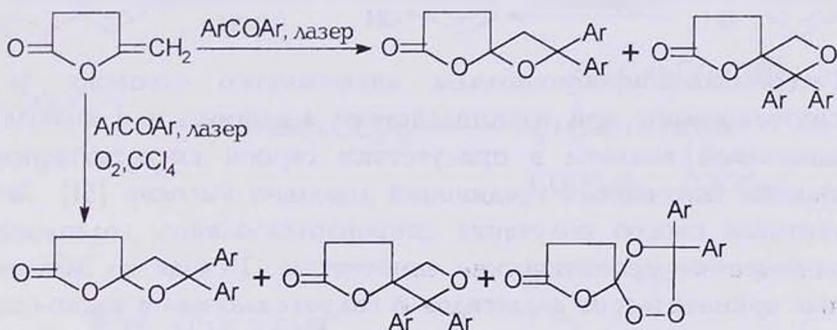
В последнее время на основе ненасыщенных эфиров ацетиленового ряда разработан метод синтеза гетероциклоспиробутанолитов, содержащих несколько ненасыщенных групп. При пиролизе 2-бутилинового эфира пропионовой кислоты при 500°C сначала происходит циклизация, затем в результате 1,5-сигма-тропной перегруппировки образуется бутенолит, содержащий этинильную группу. При осуществлении этой реакции при 400-500°C промежуточное соединение по пути диенового синтеза димеризуется в конечный продукт по следующей схеме [48]:



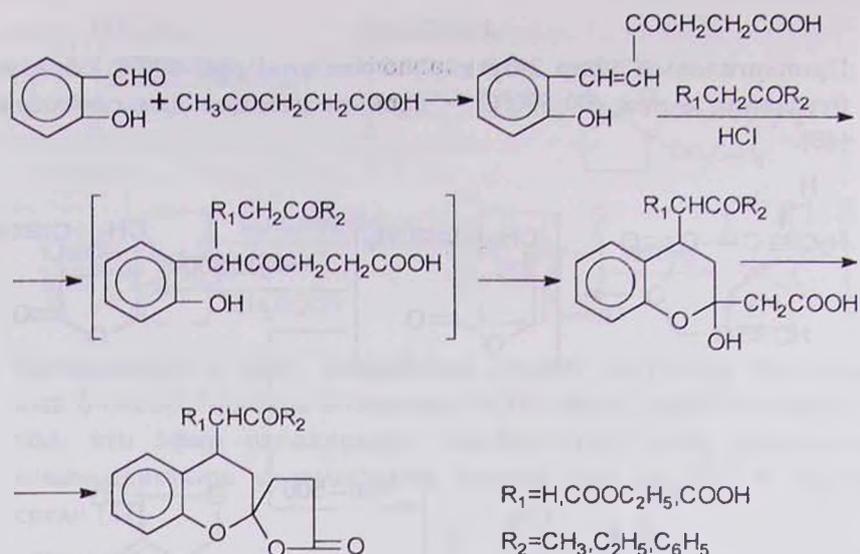
Пропаргиловый эфир 2-бутиновой кислоты при 500°C образует бутенолид, а при 400-500°C – продукт реакции Дильса-Альдера [48].



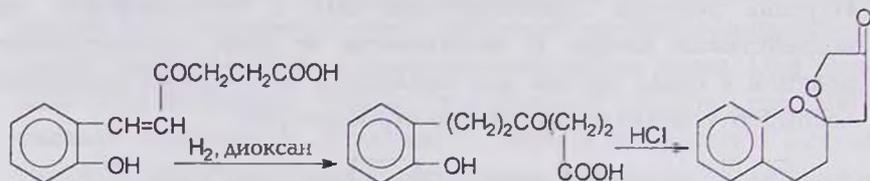
Изучена реакция 5-метиленбутанолида с бензофеноном под воздействием лазера. В зависимости от того, осуществляется реакция в среде аргона или кислорода, получают гетероциклоспиробутанолиды различного строения [49].



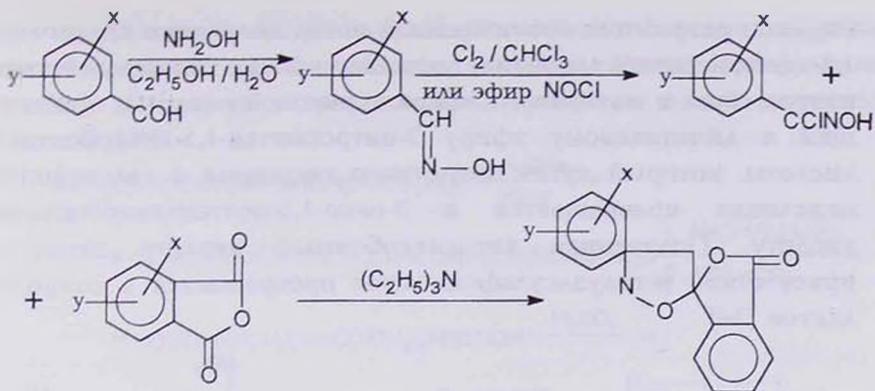
О-Оксибензилиденлевулиновая кислота, получающаяся при взаимодействии салициальдегида и левулиновой кислоты, в условиях реакции Михаэля конденсируется с кетонами с образованием замещенных левулиновых кислот, которые в условиях реакции претерпевают двойную внутримолекулярную циклизацию в 2,5-бутанолиды [50].



Гидрированием *o*-оксибензилиденлевулиновой кислоты разработан способ получения незамещенной *o*-оксибензиллевулиновой кислоты, внутримолекулярная циклизация которой приводит к спиро-(хроман-2,5'-бутанолиду) [50].



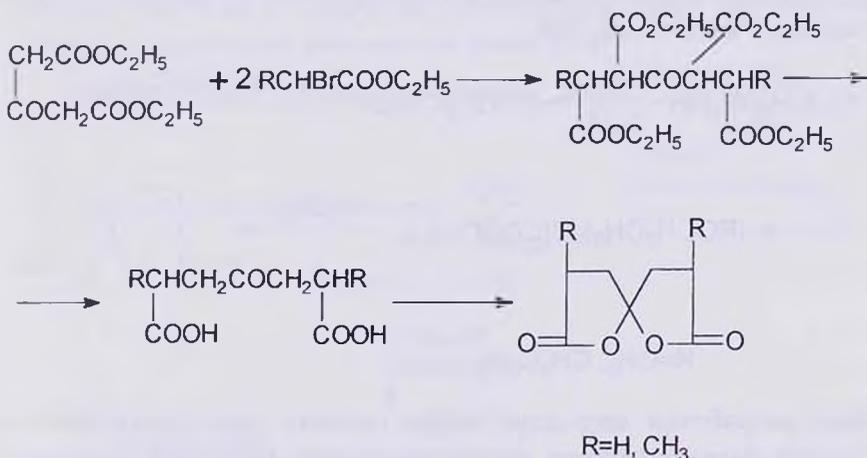
Гетероциклоспиробутанолиды аналогичного строения были синтезированы при взаимодействии 1-нафтола или фенола и щавелевой кислоты в присутствии серной кислоты, причем выходы полученных соединений довольно высокие [51]. Запатентован способ получения спироизоксазолинов, содержащих замещенные ароматические заместители. Исходя из замещенных ароматических альдегидов и гидроксилamina в водно-спиртовом растворе получены оксимы, хлорирование которых хлором в хлороформе или нитрозилхлоридом в эфире приводит к замещенным хлороксимам. Последние при взаимодействии с фталевым ангидридом образуют изоксазолинспиробутанолиды [52].



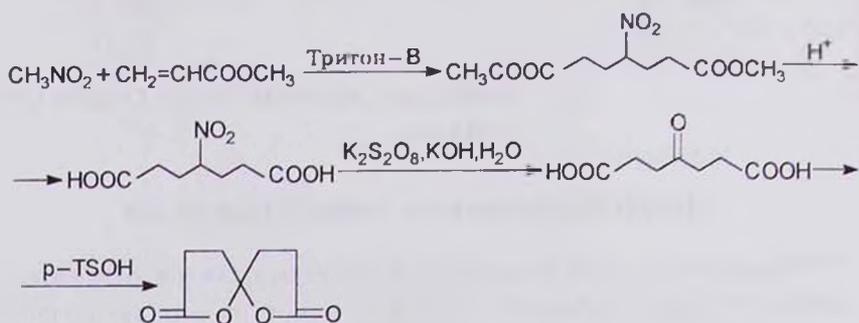
y = гал., алк., алкокси, гал-алк., OPh, Ph, CN
 x = H, гал.

III. Методы синтеза спиродилактонов

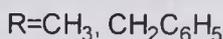
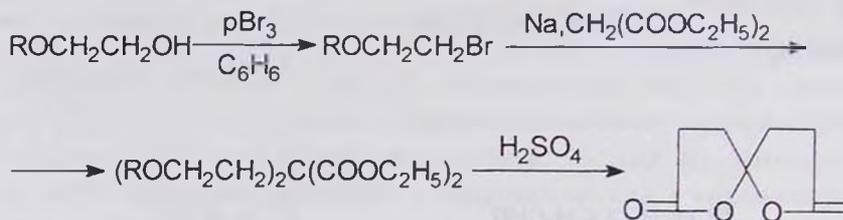
Первые попытки получения спиробутанолидов относятся к синтезу спиродилактонов. Сущность одной из них заключается в следующем: диэфир ацетондикарбоновой кислоты подвергают диалкилированию эфиром галогенкарбоновой кислоты. Путем кислотного гидролиза и декарбоксилирования синтезируют 1,5-дизамещенные или незамещенные дикарбоновые кислоты, которые при обработке хлористым ацетилем превращаются в 2,7-диоксо-1,6-диоксаспиро/4,4/нонаны по следующей схеме [53]:



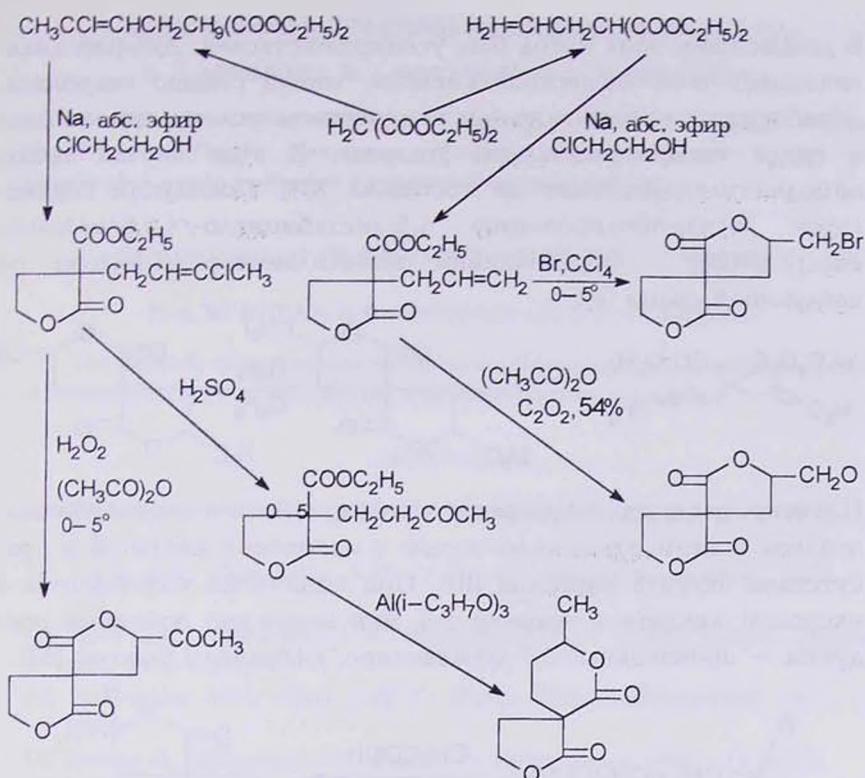
Недавно разработан оригинальный метод получения 2,7-диоксо-1,6-диоксаспиро/4,4/нонана, основанный на взаимодействии нитрометана и метилового эфира акриловой кислоты, приводящий к диметилвому эфиру 3-нитропентан-1,5-дикарбоновой кислоты, который путем кислотного гидролиза и дальнейшего окисления превращается в 3-оксо-1,5-пептандикарбоновую кислоту. Полученная кетодикарбоновая кислота затем в присутствии *p*-толуолсульфокислоты превращается в спиро-дилактон [54].



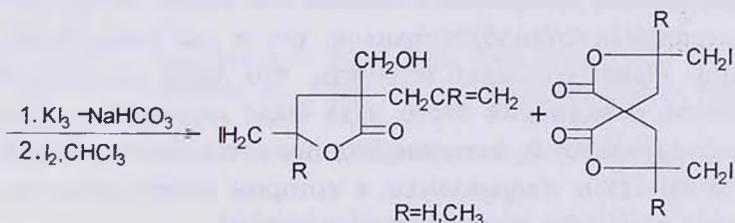
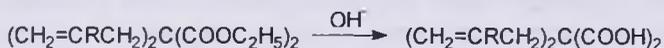
Другой важный метод, который дает возможность синтезировать спиро-дилактоны, основан на получении малоновых кислот различного строения и их дальнейших превращениях. Одним из первых эту схему осуществил Бенет, который дизфир малоновой кислоты дважды алкировал метил- β -бромэтилэфиром или бензил- β -бромэтилэфиром с дальнейшим нагреванием в течение 3 ч в среде серной кислоты и образованием 2,7-диоксо-1,6-диоксаспиро/4,4/нонана [55].



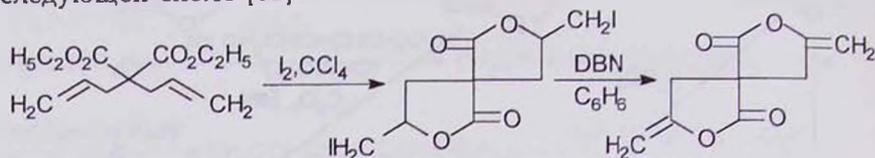
Был разработан еще один метод синтеза спиро-дилактонов на основе взаимодействия монозамещенных дизфиров малоновой кислоты и 1,4-дибром-2-хлорбутана [56].



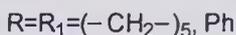
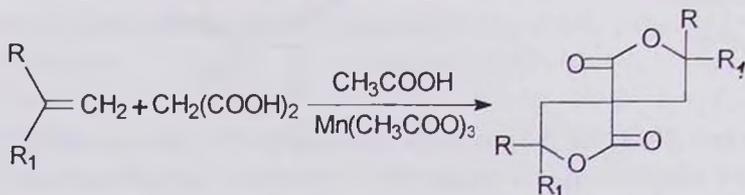
Изучена реакция 3-брометил-1,6-диоксо-2,7-диоксаспиро/4,4/нонана с широко применяемыми в медицине соединениями, такими как норсульфазол, этазол, новокаин, анестезин и некоторыми гетероциклическими аминами: имидазолом, индолом, аминоэфиром тетрагидропиранотиофена. В результате получены с высокими выходами их монозамещенные производные [60]. На основе сложного эфира диаллилмалоновой кислоты разработан метод получения спиродилактонов, содержащих йодметильную группу [61].



В дальнейшем этот метод был усовершенствован. Диэфир диаллилзамещенной малоновой кислоты, минуя стадию гидролиза, обрабатывался эквимолярным количеством молекулярного йода в среде четыреххлористого углерода. В этом случае выход дийодметилспиродилактона составлял 75%. Последний подвергался дегидройодированию 1,5-диазабигило-/4,3,0/нонан-5-еном (DBN) с образованием диметиленспиродилактона по следующей схеме [62]:



Изучена реакция 1,1-дифенилэтилена, 1,1-ди-*p*-метоксифенилэтилена и метилденциклогексана с малоновой кислотой в присутствии ацетата марганца (III). При кипячении компонентов в уксусной кислоте в течение 1-5 мин выделены основные продукты — производные 2,7-диоксапирано-/4,4/нонан-1,6-диона [63].



В заключение можно сказать, что выделенные из растительного сырья и обладающие полезными свойствами гетероцикло-спиробутанолиды инициировали разработку многочисленных синтетических методов получения соединений этого ряда. Разработаны синтетические методы, которые дают возможность спиросочленять азот-, кислород- и серусодержащие гетероциклы различного строения во всех возможных положениях кольца бутанолида, причем известны как общие методы получения гетероцикло-спиробутанолидов, так и для конкретных соединений. Однако следует отметить, что лишь незначительное количество соединений этого ряда было подвергнуто биологическому изучению и, естественно, пока что четко не выявлено то биологическое направление, в котором гетероцикло-спиробутанолиды имели бы практическое значение.

ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՍՊԻՐՈՐՈՒՄՆԱՆՈՒԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ռ. Ա. ԿՈՒՌՈՅԱՆ, Ս. Հ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ և Ն. Պ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Համակարգվել և ընդհանրացվել են այնպիսի սպիրոհետերոցիկլիկ միացությունների սինթեզին վերոբերող տվյալները, որոնցում բուտանոլիդի կամ բուտենոլիդի օղակը համկցված է տարբեր հետերոցիկլերի հետ:

SYNTHESES OF HETEROCYCLOSPIROBUTANOLIDES

R. A. KUROYAN, S. H. POGOSIAN and N. P. GRIGORIAN

The methods of synthesis of spiroheterocyclic compounds in which butanolide or butenolide rings coupled with different heterocycles are reviewed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Попа Д.П., Рейнбольд А.М. // Химия природ.соединений, 1972, т.1, с.67.
- [2] Попа Д.П., Рейнбольд А.М. // Химия природ.соединений, 1972, т.1, с.31.
- [3] Попа Д.П., Рейнбольд А.М., Резвухин А.И. // Химия природ.соединений, 1973, т.2, с.169.
- [4] Рейнбольд А.М., Попа Д.П. // Химия природ.соединений, 1974, т.5, с.589.
- [5] Savona G., Paternostro M., Piozzi F. // Heterocycles, 1980, v.14, p.193.
- [6] Nakatsu T., Ito S.H., Kawashima T. // Heterocycles, 1981 v.15 p.241.
- [7] Marquez C., Rabenal M.R., Valverde L., Perales A., Foyos J. // Tetrah.Lett., 1981 №22, p.2823.
- [8] Savona G., Paternostro M., Piozzi F., Rodriguez // Tetrah.Lett., 1979 №4, p.379.
- [9] Malakov P.Y., Papanov., Mollov N.M. // Tetrah.Lett., 1978, №23, p.2025.
- [10] Purushothman K.K., Vasanth S., Connoly I.D. // Chem.Soc., Perkin Trans., Part 1, 1974, №23, p.2661.
- [11] Martinez-Fypoly M., Foyos J., Rodriguez B., Garcia-Alvarez M., Savona G., Piozzi F., Paternosto M., Hanson I.R. // J.Chem.Soc., Perkin Trans., Part 1, 1984, №4, p.1186.
- [12] Adesogan K.E. // J.Chem.Soc., Perkin Trans., Part 1, 1981, №4, p.1151.
- [13] Kimuza Y., Kobayashi Y., Takeda T., Ogihora Y. // J.Chem.Soc., Perkin Trans., Part 1, 1981, №7, p.1923.
- [14] Kobayashi Y., Takeda T., Ogihora Y. // J.Chem.Soc., Perkin Trans., Part 1, 1982, №12, p.2795.
- [15] Chatterjec A., Bancrjec A. // Tetrah. Lett., 1947, v.33, p.2407.
- [16] Kando Y., Sugiyama K., Nozoc Sh. // Chem.Pharm.Bull., 1986, v.34, p.4829.
- [17] Hofheinz W., Schönholzer P. // Helv.Chim.Acta., 1977, v.60, p.1367.

- [18] *Fujita E., Uchjda I., Fujita T., Masaki N., Osaki K.* // J.Chem.Soc., Chem. Comm., 1973, v.20, p.793.
- [19] *Miyase T., Kawasaki H., Noro T., Uedo A., Fukushima S., Takemoto T.* // Chem.Pharm.Bull., 1981, v.29, p.3561.
- [20] *Avchibasi H., Anil H., Toprak M.* // Phytochemistry, 1987, v.26, p.2852.
- [21] *Itakava H., Morita H., Osawa K., Watanabe K., Itaka Y.* // Chem. Pharm. Bull., 1987, v.35, p.2849.
- [22] *Yamazaki M., Okuyama E., Macbagashi Y.* // Chem.Pharm.Bull., 1979, v.27, p.1611.
- [23] *Rao Y.S.* // Chem.Rev., 1964, v.64, p.353.
- [24] *Rao Y.S.* // Chem.Rev., 1976, v.76, p.625.
- [25] *Аветисян А.А., Дагян М.Т.* // Успехи химии, 1977, т.46, с.1250.
- [26] *Shinzo K., Shiroshi Sh., Tsutomu E.* // Heterocycles, 1980, v.14, p.661.
- [27] *Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г.* // ХГС, 1987, №6, с.723.
- [28] *Grob C.A., Renk E.* // Helv.Chim.Acta., 1954, v.37, p.1672.
- [29] *Grob C.A., Renk E.* // Helv.Chim.Acta., 1954, v.37, p.1681.
- [30] *Eckhardt W., Grob C.A., Treffert N.D.* // Helv.Chim.Acta., 1972, v.55, p.2432.
- [31] *Wittekind R.R., Weismann C.* // J.Heterocycl.Chem., 1972, v.9, p.111.
- [32] *Marxer A., Rodriguez R.H., Makenna M.Y., Tsai H.M.* // J.Org.Chem., 1975, v.40, p.1427.
- [33] Пат.3985889, 1976, США // Chem.Abstr., 1977, v.86, №55302f.
- [34] *Sigeru T., Masasi U., Hiromichi K., Takuya F.* // J.Org.Chem., 1976, v.41, p.2628.
- [35] *Girvais Ch., Anker D., Chereire M., Pacheco H.* // Bull.Soc.Chim.Fr., 1979, №5-6, p.241.
- [36] Пат.4284644, 1977, США // Chem.Abstr., 1981, v.95, №187057a.
- [37] *Ohnuma T., Kasuya H., Mimura Y., Ban Y.* // Heterocycles Spec. Issue, 1982, v.17, p.377.
- [38] *Saprago H.G., Winkler T., Martin P.* // Helv.Chim.Acta., 1983, v.66, p.362.
- [39] *Шипов А.Г., Бауков Ю.И.* // ЖОХ, 1988, т.58, с.1164.
- [40] *Nagichettiar S., Darrell B.K., Douglas P.R., Dick H.* // Phosphorus Sulfur, 1984, v.19, p.137, Chem.Abstr., 1984, v.101, №13110702s.
- [41] *Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П.* // Арм.хим.ж., 1991, т.44, №3, с.158.
- [42] *Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П.* // Арм.хим.ж., 1993, т.46, №3-4, с.198.
- [43] *Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П., Василян С.С.* // Арм. хим.ж., 1993, т.46, №3-4, с.203.
- [44] *Азербает И.Н., Курмангазиева Ж.М., Ягидаев Т.А., Хелерова Ф.Х., Сарбаев Т.Г.* // Доклады IV Всесоюзной конференции по химии ацетилена. Алма-Ата, 1972, т.1, с.326.
- [45] *Piancatelli G., Scettri A.* // Gazz.Chim.Ital., 1974, v.104, p.35.
- [46] *Tamesvari-Major E., Gruber L., Tömösközi I., Kovács G., CseGy.* // Tetrah.Lett., 1980, №21, p.849.
- [47] А.с. 1351933, 1986, СССР. // Б.И., 1987, т.42, с.82.

- [48] *Bilinski V., Karpf M., Dreiding A.S.* // *Helv.Chim.Acta.*, 1986, v.69, p.1734.
- [49] *Adam W., Klim U., Lucchini V.* // *Lieb. Ann.Chem.*, 1988, Bd.9, s.869.
- [50] *Mixich G., Zinke A.* // *Monasch.Chem.*, 1965, v.96, p.226.
- [51] *Kimura M.* // *J.Heterocycl.Chem.*, 1987, v.24, p.283.
- [52] Пат.13111, (1980), Европа // *Chem.Abstr.*, 1981, v.94, №47311h.
- [53] *Sutter H., Wijkman N.* // *Lieb. Ann.Chem.*, 1935, Bd.519, s.97.
- [54] *Zurcher A., Hesse M.* // *Helv.Chim.Acta.*, 1987, v.70, p.1937.
- [55] *Bennel G.M.* // *J.Chem.Soc.*, 1925, v.127, p.1277.
- [56] *Ахназарян А.А., Шахназарян Г.М., Ахумян В.А., Дангян М.Т.* // *Изв.АН Арм. ССР. Хим.науки*, 1964, т.17, с.656.
- [57] *Ахназарян А.А., Шахназарян Г.М., Ахумян В.А., Дангян М.Т.* // *Изв.АН Арм. ССР. Хим.науки*, 1964, т.23, с.661.
- [58] *Месропян Э.Г., Каралетян З.Т., Буниатян Ю.А., Дангян М.Т.* // *Арм.хим.ж.*, 1970, т.23, №8, с.713.
- [59] *Каралетян З.Т., Дангян М.Т.* // *Арм.хим.ж.*, 1979, т.32, №7, с.564.
- [60] *Каралетян З.Т., Аветисян А.А.* // *Арм.хим.ж.*, 1988, т.41, №5, с.263.
- [61] *Lobba E.* // *Bol.Dept.Eng.Quim. EPUSP*, 1964, v.19, p.44.
- [62] *Simura T., Saito Z., Satonaka H.* // *Nippon Kagaku Zasshi.*, 1969, v.90, p.716.
- [63] *Ito N., Nishino H., Kurosawa K.* // *Bull.Soc.Chim. Jpn*, 1983, v.56, p.3527.