

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես 57, №3, 2004 Химический журнал Армении

УДК 547.294.314.07 +547.791.07(088.8)

**НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ
3-МЕТИЛ-3-БРОМАЦЕТИЛ-8-АЛКОКСИМЕТИЛ-2,7-
ДИОКСАСПИРО[4,4]НОНАН-1,6-ДИОНОВ**

Т. В. КОЧИКЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 11 V 2004

Исследовано взаимодействие 3-метил-3-бромацетил-8-алкоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионон с тиомочевинной, замещенными тиомочевинами, а также 3-меркапто-1,2,4-триазолами. Показано, что в результате получают гетероциклические соединения нового класса, содержащие α -спиробутанолидный фрагмент.

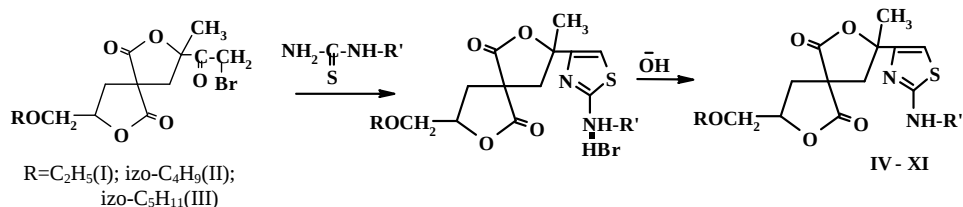
Табл. 2, библиограф. ссылки 9

Известно, что в качестве фармакофорной группы лактонное кольцо широко распространено и содержится во многих природных соединениях, а многочисленные синтетические производные γ -лактонов проявляют широкий спектр биологического действия. В частности, индолиллактоны проявляют кардиоваскулярную [1,2], тиазолилпроизводные – противовоспалительную [3], тиосемикарбазоны кетолактонов – антимутагенную [4] активность и т.д. Особый интерес представляют спиросочлененные с различными циклами γ -лактоны, выявленные в многочисленных природных соединениях, которые обладают ценными физиологическими свойствами [5-7]. С учетом вышеизложенного очевидна целесообразность исследований в области химии лактонов и, в частности, α -спиродилактонов, которые мало изучены как в синтетическом, так и физиологическом аспекте.

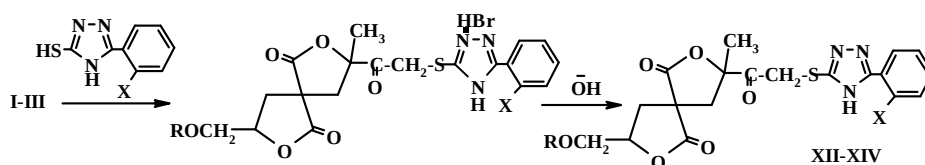
Ранее [8] нами сообщалось о способе получения новых 3-метил-3-бромацетил-8-алкоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионон (I-III), обладающих большим синтетическим потенциалом.

С целью получения гетероциклических производных спиродибутанолидов нами исследовано взаимодействие I-III с тиомочевинной и замещенными тиомочевинами.

Установлено, что реакция протекает гладко в абс. ацетоне, приводя в течение 0,5 ч к гидробромидам 3-метил-3-(3'-аминотиазолил- или замещенных аминотиазолил-4')-8-алкоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионов с высокими выходами, обработка которых водным аммиаком приводит к соответствующим свободным основаниям IV-XI.



Для получения гетероциклических соединений нового сочетания изучено также взаимодействие соединений I-III с 3-замещенными-5-меркапто-1,2,4-триазолами в вышеуказанных условиях. Показано, что в результате реакции получают 3-метил-3-(5'-замещенные фенил-1',2',4'-триазолил-3')тиоацетил-8-алкоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионы XII-XIV.



Синтезированные соединения охарактеризованы физико-химическими константами и аналитическими данными, а их структура установлена данными ИК и ЯМР ^1H спектров. Чистота контролировалась методом ТСХ.

Экспериментальная часть

ИК спектры соединений I в тонком слое и IV -XIV в суспензии вазелинового масла получали на приборе "Nicolet FTIR Nexus", спектры ЯМР ^1H растворов веществ в CDCl_3 – на спектрометре "Varian Model Mercury-300". Для ТСХ применяли пластины "Silufol UV-254", элюент – этанол:бензол:гексан-3:3:10(А), этанол:бензол-1:5(Б). Проявление – парами иода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике марки "Boetius".

Исходные 3-метил-3-бромацетил-8-алкоксиметил-2,7-диоксаспиро [4,4]нонан-1,6-дионы получены по [8].

2-Этоксикарбонил-2-(2'-метил-3'-оксобутил)-4-этоксиметил-бутанолид получен аналогично способу, описанному в [9], из 32,4 г (0,15 моля) 2-этоксикарбонилбутанолида, 13,4 г (0,16 моля) метилизопропенилкетона и этилата натрия (0,3 г металлического натрия в 15 мл абс. этанола). Выход 36 г (80%); т.кип. 152-154°C/мм, n_D^{20} 1.4620, d_4^{20} 1.1099. R_f 0.56(А). Найдено, %: С 60,15; Н 7.86. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6$. Вычислено, %: С

60,00; Н 8,00. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1770 (C=O, лактон), 1740 (C=O, сложный эфир), 1720 (C=O кетон), 1110, 1190, 1230 (C-O-C),

3-Метил-3-бромацетил-8-этоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион I получен аналогично способу, описанному в [8], из 15 г (0,05 моля) 2-этоксикарбонил-2-(2'-метил-3'-оксобутил)-4-этоксиметилбутанолида, 16 г (0,1 моля) брома и 15 мл безводного четыреххлористого углерода. Выход 13,1 г (75%); т.пл. 118-120°C. R_f 0,52(A). Найдено, %: С 44,83; Н 4,96; Br 23,10. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{Br}$. Вычислено, %: С 44,70; Н 4,87; Br 22,92. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1770, 1780 (C=O, лактон), 1720 (C=O, кетон), 1110, 1190, 1240 (C-O-C), 785 (C-Br). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,20 т (3H, CH_2CH_3); 1,80 с (3H, CH_3); 3,10 д (2H, CH_2); 3,24 д (2H, CH_2); 3,57 д (2H, CH_2O); 3,63 д (2H, OCH_2); 4,37 д и 4,63 д (2H, CH_2Br); 4,64 м (1H, CH в цикле).

Гидробромид 3-метил-3-(3'-п-толиламинотиазолил-4')-8-изобутоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диона. Смесь 3,8 г (0,01 моля) 3-метил-3-бромацетил-8-изобутоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диона, 1,7 г (0,01 моля) *p*-толилтиомочевины в 5 мл абсолютного ацетона перемешивают 15 мин при комнатной температуре и 30 мин при слабом кипении растворителя и отгоняют ацетон. К охлажденному остатку добавляют 50 мл абсолютного диэтилового эфира, фильтруют, фильтр промывают эфиром и сушат. Выход 5 г (95%); т. пл. 155-157°C. Найдено, %: С 53,00; Н 5,35; N 5,55; S 6,25; Br 15,42. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{SBr}$. Вычислено, %: С 52,57; Н 5,52; N 5,33; S 6,10; Br 15,24. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1770, 1780 (C=O лактон); 1720 (C=O кетон); 1110, 1190, 1230 (C-O-C); 1610 (C=C ар.); 1580 (C=N); 2700 ($\equiv\text{N}^+$); 3050 ($=\text{CH}$).

3-Метил-3-(3'-п-толиламинотиазолил-4')-8-изобутоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион VIII. а) Опыт проведен аналогично предыдущему и в тех же количествах, с той лишь разницей, что после отгонки ацетона остаток охлаждают, добавляют воду и подщелачивают водным аммиаком до pH 9-10. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 3,5 г (95%); т.пл. 193-195°C. R_f 0,51(B). Найдено, %: С 62,00; Н 6,15; N 6,55; S 7,05. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 62,16; Н 6,31; N 6,31; S 7,21.

б) К 3,2 г (0,006 моля) гидробромид 3-метил-3-(3'-*p*-толиламинотиазолил-4')-8-изобутоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диона добавляют 50 мл воды и при перемешивании подщелачивают водным аммиаком до pH 9-10. Оставляют на 2 ч, кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Выход количественный; т.пл. 193-195°C. R_f 0,51. Полученные по способам а, б соединения идентичны и не дают депрессии температуры плавления.

Таблица 1

**3-Метил-3-(3'-амино- или замещенные аминотиазолил-4')-8-алкоксиметил-2,7-диоксапи-
ро[4,4]нонан-1,6-дионы IV-XI**

Сое- ди- нение	R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Брутто- формула	Найдено, %				Вычислено, %				R _f (Б)
						C	H	N	S	C	H	N	S	
IV	C ₂ H ₅	H	88	195- 197	C ₁₄ H ₁₈ O ₅ N ₂ S	51,22	5,70	8,75	9,75	51,53	5,52	8,59	9,82	0,45
V	C ₂ H ₅	p-CH ₃ - C ₆ H ₄	91	189- 190	C ₁₉ H ₂₄ O ₅ N ₂ S	58,00	6,25	7,25	8,05	58,16	6,12	7,14	8,16	0,65
VI	izo- C ₄ H ₉	H	90	190- 192	C ₁₆ H ₂₂ O ₅ N ₂ S	54,35	6,35	7,68	9,00	54,23	6,21	7,91	9,04	0,57
VII	izo- C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	92	142- 143	C ₂₂ H ₂₆ O ₅ N ₂ S	61,25	6,15	6,44	7,31	61,39	6,05	6,51	7,44	0,57
VIII	izo- C ₄ H ₉	p-CH ₃ - C ₆ H ₄	94	193- 195	C ₂₃ H ₂₈ O ₅ N ₂ S	62,00	6,20	6,45	7,24	62,16	6,31	6,31	7,21	0,51
IX	izo- C ₅ H ₁₁	H	95	201- 202	C ₁₇ H ₂₄ O ₅ N ₂ S	55,55	6,40	7,70	8,46	55,43	6,52	7,60	8,69	0,51
X	izo- C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅	89	135- 136	C ₂₃ H ₂₈ O ₅ N ₂ S	62,30	6,20	6,18	7,05	62,16	6,31	6,31	7,21	0,48
XI	izo- C ₅ H ₁₁	p-CH ₃ - C ₆ H ₄	93	179- 181	C ₂₄ H ₃₀ O ₅ N ₂ S	63,00	6,40	6,20	6,75	62,88	6,55	6,11	6,99	0,50

Таблица 2

ЯМР ^1H данные соединений IV-XIV

Соединение	δ (м.д.), γ , Гц
IV	1.20 т (3H, CH_2CH_3); 1.80 с (3H, CH_3); 3.10 д (2H, CH_2 в цикле); 3.22 д (2H, CH_2 в цикле); 3.57 д (2H, CH_2O); 3.63 д (2H, OCH_2); 4.64 дкв (1H, CH в цикле); 6.38 с (1H, SCH); 6.82 с (2H, NH_2).
V	1.23 т (3H, CH_2CH_3); 1.80 с (3H, CH_3); 2.25 с (3H, CH_3 - C_6H_4); 2.43 д и 2.51 д (2H, CH_2 в цикле); 3.10 д и 3.25 д (2H, CH_2 в цикле); 3.48 д (2H, CH_2O); 3.64 д (2H, OCH_2); 4.73 дкв (1H, CH в цикле); 6.58 с (1H, SCH); 7.02 д (2H, C_6H_4); 7.22 д (2H, C_6H_4); 9.98 с (1H, NH).
VI	0.96 т (6H, 2CH_3); 1.65 с (3H, CH_3); 1.86 м (1H, CH вне цикла); 2.31 д и 3.16 д (2H, CH_2 в цикле); 2.38 д и 2.57 д (2H, CH_2 в цикле); 3.25 д (2H, CH_2O); 3.60 д и 3.63 д (2H, OCH_2); 4.73 дкв (1H, CH в цикле); 6.41 с (1H, SCH); 11.31 с (2H, NH_2).
VII	0.96 т (6H, 2CH_3); 1.80 с (3H, CH_3); 1.92 м (1H, CH вне цикла); 2.33 д и 3.20 д (2H, CH_2 в цикле); 2.41 д и 2.58 д (2H, CH_2 в цикле); 3.35 д (2H, CH_2O); 3.63 д и 3.71 д (2H, OCH_2); 4.76 дкв (1H, CH в цикле); 6.65 м (1H, SCH); 6.95 м (1H, C_6H_5); 7.15 м (2H, C_6H_5); 7.60 м (2H, C_6H_5); 10.05 с (1H, NH).
VIII	0.92 т (6H, 2CH_3); 1.80 с (3H, CH_3); 1.95 м (1H, CH вне цикла); 2.31 с (3H, CH_3 - C_6H_4); 2.35 д и 3.12 д (2H, CH_2 в цикле); 2.35 д и 2.53 д (2H, CH_2 в цикле); 3.28 д (2H, CH_2O); 3.62 д и 3.66 д (2H, OCH_2); 4.71 дкв (1H, CH в цикле); 6.63 с (1H, SCH); 7.19 м (2H, C_6H_4); 7.26 м (2H, C_6H_4); 9.95 с (1H, NH).
IX	0.95 т (6H, 2CH_3); 1.54 м (2H, CH_2 вне цикла); 1.65 с (3H, CH_3); 1.85 м (1H, CH вне цикла); 2.39 д и 2.53 д (2H, CH_2 в цикле); 2.41 д и 3.23 д (2H, CH_2 в цикле); 3.49 д (2H, CH_2O); 3.58 д и 3.63 д (2H, OCH_2); 4.75 дкв (1H, CH в цикле); 6.49 с (1H, SCH); 6.85 с (2H, NH_2).
X	0.94 т (6H, 2CH_3); 1.52 м (2H, CH_2 вне цикла); 1.60 с (3H, CH_3); 1.90 м (1H, CH вне цикла); 2.36 д и 2.55 д (2H, CH_2 в цикле); 2.43 д и 3.28 д (2H, CH_2 в цикле); 3.41 д (2H, CH_2O); 3.57 д и 3.60 д (2H, OCH_2); 4.73 дкв (1H, CH в цикле); 6.35 с (1H, SCH); 7.03 м (1H, C_6H_5); 7.10 м (4H, C_6H_5); 9.95 с (1H, NH).
XI	0.95 т (6H, 2CH_3); 1.55 м (2H, CH_2 вне цикла); 1.66 с (3H, CH_3); 1.87 м (1H, CH вне цикла); 2.35 с (3H, CH_3 - C_6H_4); 2.39 д и 2.57 д (2H, CH_2 в цикле); 2.46 д и 3.39 д (2H, CH_2 в цикле); 3.45 д (2H, CH_2O); 3.61 д и 3.68 д (2H, OCH_2); 4.70 дкв (1H, CH в цикле); 6.45 с (1H, SCH); 7.18 м (2H, C_6H_4); 7.26 м (2H, C_6H_4); 10.10 с (1H, NH).
XII	0.91 т (6H, 2CH_3); 1.51 с (3H, CH_3); 1.86 м (1H, CH вне цикла); 2.31 д и 3.16 д (2H, CH_2 в цикле); 2.38 д и 2.57 д (2H, CH_2 в цикле); 3.25 д (2H, CH_2O); 3.60 д и 3.63 д (2H, OCH_2); 4.35 д и 4.65 д (2H, SCH_2); 4.73 дкв (1H, CH в цикле); 7.27-7.55 м (3H, C_6H_4); 7.85 м (1H, C_6H_4); 13.95 с (1H, NH).
XIII	0.95 т (6H, 2CH_3); 1.55 м (2H, CH_2 вне цикла); 1.65 с (3H, CH_3 вне цикла); 1.85 м (1H, CH вне цикла); 2.39 д и 2.56 д (2H, CH_2 в цикле); 2.42 д и 3.21 д (2H, CH_2 в цикле); 3.47 д (2H, CH_2O); 3.59 д и 3.63 д (2H, OCH_2); 4.60 д (2H, SCH_2); 4.75 дкв (1H, CH в цикле); 7.35-7.57 м (3H, C_6H_4); 7.83 м (1H, C_6H_4); 14.13 с (1H, NH).
XIV	0.92 т (6H, 2CH_3); 1.53 м (2H, CH_2 вне цикла); 1.59 с (3H, CH_3); 1.82 м (1H, CH вне цикла); 2.41 д и 2.56 д (2H, CH_2 в цикле); 2.45 д и 3.19 д (2H, CH_2 в цикле); 3.40 д (2H, CH_2O); 3.51 д и 3.60 д (2H, OCH_2); 4.68 д (2H, SCH_2); 4.71 дкв (1H, CH в цикле); 7.29-7.59 м (3H, C_6H_4); 7.86 м (1H, C_6H_4); 14.01 с (1H, NH).

По способу а) получены остальные 3-метил-3-(3'-аминотиазолил- или 3'-замещенные аминотиазолил-4')-8-алкоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионы, данные которых приведены в табл. 1. ИК спектр соединений IV-XI, ν , см^{-1} : 1770, 1780 ($\text{C}=\text{O}$ лактон); 1110, 1190, 1230 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$); 1610 ($\text{C}=\text{C}$ ар.); 1580 ($\text{C}=\text{N}$); 3050 ($=\text{CH}$); 3200-3400 (NH_2). Данные ЯМР ^1H спектров соединений IV-XI приведены в табл. 2.

3-Метил-3-(5'-о-бромфенил-1',2',4'-триазолил-3')тиоацетил-8-изобутоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион XII. Смесь 2,8 г (0,0075 моля) 3-метил-3-бромацетил-8-изобутоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диона, 1,9 г (0,0075 моля) 3-меркапто-5-о-бромфенил-1,2,4-триазола и 15 мл абсолютного ацетона перемешивают 15 мин без нагревания и 30 мин на водяной бане при слабом кипении смеси и охлаждают. Раствор разбавляют водой и подщелачивают водным аммиаком до pH 9-10. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2,5 г (91%). Т. пл. 140-142°C. R_f 0,58 (Б). Найдено, %: C 50,15; H 4,55; N 7,80; S 6,00. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_3\text{SBr}$. Вычислено, %: C 50,00; H 4,71; N 7,61; S 5,80.

Аналогично получены:

3-Метил-3-(5'-о-бромфенил-1',2',4'-триазолил-3')тиоацетил-8-изоамилоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион XIII. Выход 90%. Т. пл. 129-130°C. R_f 0,47(Б). Найдено, %: C 51,00; H 4,75; N 7,60; S 5,70. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_3\text{SBr}$. Вычислено, %: C 50,88; H 4,95; N 7,42; S 5,65.

3-Метил-3-(5'-о-хлорфенил-1',2',4'-триазолил-3')тиоацетил-8-изоамилоксиметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион XIV. Выход 94%. Т. пл. 108-110°C. R_f 0,53(Б). Найдено, %: C 55,10; H 5,50; N 8,25; S 6,30. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_3\text{SCl}$. Вычислено, %: C 55,22; H 5,37; N 8,05; S 6,14.

В ИК спектрах соединений XII-XIV обнаружены следующие полосы поглощения, (ν , см^{-1} : 1760, 1770 ($\text{C}=\text{O}$ лактон); 1190, 1230 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$); 1610 ($\text{C}=\text{C}$, ар.); 1580 ($\text{C}=\text{N}$); 1720 ($\text{C}=\text{O}$ кетон); 3050 ($=\text{CH}$ ар.); 3200-3400 (NH). Данные ЯМР ^1H спектров приведены в табл. 2.

**ՆՈՐ ՀԵՏԵՐՈՑԻՎԼԻԿ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ 3-ՄԵԹԻԼ-3-ԲՐՈՄՍԱՅԵՏԻԼ-8-ԱԼԿՕՔՍԻՄԵԹԻԼ-2,7-ԴԻՕՔՍԱՍՊԻՐՈՆ[4,4]ՆՈՆԱՆ-1,6-ԴԻՈՆՆԵՐԻ ԲԱԶԱՅԻ ՎՐԱ
Տ. Վ. ՂՈԶԻՎՅԱՆ**

Ուսումնասիրված է 3-մեթիլ-3-բրոմացետիլ-8-ալկոքսիմեթիլ-2,7-դիօքսասպիրո[4,4] նոնան-1,6-դիոնների փոխազդեցությունը թիոմիզանյութի, տեղակալված թիոմիզանյութերի, ինչպես նաև 3-մերկապտո-5-տեղակալված-1,2,4-տրիազոլների հետ: Ցույց է տրված, որ արդյունքում ստացվում են α -սպիրոբուտանոլիդային բաղադրիչ պարունակող նոր հետերոցիկլիկ միացություններ:

NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS ON THE BASE OF 3-METHYL-3-BROMACETYL-8-ALKOXYMETHYL-2,7-DIOXA-SPIRO[4,4]NONAN-1,6-DIONES

T. V. KOCHIKYAN

Interaction of 3-methyl-3-bromacetyl-8-alkoximethyl-2,7-dioxaspiro[4,4]nonan-1,6-diones with thiourea and substituted thioureas, as well as 3-mercapto-5-substituted-1,2,4-triazols has been studied. It has been shown that as a result heterocyclic compounds of new generation containing α -spirodibutanolid fragment are received.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Patent 352822(1970), USA // *Chem. Abstr.*, 1971, 74, 22694j.
- [2] Patent 3686211(1971), USA // *Chem. Abstr.*, 1972, 75, 151925w.
- [3] Залинян М.Г., Арутюнян В.С., Дангян М.Т. Пидэмский Е.Л., Дровосекова Л.П., Березовский Б.С. А. с. 565037(1976) // Б.И. №26 (1977).
- [4] Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Аветисян А.А., Корпакова И.Г. Пат. 1078 (2001), Армения // Офиц. бюлл. №1 (2002).
- [5] Avchibasi H., Anil H., Toprak M. // *Phytochemistry*, 1987, 26, p. 2852.
- [6] Itakava H., Morita H., Osawa K., Watanabe K., Itaka Y. // *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, 35, p. 2849.
- [7] Yamazaki M., Okuyama E., Magbashi Y. // *Chem. Pharm. Bull.*, 1979, v. 27, p. 1611.
- [8] Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. // *ЖОрХ*, 2003, т. 39, вып. 9, с. 1402.
- [9] Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Егиазарян Н.С., Аветисян А.А. // *Арм.хим.ж.*, 1994, т.47, №1-3, с. 91.