

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 55, №4, 2002 Химический журнал Армении

Посвящается памяти М.Т.Дангыана

УДК 547.294.314.07+547.791/(088.8)

**СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ-2-(2'-
МЕТИЛ-2'-КАРБОКСИ)ЭТИЛ-4-ПЕНТАНОЛИДОВ**

В. С. АРУТЮНЯН, Т. В. КОЧИКЯН, Э. В. АРУТЮНЯН и А. А. АВЕТИСЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 15 VII 2002

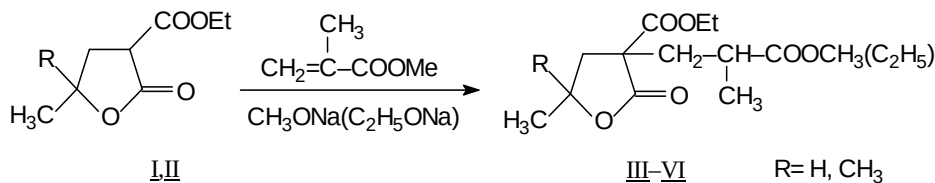
Конденсацией 4-замещенных-2-этоксикарбонил-4-пентанолидов с метилметакрилатом в условиях реакции Михаэля синтезированы 4-замещенные-2-этоксикарбонил-(2'-метил-2'-алкокси-карбонил)этил-4-пентанолиды. Щелочным гидролизом последних получены 4-замещенные-2-(2'-метил-2'-карбокси)этил-4-пентанолиды, осуществлены некоторые превращения последних.

Библ. ссылок 5.

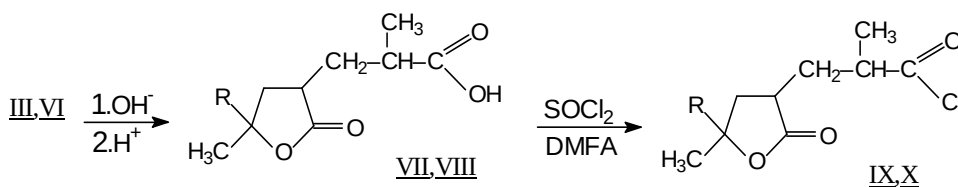
Ранее [1,2] нами был описан синтез эфиролактонов различного строения, на основе которых был получен ряд новых многофункциональных производных карбоксилактонов. Биологические исследования показали, что многие из них проявляют слабую противогрибковую активность, умеренное гипотензивное действие [3], а также противовоспалительную [4] и противоопухолевую активности [5].

С целью расширения арсенала функционально замещенных (-лактонов нами изучено поведение 4-замещенных-2-этоксикарбонил-4-пентанолидов I в условиях реакции Михаэля. В частности, исследована конденсация пентанолидов I с метиловым эфиром метакриловой кислоты (ММА) в присутствии метилата или этилата натрия. Варьированием условий конденсации показано, что наилучшие результаты получаются при прикапывании к предварительно нагретой до 55-60°C смеси пентанолида I и ММА метилата натрия так, чтобы температура смеси не превышала 60°C. При этом выходы целевых 4-замещенных-2-этоксикарбонил-(2'-метил-2'-метокси-карбонил)этил-4-пентанолидов III,IV достигают 75-76%. При проведении же

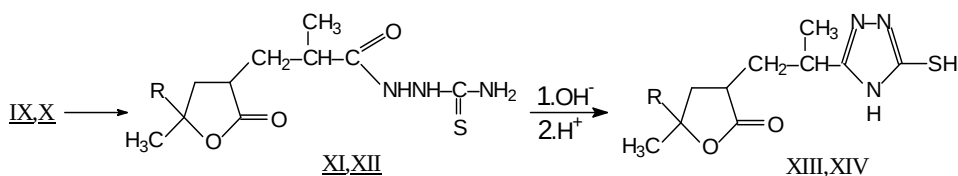
реакции в присутствии каталитических количеств этилата натрия в достаточном количестве этанола продукт конденсации подвергается переэтерификации с образованием 4-замещенных-2-этоксикарбонил-(2'-метил-2'-этоксикарбонил)этил-4-пентанолидов



Осуществлены щелочной гидролиз изфиролактонов III-V эфира лактонов III-VI. Показано, что реакция целесообразно проводить под действием 30% водного раствора едкого натра. В результате с высокими выходами получены 4-замещенные-2-(2'-метил-2'-карбокси)этил-4-пентанолиды (VII, VIII). Соединения VII, VIII были переведены в соответствующие хлорангидриды взаимодействием с хлористым тионилем в присутствии каталитических количеств диметилформамида (ДМФА) в среде абсолютного бензола.



Для получения триазилол лактонов хлорангидриды IX, X поставлены во взаимодействие с тиосемикарбазидом в среде абсолютного ацетона, а затем полученные ацилтиосемикарбазины подвергнуты циклизации разбавленными растворами щелочей.



Показано, что циклизацию целесообразно проводить в 16% водном растворе едкого натра. Выходы 4-замещенных-2-[2'-метил-2'-(5-меркапто-1,2,4-триазилол-3)]этил-4-пентанолидов 68-75%.

Экспериментальная часть

ИК спектры жидких пленок веществ III-VI или суспензий соединений XI-XIV в вазелиновом масле получали на приборе "UR-20" или "Nicolet FTIR NEXUS". ЯМР ^1H спектры растворов веществ XI-XIV в $\text{DMSO}-d_6$ – на спектрометре "Varian Model Mercury-300" (300 МГц). ГЖХ проводили на

хроматографе “Varian Model 3600”, колонка DB 5 (15 м х 0,25 мм, толщина слоя 0,25 мк), детектор пламенно-ионизационный (300°C), температура колонок 180-250°C, газ-носитель – гелий, скорость газа-носителя 18,9 мл/с. ТСХ проводили на пластинках “Silufol UV-254”, элюент – этанол:бензол:гексан – 3:3:10 (А) и этанол:бензол – 1:5(Б). Исходные 4-замещенные-2-этоксикарбонил-4-пентанолиды синтезированы по [2].

2-Этоксикарбонил-2-(2'-метил-2'-метоксикарбонил)этил-4-пентанолид

(III). Смесь 17,2 г (0,1 моля) 2-этоксикарбонил-4-пентанолида и 11 г (0,11 моля) метилового эфира метакриловой кислоты нагревают до 55°C и по каплям добавляют свежеприготовленный метилат натрия (0,2 г металлического натрия и 10 мл абс. метилового спирта) так, чтобы температура не превышала 60°C. После самопроизвольного понижения температуры перемешивают 1 ч, затем нагревают 2 ч при 60-65°C и охлаждают. Добавляют подкисленную воду (HCl) до pH 2-3 и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Выход 20,4 г (75%), т. кип. 119-120°C/1 мм, n_D^{20} 1,4560; d_4^{20} 1,1418. Найдено, %: С 57,24; Н 7,45. $C_{13}H_{20}O_6$. Вычислено, %: С 57,85; Н 7,85. R_f 0,51 (А).

2-Этоксикарбонил-2-(2'-метил-2'-метоксикарбонил)этил-4,4-диметилбу-

танолид (IV) получен аналогично предыдущему из 9,3 г (0,05 моля) 4,4-диметил-2-этоксикарбонилбутанолида, 5,5 г (0,055 моля) метилового эфира метакриловой кислоты, 0,1 г металлического натрия и 5 мл абс. метанола. Выход 10,9 г (76%), т. кип. 123-124°C/1 мм, n_D^{20} 1,4550; d_4^{20} 1,1144. Найдено, %: С 58,85; Н 7,55. $C_{14}H_{22}O_6$. Вычислено, %: С 58,74; Н 7,60. R_f 0,52 (А).

2-Этоксикарбонил-2-(2'-метил-2'-этоксикарбонил)этил-4,4-диме-

тилбутанолид (VI) получен аналогично предыдущему из 18,6 г (0,1 моля) 2-этоксикарбонил-4,4-диметилбутанолида, 11 г (0,11 моля) метилового эфира метакриловой кислоты, 0,2 г металлического натрия и 40 мл абс. этанола. Выход 28,5 г (95%), т. кип. 127°C/1 мм, n_D^{20} 1,4575; d_4^{20} 1,0942. Найдено, %: С 59,90; Н 7,85. $C_{15}H_{24}O_6$. Вычислено, %: С 60,00; Н 8,00. R_f 0,44 (А). ИК спектры соединений III, VI, ν , cm^{-1} : 1760 (C=O лактон), 1730 (C=O слож. эфир), 1183, 1230 (C-O-C).

2-(2'-Метил-2'-карбокси)этил-4,4-пентанолид (VII).

К 0,1 моля 2-этоксикарбонил-2-(2'-метил-2'-метокси- или этоксикарбонил)этил-4-пентанолида в условиях охлаждения добавляют 14 г (0,35 моля) 30% водного раствора гидроксида натрия. Перемешивают 1 ч без нагревания и 4 ч при 75-80°C. Охлаждают, подкисляют концентрированной соляной кислотой при охлаждении до pH 1-2. Органический слой отделяют, водный экстрагируют эфиром. Экстракты объединяют с основным веществом, промывают водой и сушат. После отгонки растворителя остаток подвергают декарбоксилированию и перегоняют в вакууме. Выход 17,1 г (92%), т. кип. 154-156°C/1 мм n_D^{20} 1,4690; d_4^{20} 1,1581. Найдено, %: С 57,90; Н 7,60. $C_9H_{14}O_4$. Вычислено, %: С 58,06; Н 7,53.

2-(2'-Метил-2'-карбокси)этил-4,4-диметилбутанолид (VIII) получен аналогично предыдущему соединению из 0,08 *моля* 2-этоксикарбонил-2-(2'-метил-2'-метокси- или этоксикарбонил)этил-4,4-диметилбутанолида и 11,2 г (0,28 *моля*) едкого натра в виде 30% водного раствора. Выход 13,9 г (87%), т.кип. 155°C/1 мм. т.пл. 72-73°C. Найдено, %: С 59,85; Н 8,10. $C_{10}H_{16}O_4$. Вычислено, %: С 60,00; Н 8,00. ИК спектры соединений VII, VIII, ν , cm^{-1} : 1738 (C=O лактон), 1700 (C=O кис. ассоц.), 1183, 1230 (C(O(C)), 2500-3400 (ОН шир. полоса). Проба кислот количественно титруется одним эквивалентом 0,1 N раствора едкого натра при комнатной температуре в присутствии фенолфталеина.

Хлорангидрид 2-(2'-метил-2'-карбокси)этил-4-пентанолида (IX). Смешивают 300 мл абс. бензола, 37,2 г (0,2 *моля*) 2-(2'-метил-2'-карбокси)этил-4-пентанолида, 26,2 г (0,22 *моля*) хлористого тионила и 0,4 мл диметилформамида. Температуру смеси в течение 2 ч доводят до кипения и выдерживают при этих условиях 1 ч. В вакууме водоструйного насоса удаляют бензол и избыток хлористого тионила, а остаток перегоняют в вакууме. Выход 35,2 г (86%), т.кип. 117-119°C/1мм, p_D^{20} 1,4725; d_4^{20} 1,1804. Найдено, %: С 52,70; Н 6,45. Cl 17,45. $C_9H_{13}O_3Cl$. Вычислено, %: С 52,81; Н 6,36; Cl 17,36.

Хлорангидрид 2-(2'-метил-2'-карбокси)этил-4,4-диметилбутанолида(X) получен аналогично предыдущему из 150 мл абс. бензола, 20 г (0,1 *моля*) 2-(2'-метил-2'-карбокси)этил-4,4-диметилбутанолида, 13,1 г (0,11 *моля*) хлористого тионила и 0,2 мл диметилформамида. Выход (91%), т.кип. 114-115°C/1 мм, p_D^{20} 1,4695; d_4^{20} 1,1441. Найдено, %: С 55,05; Н 6,70. Cl 16,35. $C_{10}H_{15}O_3Cl$. Вычислено, %: С 54,92; Н 6,86; Cl 16,25. ИК спектры соединений IX, X, ν , cm^{-1} : 1770 (C=O лактон), 1780 (C=O хлорангидрид), 1185, 1210 (C-O-C).

Тиосемикарбазид 2-(2'-метил-2'-карбокси)этил-4-пентанолида(XI). К смеси 9,1 г (0,1 *моля*) тиосемикарбазида и 40 мл абс. ацетона прикапывают 10,2 г (0,05 *моля*) хлорангидрида 2-(2'-метил-2'-карбокси)этил-4-пентанолида в 10 мл абс. ацетона. Смесь перемешивают 0,5 ч при 20-25°C и 4 ч при кипении ацетона. После отгонки растворителя остаток охлаждают и добавляют воду. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 10,2 г (79%), т. пл. 167-168°C (водный спирт -1:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,28 д (3H, CH_3); 1,41 с (3H, CH_3); 1,50, 2,00 дд (2H, CH_2 в цикле); 1,70-2,20 м (2H, CH_2 вне цикла); 2,70 м (1H, CH в цикле); 2,91 дк (H, CH вне цикла); 4,52-4,68 м (1H, CH в цикле); 7,29-7,65 уш.с. (2H, NH_2); 9,00-9,61 уш.с. (2H, NH); Найдено, %: С 46,25; Н 6,75; N 16,35; S 12,45. $C_{10}H_{17}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 46,35; Н 6,56; N 16,22; S 12,36. Rf 0,51(Б).

Тиосемикарбазид 2-(2'-метил-2'-карбокси)этил-4,4-диметилбутанолида(XII) получен аналогично предыдущему из 5,5 г (0,025 *моля*) хлорангидрида 2-(2'-метил-2'-карбокси)этил-4,4-диметилбутанолида, 4,6 г (0,05 *моля*) тиосемикарбазида и 25 мл абс. ацетона. Выход 5,2 г (76%), т. пл. 177-179°C (водный 1H , δ , м.д.: 1,28 д (3H, CH_3); 1,34, 1,42 два с (6H, $2CH_3$); 1,64, 2,14 дд (2H, CH_2 в цикле); 1,78-2,20 м (2H, CH_2 вне цикла); 2,78 м (1H, CH в цикле); 2,97 дк (H, CH вне цикла); 7,42-7,81 уш.с. (2H, NH_2); 9,12-9,70 уш.с. (2H, NH); Найдено,

%: C 48,40; H 7,15; N 15,50; S 11,60. $C_{11}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено, %: C 48,50; H 9,96; N 15,39; S 11,72. R_f 0,52(Б). ИК спектры XI, XII, (, cm^{-1} : 1750 (C=O лактон), 1690 (C=O амид), 1630 ((NH_2)), 1210 (COC), 3100-3425 (NH, NH_2 шир. полоса).

2-[2'-Метил-2'-(5-меркапто-1.2.4-триазилил-3)]этил-4-пентанолид(XIII).

Смесь 6,5 г (0,025 моля) тиосемикарбазида 2-(2'-метил-2'-карбоксит)этил-4-пентанолида и 2,5 г (0,0625 моля) едкого натра в виде 16% водного раствора нагревают 4 ч на кипящей водяной бане, охлаждают и подкисляют ко нщ. соляной кислотой до pH 2-3. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе. Выход 4,5 г (75%), т.пл. 195-196°C (водный спирт-1:2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,27 д (3H, CH_3); 1,41 с (3H, CH_3); 1,61-2,05 дд (2H, CH_2 в цикле); 1,75-1,95 м (2H, CH_2 вне цикла); 2,70 м (1H, CH в цикле); 2,93 дк (H, CH вне цикла); 3,95-4,35 м (1H, CH в цикле); 12,95 уш.с. (1H, NH); 13,05 уш. с. (2H, SH); Найдено, %: C 49,60; H 6,40; N 17,55; S 13,10. $C_{10}H_{15}N_3O_2S$. Вычислено, %: C 49,79; H 6,22; N 17,43; S 13,28. R_f 0,53(Б).

2-[2'-Метил-2'-(5-меркапто-1.2.4-триазилил-3)]этил-4,4-диметилбутано-лид(XIV) получен аналогично предыдущему из 5,5 г (0,02 моля) тиосемикарбазида 2-(2'-метил-2'-карбоксит)этил-4,4-диметилбутанолида и 2,4 г (0,05 моля) едкого натра, в виде 16% водного раствора. Выход 3,5 г (68%), т.пл. 204-206°C (водный спирт-1:2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,25 д (3H, CH_3); 1,34, 1,42 два с (6H, $2CH_3$); 1,64 т и 2,14 дд (2H, CH_2 в цикле); 1,78-2,20 м (2H, CH_2 вне цикла); 2,78 м (1H, CH в цикле); 2,97 дк (H, CH вне цикла); 12,98 уш. с. (1H, NH); 13,00 уш. с. (1H, SH). Найдено, %: C 51,60; H 6,85; N 16,60; S 12,40. $C_{11}H_{17}N_3O_2S$. Вычислено, %: C 51,76; H 6,67; N 16,47; S 12,54. R_f 0,54(Б). ИК спектры XIII, XIV, ν , cm^{-1} : 1734 (C=O лактон), 1590 (C=N в цикле), 1240 (C-O-C), 3226, 3290 (NH).

4-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ-2-(2-ՄԵԹԻԼ-2-ԿԱՐԲՕՔՍԻ)ԷԹԻԼ-4-ՊԵՆՏԱՆՈԼԻԴՆԵՐԻ ՄԻՆԵՐԱԿԱՆՈՒՄՆԵՐԸ

Վ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Տ. Վ. ՂՈԶԻԿՅԱՆ,
Է. Վ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

4-Տեղակալված-2-էթոքսիկարբոնիլ-4-պենտանոլիդները և մեթիլմետակրիլատի կոնդենսմամբ՝ Միխայելի ռեակցիայի պայմաններում, ստացվել են 4-տեղակալված-2-էթոքսիկարբոնիլ-2-(2'-մեթիլ-2'-ալկոքսիկարբոնիլ)էթիլ-4-պենտանոլիդներ: Վերջիններիս հիմնային հիդրոլիզը բերում է նոր կառուցվածքի կարբոքսիլակտոնների՝ 4-տեղակալված-2-(2'-մեթիլ-2'-կարբոքսի)էթիլ-4-պենտանոլիդների, որոնք դիմեթիլֆորմամիդի ներկայությամբ փոխազդելով թիոնիլքլորիդի հետ ստացվել են համապատասխան կարբոքսիլակտոնների քլորանհիդրիդները: Նոր տիպի լակտոնպարունակող հետերոցիկլիկ միացություններ սինթեզելու նպատակով ստացվել են կարբոքսիլակտոնների թիոսեմիկարբազիդները, որոնց հիմնային ցիկլացմամբ տրիագոլիլլակտոններ 4-տեղակալված-2-[2'-մեթիլ-2'-(5-մերկապտո-1,2,4-տրիագոլիլ-3)]էթիլ-4-պենտանոլիդներ:

SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF 4-SUBSTITUTED-2-METHYL-2-(2'-METHYL-2'-CARBOXY)ETHYL-4-PENTANOLIDS

V. S. HAROUTYUNYAN, T. V. KOCHIKYAN,
E. V. HAROUTYUNYAN and A. A. AVETISSYAN

By means of condensation of 4-substituted-2-ethoxycarbonyl-4-pentanolids with metacrylic acid methyl ester in Michael reaction conditions 4-substituted-2-ethoxycarbonyl-2-(2'-methyl-2'-alkoxycarbonyl)ethyl-4-pentanolids have been obtained. Alkaline hydrolysis of latter leads to the carboxylactones of new structure, which were passed to the corresponding chloranhydrides by interaction with thionyl chloride in the presence of dimethylformamide. Aiming to obtain lactone-containing heterocyclic compounds of new structure chloranhydrides were transformed to thiosemicarbazides of corresponding lactono-acids and further latter were passed to the 4-substituted-[2'-methyl-2'-(5-mercapto-1,2,4-triazolil-3)]ethyl-4-pentanolids.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Арутюнян В.С., Кочилян Т.В., Залинян М.Г. // Арм. хим. ж., 1985, т. 38, №1, с. 668.
- [2] Кочилян Т.В., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. // ЖОрХ, 2002, т. 38, вып. 3, с. 411.
- [3] Арутюнян В.С., Кочилян Т.В., Ковалев Г.В., Бугаева Л.И., Антадзе М.Г. // Арм. хим.ж., 1985, т. 38, №11, с. 668.
- [4] Кочилян Т.В. Автореф. дисс. "Новые синтезы на базе 2-ацетил-5-алкокси-4-пентанолидов" канд. хим. наук, Ереван, ЕГУ, 1985.
- [5] Арутюнян В.С., Кочилян Т.В., Аветисян А.А., Кинзирский А.С. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Сб. статей республ. гематологич. центра. Ереван, 1998, с. 409.