

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №1, 2010 Химический журнал Армении

УДК 547.724 + 547.717

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
БИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ
КОНДЕНСИРОВАННЫЕ БУТАНОЛИДНОЕ И ОКСИРАНОВОЕ
КОЛЬЦА

А. А. АВЕТИСЯН, Г. Г. ТОКМАДЖЯН[®], Л. В. КАРАПЕТЯН и Л. С. БАЛАЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
e-mail: tokmajyang@yahoo.com

Поступило 3 II 2009

Осуществлен синтез систем, содержащих конденсированные γ -бутанолидное и оксирановое кольца, взаимодействием 2-функционально замещенных 3-метил-4,4-диметил(пентаметилен)-2-бутен-4-олидов с 10% пероксидом водорода в условиях межфазного катализа. Изучено поведение синтезированных соединений в присутствии концентрированной и разбавленной соляной кислоты при нагревании.

Библ. ссылок 6.

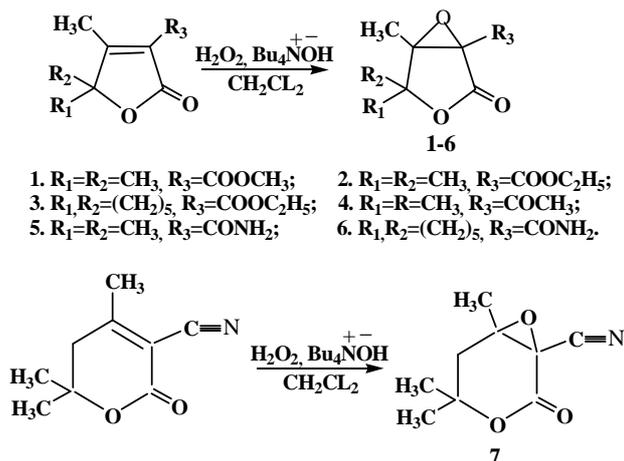
Известно, что 2-функционально замещенные 2-бутен-4-олиды являются реакционно-способными соединениями, которые могут подвергаться химическим превращениям как за счет функциональных групп и двойной связи лактонного кольца, так и с раскрытием кольца. В продолжение работ по изучению химических превращений этих соединений и с целью синтеза на их основе новых потенциально биологически активных производных γ -лактонного ряда осуществлено эпоксидование бутенолидного кольца в 2-функционально замещенных 2-бутен-4-олидах. Интерес к реакции эпоксидования и ее важность обусловлены тем обстоятельством, что системы, содержащие конденсированные γ -бутанолидное и оксирановое кольца, могут служить синтонами для получения новых производных γ -лактонного ряда за счет превращений нового реакционного центра – оксиранового кольца.

Известно, что 2-бутен-4-олиды инертны в реакциях эпоксидования надкислотами [1]. Эпоксидование бутенолидов гипохлоритом натрия в пиридине или диоксане [2,3] приво-

дит к целевым эпоксицикловым γ -лактонам с неудовлетворительными выходами (около 30%). Об эпоксицикловании двойной связи лактонов пероксидом водорода в условиях межфазного катализа сообщается в работе [4].

Нам удалось осуществить эпоксициклование 2-метоксикарбонил-, 2-этоксикарбонил-, 2-ацетил-, 2-циано-, 2-карбокси-3-метил-4,4-диметил(пентаметил)-2-бутен-4-олидов [5] и 3-циано-4,6,6-триметил-5,6-дигидро-2-пирона [6] взаимодействием с 10% пероксидом водорода в присутствии межфазного катализатора – гидроксида тетрабутиламмония, в среде хлористого метилена по схеме:

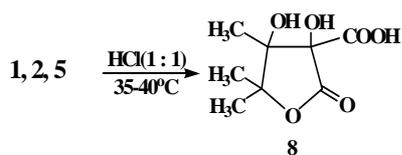
Следует отметить, что эпоксициклование 2-цианозамещенных 2-бутен-4-олидов сопро-



водится частичным гидролизом циано-группы до амидной, а в случае же 2-циано-3,5,5-триметил-2(5Н)-пирона эпоксициклование протекает с сохранением циано-группы.

Известно, что оксирановое кольцо легко раскрывается в присутствии разбавленных кислот, приводя к образованию соответствующих диолов. Эта реакция осуществлена нами на примере соединений **1**, **2** и **5** взаимодействием с разбавленной (1:1) соляной кислотой при слабом нагревании (35-40°C).

Взаимодействием полученных оксирановых эпоксилактонов **1**, **2** и **5** с разбавленной со-

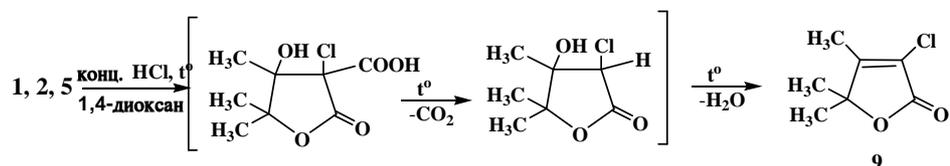


ляной кислотой (1:1) при слабом нагревании получен один и тот же продукт раскрытия оксиранового кольца и гидролиза сложноэфирной и амидной функций – лактон **8**.

Интересные результаты были получены при изучении взаимодействия тех же лактонов **1**, **2** и **5** с концентрированной соляной кислотой в условиях кипячения в диоксане, приведшего к одному и тому же кристаллическому соединению.

На основании ИК- и ЯМР ^1H спектральных данных и элементного анализа полученному соединению приписано строение **9**. Выходы во всех случаях высокие.

Реакция, протекает, по-видимому, по схеме, включающей в себя последовательные стадии:



Соединения **8** и **9** были подвергнуты испытанию на обнаружение антибактериальной активности. Как показали исследования, проведенные в лаборатории химиотерапии ИТОХ им А.Л. Мнджояна НАН РА, у них была обнаружена *in vitro* умеренно выраженная антибактериальная активность.

Экспериментальная часть

ИК-спектры синтезированных соединений сняты на спектрометре «Specord 751R» в вазелиновом масле, спектры ЯМР – на «Mercuri-300 Varian» (с рабочей частотой 300.08 и 75.46 МГц для протонов и ^{13}C , соответственно) с применением в качестве внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Масс-спектр электронного удара (прямой ввод) был получен на приборе «М-1321А» при энергиях ионизации 50-70 эВ. Чистота синтезированных соединений контролировалась методом ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» в системе элюентов ацетон – бензол, 1:2, проявление – парами йода и в УФ свете.

Эпоксидирование 2-функционально замещенных 2-бутен-4-олидов. К раствору 0.005 моля 2-функционально замещенного 2-бутен-4-олида в 8 мл хлористого метилена прибавляют смесь 0.3 г 40% раствора гидроксида тетрабутиламмония и 3.3 мл 10% пероксида водорода. Реакционную смесь интенсивно перемешивают при комнатной температуре 4 ч. Органический слой отделяют, а водный экстрагируют хлористым метиленом (3 x 15 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя получают соединения **1-7**.

1-Метоксикарбонил-4,4,5-триметил-3,6-диоксацикло[3.1.0]гексан-2-он(1). Выход 65 %, т. пл. 61-62°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6/\text{CCl}_4$: 1/3) δ_{H} , м.д.: 1.44 и 1.47 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.56 (с, 3H, CH₃); 3.88 (с, 3H, OCH₃); ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1790 (C=O лакт.), 1730 (C=O), 1040 (C–O–C). Масс-спектр (70эВ) m/z (%): 200(3.6), 97(25), 85(80), 69(67), 68(18), 59(32), 57(42), 43(100), 41(82), 39(12), 29(14), 27(12).

1-Этоксикарбонил-4,4,5-триметил-3,6-диоксацикло[3.1.0]гексан-2-он(2). Выход 66 %, т. пл. 45-46°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6/\text{CCl}_4$: 1/3) δ_{H} , м.д., Гц: 1.36 (т, 3H, J= 7.1; OCH₂CH₃);

1.43 и 1.47 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.56 (с, 3H, CH₃); 4.24-4.42 (м, 2H, OCH₂CH₃); ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1790 (C=O лакт.), 1725 (C=O), 1040 (C–O–C).

1-Этоксикарбонил-4,4-пентаметилен-5-метил-3,6-диоксацикло[3.1.0]гексан-2-он (3). Выход 55 %, т. пл. 72-73°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄ : 1/3) δ_{H} , м.д., Гц: 1.35 (т, 2,7H) и 1.36 (т, 0,6H, J=7.1; OCH₂CH₃); 1.24-1.39 (м, 1H) и 1.47-1.86 (м, 9H, (CH₂)₅); 1.53 (с, 2,4H) и 2.29 (с, 0,6H, CH₃); 4.24-4.41 (м, 2H, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆/CCl₄ : 1/3) δ_{C} : 9.83 (CH₃); 13.63 (OCH₂CH₃); 20.46 (2C, β -CH₂), 24.33 (2C, γ -CH₂), 32.27 (2C, α -CH₂), 61.60 (OCH₂CH₃); 72.42 (C₁, C₅); 84.69 (C₄); 161.14 (C₂), 165.13 (C=O). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1780 (C=O лакт.), 1730(C=O), 1040 (C–O–C).

1-Ацетил-4,4,5-триметил-3,6-диоксацикло[3.1.0]гексан-2-он(4). Выход 71%, т. пл. 30°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄ : 1/3) δ_{H} , м.д.: 1.43 и 1.49 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.51 (с, 3H, CH₃); 2.40 (с, 3H, COCH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1780 (C=O лакт.), 1730 (C=O), 1060 (C–O–C).

1-Карбамоил-4,4,5-триметил-3,6-диоксацикло[3.1.0]гексан-2-он(5). Выход 81 %, т. пл. 157-158°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄ : 1/3) δ_{H} , м.д.: 1.41 и 1.47 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.55 (с, 3H, CH₃); 7.43 (уш. с, 1H) и 7.67 (уш. с 1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆/CCl₄ : 1/3) δ_{C} : 9.7 (CH₃); 19.9 (CH₃); 24.3 (CH₃); 61.4 (C₁); 72.2 (C₅); 83.5 (C₄), 161.8 (C=O); 167.3 (C₂). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3180 (NH₂), 1780 (C=O лакт.), 1690 (C=O амид.), 1060 (C–O–C).

1-Карбамоил-4,4-пентаметилен-5-метил-3,6-диоксацикло[3.1.0]гексан-2-он(6). Выход 89 %, т. пл. 215-216°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄ : 1/3) δ_{H} , м.д.: 1.30 (м, 1H) и 1.51-1.85 (м, 9H, (CH₂)₅); 1.53 (с, 3H, CH₃), 7.40 (уш. с 1H) и 7.6 (уш. с 1H, NH₂). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3180 (NH₂), 1780 (C=O лакт.), 1690 (C=O амид.), 1060 (C–O–C).

1-Циано-4,4,6-триметил-3,7-диоксацикло[4.1.0]гептан-2-он(7). Выход 88%, т. пл. 71-72°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄ : 1/3) δ_{H} , м.д., Гц: 1.37 (с, 3H, CH₃); 1.47 и 1.65 (оба с, по 3H, 2CH₃); 2.28 (д, 1H, J=15.4; CH₂); 2.50 (д, 1H, J=15.4; CH₂). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2230 (CN), 1780 (C=O лакт.), 1730 (C=O), 1060 (C–O–C).

Получение 2-карбоксо-2,3-дигидрокси-3,4,4-триметил-4-бутанолида (8). а) Смесь 0.3 г (0.0015 моля) 1-метоксикарбонил-4,4,5-триметил-3,6-диоксацикло[3.1.0] гексан-2-она (1) и 5 мл разбавленной (1:1) соляной кислоты перемешивают при 35-40 °С в течение 5 ч. При пониженном давлении отгоняют избыток соляной кислоты. Получают 0,25 г (82%) соединения 8 с т. пл. 108-110°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄ : 1/3) δ_{H} , м.д., Гц: 1.42 и 1.46 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.56 (с, 3H, CH₃); 5.00 (уш.с, 3H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆/CCl₄ : 1/3) δ_{C} : 9.8 (CH₃); 19.9 (CH₃); 24.5 (CH₃); 60.7 (C₃); 72.4 (C₄); 83.5 (C₅); 162.7 (C₂); 166.1 (COOH). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3400-3600 (OH), 1775 (C=O лакт.), 1730 (C=O кисл.).

б) Аналогично вышеописанному из смеси 0.32 г (0.0015 моля) 1-этоксикарбонил-4,4,5-триметил-3,6-диоксацикло[3.1.0]гексан-2-она (2) и 5 мл разбавленной (1:1) соляной кислоты получают 0.28 г (91%) соединения 8 с т. пл. 108-110°C.

в) Аналогично вышеописанному из смеси 0.28 г (0.0015 моля) 1-карбамоил-4,4,5-триметил-3,6-диоксацикло[3.1.0]гексан-2-она (5) и 5 мл разбавленной (1:1) соляной кислоты получают 0.27 г (88%) соединения 8 с т. пл. 108-110°C.

При определении температуры плавления смеси кристаллов **8**, полученных способами **а,б,в**, не наблюдается депрессии температуры плавления, что свидетельствует об их идентичности.

Получение 2-хлор-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олида(9). а) К раствору 0.7 г (0.0035 моля) 1-метоксикарбонил-4,4,5-триметил-3,6-диоксицикло[3.1.0]гексан-2-она (**1**) в 6 мл 1,4-диоксана добавляют 10 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь при перемешивании нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 ч. Добавляют 10 мл воды, экстрагируют хлороформом (3x15 мл). Органические слои промывают поочередно растворами соды и поваренной соли, сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя получают 0.46 г (82%) 2-хлор-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олида (**9**) с т. пл. 55-56°C (из гексана). Найдено, %: Cl 22.50. C₇H₉ClO₂. Вычислено, % Cl 22.12. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄: 1/3) δ_H, м.д.: 1.49 (с, 6H, 2CH₃); 2.07 (с, 3H, CH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1780 (C=O лакт.), 1655 (C=C).

б) Аналогично вышеописанному из 0.75 г (0.0035 моля) 1-этоксикарбонил-4,4,5-триметил-3,6-диоксицикло[3.1.0]гексан-2-она (**2**) получают 0.45 г (80%) соединения **9** с т. пл. 55-56°C (из гексана).

в) Аналогично вышеописанному из 0.6 г (0.0035 моля) 1-карбамоил-4,4,5-триметил-3,6-диоксицикло[3.1.0]гексан-2-она (**5**) получают 0.47 г (84%) соединения **9** с т. пл. 55-56°C (из гексана).

При определении температуры плавления смеси кристаллов **9**, полученных способами **а,б,в**, не наблюдается депрессии температуры плавления, что свидетельствует об их идентичности.

ԿՈՆԴԵՍԱՑՎԱԾ ԲՈՒՏԱՆՈՒԴԻԱՅԻՆ ԵՎ ՕՔՍԻԴԱՆԱՅԻՆ ՕՂԱԿՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԲԻՑԻԿԼԻԿ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՐՈՇ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՓՈՆԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Գ. Գ. ԹՈՔՄԱԶՅԱՆ, Լ. Վ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ և Լ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ

2-Ֆունկցիոնալ տեղակալված 3-մեթիլ-4,4-դիմեթիլ(պենտամեթիլեն)-2-բուտեն-4-օլիդների և 10%-անոց ջրածնի պերօքսիդի փոխազդեցությամբ միջֆազային կատալիզի պայմաններում սինթեզվել են կոնդենսացված օքսիրանային օղակ պարունակող բիցիկլիկ *γ*-բուտանոլիդներ: Ուսումնասիրվել է սինթեզված միացությունների վարքը խիտ և նոսր աղաթթվի ներկայությամբ տաքացնելիս:

SYNTHESIS AND SOME CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF BICYCLIC COMPOUNDS CONTAINING BUTANOLIDE AND OXIRANE RINGS

A. A. AVETISSYAN, G. G. TOKMAJYAN, L. V. KARAPETYAN and L. S. BALAYAN

Yerevan State University
1 A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: tokmajyang@yahoo.com

2-Functionalized 2-buten-4-olides are known to be reactivity compounds. They are convenient substrates for the preparation of butyrolactone biologically active derivatives on the base of reactions both to the double bond and functionally groups and by cleavage of the butenolide ring.

Epoxidation of 2-functionalized 2-buten-4-olides with an excess of hydrogen peroxide under phase-transfer catalysis (tetrabutylammonium hydroxide) gave bicyclic compounds in which the butyrolactone ring is fused to an oxirane ring. In case of 3-cyano-2-buten-4-olides epoxidation was accompanied by hydrolyzing cyano-group into carbamoyl. However, in case of 3-cyano-5,6-dihydro-2-pyrone epoxidation was proceeding with preservation of cyano-group.

Behaviour of epoxy lactones in the presense of concentrated and aqueous hydrochloric acid has been studied. Compounds **1**, **2**, **5** in the presense of aqueous hydrochloric acid transformed into the 2-carboxy-2,3-dihydroxy-3,4,4-trimethyl-4-butanolide (**8**). The formation of **8** occurs via the epoxy ring cleavage by HCl followed by hydrolysis. Compounds **1**, **2**, **5** in dioxane, in the presense of concentrated hydrochloric acid afforded 3-chloro-2-buten-4-olide (**9**). The formation of **9** probably occurs *via* the epoxy ring cleavage by HCl, followed by hydrolysis, decarboxylation and dehydration of the intermediate chlorohydrin.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Rosa M.O., Alonso D., Cardelac J., Font J. // Tetrahedron, 1998, v. 54, №27, p. 8143.
- [2] Solomon M. // J.Org.Chem., 1963, v. 28, №1, p. 250.
- [3] Curci R., DiFuria F. // Tetrahedron Lett., 1974, v. 15, №47, p. 4085.
- [4] Tyvorski V. I., Kukharev A. S., Kulinkovich O. G., De Kimpe N., Tehrani K. A. // Tetrahedron, 1998, v. 54, №9, p.1801.
- [5] Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г., Карапетян Л.В., Балаян Л.С. // Ученые записки ЕГУ, 2005, №1, с. 84.
- [6] Аветисян А.А., Каспарян Б.К., Джанджапанян А.Н., Дангян М.Т. // Арм. хим. ж., 1983, т. 36, №5, с. 341.