

**СИНТЕЗ 3,8-ДИМЕТИЛ-3-АЦЕТИЛ- И 3-БРОМАЦЕТИЛ-8-АЛКИЛ-2,7-
ДИОКСАСПИРО[4,4]НОНАН-1,6-ДИОНОВ**

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

Ереванский государственный университет

Поступило 18 X 2002

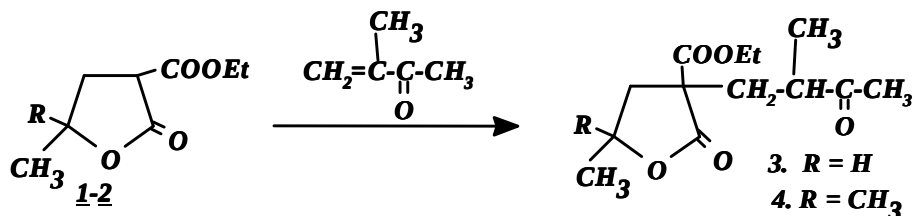
Изучена конденсация 4-замещенных-2-этоксикарбонил-4-пентанолидов с метилизопропенилкетонном в условиях реакции Михаэля. Показано, что в результате получают 2-этоксикарбонил-2-(2'-метил-3'-оксобутил)-4-замещенные-4-пентанолиды с высокими выходами. Исследована реакция бромирования указанных кетолактонов и в итоге разработан удобный способ получения α -спиродилактонов нового поколения – 3,8-диметил-3-ацетил- и 3-бромацетил-8-алкил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионон.

Библ. ссылок 14.

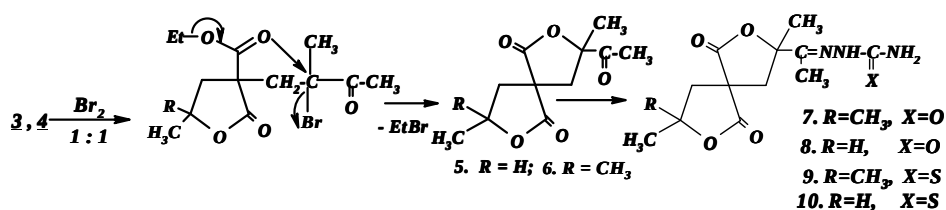
Среди лактонсодержащих соединений определенного внимания заслуживают спиролактоны, повышенный интерес к которым можно объяснить тем, что они широко распространены в растительном мире и являются биологически активными соединениями. Некоторые из них применяются в медицине (спиронолактон, верошпирон) как калий сберегающие диуретические средства при отеках связанных с нарушениями сердечной деятельности, при асцитах в связи с циррозом печени, при нефротическом синдроме и отеках другого происхождения [1-3]. Понятие спиролактоны очень широкое, поскольку существует большой ассортимент спиробутанолидов, где лактонное кольцо спиросочленено с различными карбоциклами насыщенного и ненасыщенного характера [4], стероидными циклами [1-3] или азот-, кислород- и серусодержащими гетероциклическими соединениями различного строения [5]. К ряду спиролактонов относятся также такие, у которых общий атом углерода находится в α -, β - и γ -положениях лактонного кольца. Следует отметить, что соединения указанного класса мало изучены, особенно α -спиродилактоны, несмотря на более чем вековую давность синтеза первого представителя этого ряда [6,7]. Анализ имеющихся литературных данных по химии различных α -спиродилактонов [8-13] позволил направить наши исследования к поиску путей синтеза α -спиро-

дилактонов нового строения, а именно, 3,8-диметил-3-ацетил(бромацетил)-8-алкил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионон.

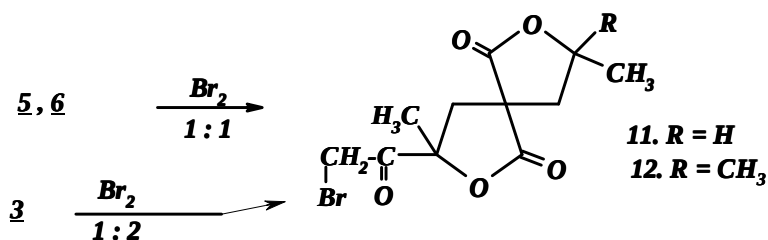
Для решения поставленной задачи нами в качестве исходного сырья выбраны 2-этоксикарбонил-2-(2'-метил-3'-оксобутил)-4-замещенные-4-пентанолиды, которые легко получают конденсацией 2-этоксикарбонил-4-замещенных-4-пентанолидов с метилизопропенилкетонем в условиях реакции Михаэля.



Найдены оптимальные условия, обеспечивающие высокие выходы целевых лактонов 3, 4. Наилучшие результаты (82-90%) получаются при проведении реакции в присутствии каталитических количеств этилата натрия при 55-60°C в течение 3-х ч. Изучено бромирование полученных кетолактонов 3, 4 в различных условиях. Найдены оптимальные условия реакции, обеспечивающие высокую селективность бромирования. Показано, что бромирование кетолактонов 3,4 эквимольным количеством брома в абс. четыреххлористом углероде при комнатной температуре приводит к 2-этоксикарбонил-2-(2'-метил-2'-бром-3'-оксобутил)-4-замещенным-4-пентанолидам. Последние при перегонке легко циклизируются с образованием 3,8-диметил-3-ацетил-8-замещенных-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионон с высокими выходами (89-91%).



Наличие кетонной группы в ацетилспиролактонах 5, 6 доказано переводом их в соответствующие семи- и тиосемикарбазоны 7-10. Установлено, что дальнейшее бромирование спиролактонов 5, 6 эквимольным количеством брома приводит к 3,8-диметил-3-бромацетил-8-замещенным-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионом (11, 12). Показано также, что бромацетилспиролактон 11 можно получить и бромированием кетолактона 3 двукратным количеством брома.



Таким образом, на базе кетолактонов **3**, **4** разработан удобный способ получения спиролактонов **5**, **6**, **11**, **12**, обладающих большим синтетическим потенциалом.

Все синтезированные соединения охарактеризованы физико-химическими константами, данными элементного анализа, методами ЯМР ¹H и ИК спектроскопии, а индивидуальность доказана методом ТСХ.

Экспериментальная часть

ИК спектры жидких пленок веществ **3**, **4** или суспензий соединений **5-12** в вазелиновом масле получали на приборах “UR-20” или “Nicolet FTIR NEXUS”, спектры ЯМР ¹H **5-12** в (CDCl₃) – на спектрометре “Varian Model Mercury-300” (300 МГц). ТСХ проводили на пластинках “Silufol UV-254”, элюент–этанол: бензол:гексан–3:3:10. Исходные 4-замещенные-2-этоксикарбонил-4-пентанолиды синтезированы по [14].

2-Этоксикарбонил-2-(2'-метил-3'-оксобутил)-4-пентанолид(3). Смесь 9,2 г (0,11 моля) метилизопропенилкетона, 17,2 г (0,1 моля) 2-этоксикарбонил-4-пентанолида нагревают при перемешивании до 45°C и прикапывают свежеприготовленный этилат натрия (0,1 г металлического натрия и 10 мл абс. этанола) так, чтобы температура не превышала 55°C. После самопроизвольного понижения температуры перемешивают 2 ч, затем нагревают 1 ч при 55-60°C. Охлаждают, добавляют подкисленную (HCl) воду до pH 3-4. Образовавшийся органический слой отделяют, водный несколько раз экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты объединяют с основным веществом, промывают водой и сушат безводным сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Выход 21 г (82%). Т.кип. 119-120°/0,5 мм, n_D^{20} 1,4580; d_4^{20} 1,1030. R_f 0,46. Найдено, %: С 60,72; Н 7,90. C₁₃H₂₀O₅. Вычислено, %: С 60,93; Н 7,81. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1775 (C=O лактон), 1730 (C=O сл.эфир), 1720 (C=O кетон), 1140,1180 (C-O-C).

2-Этоксикарбонил-4,4-диметил-2-(2'-метил-3'-оксобутил)бутанолид(4). Получен аналогично предыдущему соединению из 27,9 г (0,15 моля) 4,4-диметил-2-этоксикарбонилбутанолида, 13,9 г (0,165 моля) метилизопропенилкетона, 0,15 г металлического натрия и 10 мл абс. этанола. Выход 36,5 г (90%), т. кип. 120-121°/1мм, n_D^{20} 1,4585; d_4^{20} 1,0851. R_f 0,48. Найдено, %: С 62,00; Н 8,10. C₁₄H₂₂O₅. Вычислено, %: С 62,22; Н 8,15. ИК спектр идентичен предыдущему.

3,8,8-Триметил-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион(6). К раствору 40,5 г (0,15 моля) 2-этоксикарбонил-2-(2'-метил-3'-оксобутил)-4,4-

диметилбутанолида в 100 мл сухого четыреххлористого углерода прикапывают 24 г (0,15 моля) брома, растворенного в 50 мл четыреххлористого углерода. Скорость добавления брома регулируют по мере обесцвечивания раствора. По окончании добавления брома смесь перемешивают 5-10 мин, затем при пониженном давлении на холоду удаляют бромистый водород, а при нагревании – четыреххлористый углерод. Остаток подвергают циклизации, нагревая в течение 0,5 ч при 15-20 мм и перегоняют в вакууме. Выход 32,8 г (91%). Т.кип. 149-150°/1мм. Тпл. 119-121°С(водный спирт-1:1). R_f 0,42. Найдено, %: С 60,20; Н 6,70. С₁₂Н₁₆О₅: Вычислено, %: С 60,00; Н 6,60. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1755, 1725 (С=О лактон), 1700 (С=О кетон), 1150, 1175 (С-О-С). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д. J, Гц: 1,47 с (3Н, СН₃), 1,55 с (3Н, СН₃), 1,60 с (3Н, СН₃), 2,40 с (3Н, СОСН₃), 2,09 д и 2,84 д (2Н, СН₂, 13,5), 2,12 д и 3,38 д (2Н, СН₂, 13,7).

3,8-Диметил-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион(5). Получен аналогично предыдущему из 38,4 г (0,15 моля) 2-этоксикарбонил-2-(2'-метил-3'-оксо-бутил)-4-пентанолида, 24 г (0,15 моля) брома и 150 мл сухого четыреххлористого углерода. Выход 30,2 г (89%), Т.кип. 147-148°/1мм, т.пл. 62-64°С (гексан). R_f 0,40. Найдено, %: С 58,27; Н 6,22. С₁₁Н₁₄О₅: Вычислено, %: С 58,40; Н 6,19. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д. J, Гц: 1,45 с (3Н, СН₃), 1,54 с (3Н, СН₃), 2,38 с (3Н, СОСН₃), 2,10 д и 3,25 д (2Н, СН₂, 13,6), 2,08 д и 2,78 д (2Н, СН₂, 13,7), 4,88 м (1Н, СН). ИК спектр идентичен предыдущему.

Семикарбазон 3,8,8-триметил-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диона(7). Смесь 2,3 г (0,01 моля) 3,8,8-триметил-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диона, 1,1 г (0,01 моля) гидрохлорида семикарбазида, 1,0 г (0,01 моля) ацетата калия и 10 мл этилового спирта кипятят на водяной бане 1 ч, охлаждают и добавляют 15 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 2,5 г (84%), т.пл. 211-212°С(этанол). R_f 0,63. Найдено, %: С 52,40; Н 6,55; N 14,25. С₁₃Н₁₉Н₃О₅. Вычислено, %: С 52,53; Н 6,40; N 14,14. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1755, 1725 (С=О лактон), 1670 (С=О амид), 1625 (С=N), 1120, 1190 (С-О-С), 3250, 3175 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д. J, Гц: 1,52 с и 1,63 с (6Н, СН₃), 1,79 с (3Н, СН₃), 2,06 с (3Н, СН₃), 2,17 д и 2,70 д (2Н, СН₂, 13,7), 2,93 д (2Н, СН₂, 13,6); 5,3 шр. (2Н, NH₂) и 8,4 шр. (1Н, NH).

Аналогично получен семикарбазон 3,8-диметил-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диона(8). Выход 86%, т.пл. 208-210°С (водный спирт 1:1). R_f 0,57. Найдено, %: С 51,00; Н 6,20; N 15,00. С₁₂Н₁₇Н₃О₅. Вычислено, %: С 50,88; Н 6,01; N 14,84. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д. J, Гц: 1,50 с (3Н, СН₃), 1,78 с (3Н, СН₃), 2,09 с (3Н, СН₃), 2,40 д и 2,70 д (2Н, СН₂, 13,3), 2,56 д и 3,16 д (2Н, СН₂, 13,5), 4,72 м (1Н, СН), 5,45 шр. (2Н, NH₂) и 8,35 шр. (1Н, NH). ИК спектр идентичен предыдущему.

Тиосемикарбазон 3,8,8-триметил-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диона(9). К смеси 20 мл этанола, 0,01 моля 3,8,8-триметил-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диона, 1 г (0,011 моля) тиосемикарбазида и 20 мл воды добавляют две капли концентрированной серной кислоты и нагревают на кипящей водяной бане 1 ч. Охлаждают, полученные кристаллы

отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход 2,8 г (91%), т.пл. 191-193°C (водный спирт 1:1). R_f 0,62. Найдено, %: С 50,00; Н 6,15; N 13,55; S 10,10. $C_{13}H_{19}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 49,84; Н 6,07; N 13,42; S 10,22. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1755, 1725 (C=O лактон), 1640 (C=N), 1140, 1200 (C-O-C) 3250, 3175 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. J, Гц: 1,50 с (3H, CH₃), 1,63 с (6H, CH₃), 2,08 с (3H, CH₃), 2,21 д 2,84 д (2H, CH₂ 13,5), 2,23 д и 3,45 д (2H, CH₂ 13,5), 6,44 шр. и 7,10 шр (2H, NH₂), 8,58 шр. (1H, NH).

Аналогично получен тиосемикарбазон 3,8-диметил-3-ацетил-2,7-диоксаспиро [4,4]нонан-1,6-диона (10). Выход 89%, т.пл. 172-174°C (водный спирт 1:1). R_f 0,55. Найдено, %: С 48,00; Н 5,80; N 14,25; S 10,60. $C_{12}H_{17}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 48,16; Н 5,69; N 14,09; S 10,70. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. J, Гц: 1,49 с (3H, CH₃), 1,58 с (3H, CH₃), 2,05 с (3H, CH₃), 2,24 д и 2,77 д (2H, CH₂ 13,4), 2,56 д и 3,29 д (2H, CH₂ 13,5), 4,68 м (1H, CH), 6,35 шр. и 7,15 шр (2H, NH₂), 8,49 шр. (NH). ИК спектр идентичен предыдущему.

3,8-Диметил-3-бромацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион (11). а) К раствору 22,6 г (0,1 моля) 3,8-диметил-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион в 50 мл четыреххлористого углерода прикапывают 16 г (0,1 моля) брома, растворенного в 50 мл четыреххлористого углерода. Скорость добавления брома регулируют по мере обесцвечивания раствора. После завершения добавления брома смесь перемешивают 5-10 мин, затем под водоструйным насосом на холоду удаляют бромистый водород, а при нагревании – четыреххлористый углерод. После удаления растворителя остаток охлаждают, добавляют эфир и полученные кристаллы фильтруют. Фильтр промывают эфиром и сушат на воздухе. Выход 23 г (75 %). Т.пл. 98-100°C. R_f 0,40. Найдено, %: Br 26,01. $C_{11}H_{13}O_5Br$. Вычислено, %: Br 26,22.

б) Получен аналогично бромированием 32,2 г (0,137 моля) 2-этоксикарбонил-2-(2'-метил-3'-оксобутил)-4-пентанолида, 43,8 г (0,274 моля) брома и 100 мл четыреххлористого углерода, с той лишь разницей, что после удаления бромистого водорода и растворителя остаток подвергают циклизации, нагревая в течение 0,5 ч при 15-20 мм, и перегоняют в вакууме. Выход 36 г (86%); т.кип. 198-200°/1 мм, т.пл. 98-100°C. R_f 0,40. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. J, Гц: 1,45 с и 1,54 с (3H, CH₃), 2,10 д и 3,25 д (2H, CH₂ 13,6), 2,08 д и 2,78 д (2H, CH₂ 13,7), 4,76 м (2H, CH₂-Br), 4,88 м (1H, CH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1780, 1765 (C=O лактон), 1730 (C=O кетон), 1130, 1190 (C-O-C).

3,8,8-Триметил-3-бромацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион(12).

Получен аналогично предыдущему соединению по методу (а) из 12 г (0,05 моля) 3,8,8-триметил-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диона, 8 г (0,05 моля) брома и 120 мл абс. четыреххлористого углерода. Выход 13 г (81%), т.пл. 110-112°C. R_f 0,41. Найдено, %: Br 24,87. $C_{12}H_{15}O_5Br$. Вычислено, %: Br 25,08. ЯМР ¹H спектр, δ , м.д. J, Гц: 1,47 с (3H, CH₃), 1,55 с (3H, CH₃), 1,65 с (3H, CH₃), 2,09 д и 2,84 д (2H, CH₂ 13,5), 2,12 д и 3,38 д (2H, CH₂ 13,7), 4,75 м (2H, CH₂-Br). ИК спектр идентичен предыдущему.

**3,8-ԴԻՄԵԹԻԼ-3-ԱՑԵՏԻԼ- ԵՎ 3-ԲՐՈՄԱՑԵՏԻԼ-8-ԱԼԿԻԼ-2,7-
ԴԻՕՔՍԱՍՊԻՐՈ[4,4]ՆՈՆԱՆ-1,6-ԴԻՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ**

**Տ. Վ. ՂՈՉԻԿՅԱՆ, Է. Վ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Վ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ**

Ուսումնասիրված է 4-տեղակալված-2-էթօքսիկարբոնիլ-4-պենտանոլիդների փոխազդեցությունը մեթիլիզոպրոպենիլ կետոնի հետ Միխայելի ռեակցիայի պայմաններում: Ցույց է տրված, որ արդյունքում բարձր ելքերով ստացվում են 2-էթօքսիկարբոնիլ-2-(2'-մեթիլ-3'-օքսոբուտիլ)-4-տեղակալված-4-պենտանոլիդներ: Հիշյալ կետոլակտոնների բրոմացման ռեակցիայի ուսումնասիրման արդյունքում մշակված է նոր սերնդի α -սպիրոդիլակտոնների – 3,8-դիմեթիլ-3-ացետիլ- և 3-բրոմացետիլ-8-ալկիլ-2,7-դիօքսասպիրո[4,4]նոնան-1,6-դիոնների ստացման հարմար եղանակ:

SYNTHESIS OF 3,8-DIMETHYL-3-ACETYL- AND 3-BROMACETYL-8-ALKYL-2,7-DIOXASPIRO[4,4]NONANE-1,6-DIONES

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

Condensation of 4-substituted-2-ethoxycarbonyl-4-pentanolids with methylisopropenylketone in conditions of Mickael reaction has been studied. It has been shown that, as result 2-ethoxycarbonyl-2-(2'-methyl-3'-oxobutyl)-4-substituted-4-pentanolids have been obtained with high yields. The reaction of bromination of indicated ketolactones has been investigated and as result a convenient way for obtaining of α -spiro lactones of new generation – 3,8-dimethyl-3-acetyl- and 3-bromacetyl-8-alkyl-2,7-dioxaspiro[4,4]nonane-1,6-diones.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машковский М.Д.*, Лекарственные средства, 10-ое издание, М. 1986, часть 1, с. 491.
- [2] *Гелла И.М., Сернинко Л.Ю., Черевко А.Н.* // Хим.-фарм.ж., 1990, т. 24, №12, с. 29.
- [3] *Feraï Hassane Craire Michel, Rondot Anne, Aumelas Andre, Auzou Gilles* // J.Chem. Soc.Perkin trans, pt. 1, 1990, №11, p. 3045./ РЖхим 14Е97(1991).
- [4] *Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П.* // Хим.ж.Армении, 1998, т.51, №2, с. 34.
- [5] *Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П.* // Хим.ж.Армении, 1998, т.51, №1, с. 24.
- [6] *Fittig R., Hjelt E.* // Lieb.Ann., 1883, Bd 216, S. 61
- [7] *Пакендорф К.Г.* // ДАН СССР, 1939, т. 25, №5, с. 388.
- [8] *Дангян М.Т., Аракелян С.В.* // Научные труды ЕГУ, 1954, т. 44, с. 35
- [9] *Месропян Э.Г., Карапетян З.Т., Бунятыан Ю.А., Дангян М.Т.* // Арм.хим.ж., 1970, т. 23, 18, с. 713.
- [10] *Месропян Э.Г., Карапетян З.Т., Дангян М.Т.* // Арм.хим.ж., 1971, т.24, №7, с. 583.
- [11] *Карапетян З.Т., Дангян М.Т.* // Арм.хим.ж., 1979, т. 32, №7, с. 564.
- [12] *Карапетян З.Т., Аветисян А.А.* // Арм.хим.ж., 1988, т. 41, №5, с. 263.
- [13] *Месропян Э.Г., Аветисян А.А.* // Арм.хим.ж., 1993, т. 46, №1-2, с. 32.
- [14] *Арутюнян В.С., Кочикий Т.В., Арутюнян Э.В., Аветисян А.А.* // Уч.записки ЕГУ, 2002, No 1, с. 73.