

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

Հայաստանի քիմիական հանդես **64, №1, 2011** Химический журнал Армении

УДК 547.294.314.07(088.8)

**НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ
КАРБОКСИЛАКТОНОВ**

**Т. В. КОЧИКЯН, М. А. САМВЕЛЯН, Э. В. АРУТЮНЯН,
В. С. АРУТЮНЯН и А. Э. КОЦИНЯН**

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: edgarhar2002@mail.ru

Поступило 27 IX 2010

Разработан способ получения 2-бром-3-(5-метил-5-замещенных-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)этилпропаноатов, на основе которых синтезированы новые гетерилсочлененные производные γ -лактонов.

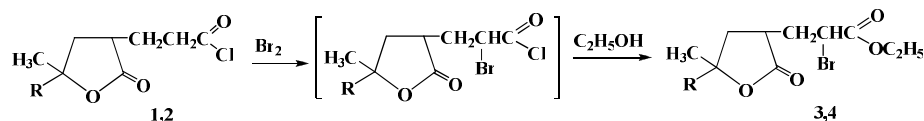
Библ. ссылок 18.

Многие природные соединения животного и растительного происхождения, содержащие γ -лактонное кольцо, обладают биологическими свойствами, в частности, верошпирон, пилокарпин, пилозинин, гитоксин, целанид применяются в медицинской практике в качестве диуретического препарата, сердечного гликозида при хронических заболеваниях сердца, для понижения внутриглазного давления и увеличения тонуса систем плоских тканей бронх и кишечника, соответственно [1].

Доступность сырьевой базы получения различных функционально замещенных производных γ -лактонов позволила расширить ассортимент лактонсодержащих гетероциклических соединений [2-6] и выявить среди них вещества, обладающие ценными физиологическими свойствами. Установлено, что синтетические аналоги проявляют гипотензивный эффект [7], противоопухолевую активность [8] и антибактериальное действие [9,10]. В качестве синтонов для некоторых соединений нами были применены карбоксилактоны, позволяющие синтезировать тиазолил-, триазолиллактоны и другие производные γ -лактонов [11-13].

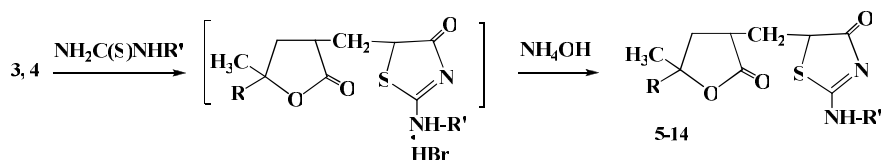
Настоящее исследование предпринято с целью дальнейшего изучения химического поведения производных карбоксилактонов, что позволило бы, с одной стороны, расширить препаративные возможности этих

соединений, а с другой, разработать способ получения новых гетерилсочлененных производных γ -лактонов и изучить их биологические свойства. Для решения поставленной задачи нами изучена реакция бромирования хлорангидридов 3-(5-метил-5-замещенных-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)пропаноилхлоридов.



Показано, что в результате бромирования и дальнейшего взаимодействия полученных хлорангидридов α -бромлактонокислот с абсолютным этанолом с высокими выходами получаются этил-2-бром-3-(5-метил-5-замещенные-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)пропионаты (**3,4**). Установлено, что бромирование целесообразно проводить в абсолютном четыреххлористом углероде при 60-65°C. Реакция протекает региоселективно, обеспечивая высокие выходы целевых продуктов.

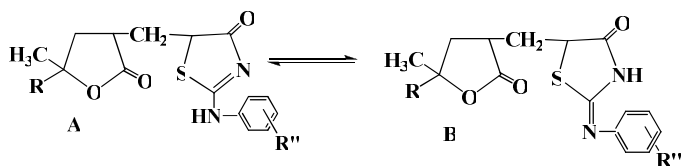
Галогенозамещенные γ -лактоны успешно применяются для получения соединений различных классов [14,15]. С целью создания новых гетерилсочлененных γ -лактонов, аналоги которых имеют природное происхождение [16,17], нами исследовано взаимодействие соединений **3,4** с тиомочевинной и замещенными арилтиомочевинами. Показано, что в результате замещения и дальнейшей гетероциклизации с хорошими выходами получают ранее не описанные в литературе гидробромиды 5-[(5-метил-5-замещенные-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил]-2-амино- или замещенных аминотиазол-4(5H)-онов, обработка которых водным аммиаком приводит к соответствующим свободным основаниям **5-14**.



5 R=H, R=H; 6 $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; 7 $\text{p-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$; 8 C_6H_5 ; 9 R=CH₃, R=H; 10 $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$;
 11 $\text{p-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$; 12 C_6H_5 ; 13 $\text{m-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; 14 $\text{m-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$

Реакцию целесообразно проводить в абсолютном ацетоне при взаимодействии эквимольных количеств исходных реагентов в течение 2 ч.

На основании анализа спектральных характеристик продуктов реакции установлено, что в растворе арилзамещенные производные находятся в равновесии с иминной формой, что не наблюдается в случае незамещенных производных – R'=H.



Следует отметить, что характер заместителя в ароматическом кольце влияет на соотношение таутомерных форм. По данным ЯМР ^1H , в случае электронодонорных заместителей соотношение A:B составляет 90:10, а при электроноакцепторных заместителях A:B – 60:40.

Синтезированные соединения охарактеризованы физико-химическими константами и аналитическими данными, а их структура доказана данными ИК и ЯМР ^1H спектров. Чистоту веществ контролировали методом ТСХ.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений **3-4** в тонком слое и **5-14** в суспензии вазелинового масла получали на приборе “Nicolet FTIR Nexus”. Спектры ЯМР ^1H растворов веществ в CDCl_3 получали на спектрометре «Varian Model Mercury-300» (300 МГц), внутренний стандарт – ТМС. Для ТСХ применяли пластины “Silufol UV-254”, этанол : бензол, 1:5. Проявление – парами йода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике “Boetius”. Синтез 3-(5-метил-5-замещенных-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)пропаноилхлоридов описан в [18].

Этил-2-бром-3-(5-метил-5-замещенные-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)пропионаты (3-4). К смеси 0.07 моля соответствующего 3-(5-метил-5-замещенного-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)пропаноилхлорида, 0.3 мл диметилформамида и 50 мл безводного четыреххлористого углерода при 60-65°C по каплям добавляют 0.07 моля брома, растворенного в 20 мл CCl_4 . После добавления брома кипятят в течение 2 ч при перемешивании и после охлаждения добавляют 20 мл абсолютного этанола. Смесь кипятят 2 ч и при давлении 14-20 мм рт.ст. удаляют растворитель. Остаток перегоняют в вакууме.

Этил-2-бром-3-(5-метил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)пропионат(3). Выход 90%, т.кип. 147°C 1 мм рт.ст, n_D^{20} 1,4740, d_4^{20} 1.1612, R_f 0.52. Найдено, %: С 43.20; Н 5.60; Br 28.80. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Br}$. Вычислено, %: С 43.01; Н 5.38; Br 28.68.

Этил-2-бром-3-(5,5-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)пропаноат(4). Выход 87%, т.кип. 150°C 1 мм рт.ст, n_D^{20} 1,4750, d_4^{20} 1.1519, R_f 0.50. Найдено, %: С 45.00; Н 5.90; Br 27.50. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{Br}$. Вычислено, %: С 45.05; Н 5.80; Br 27.30

ИК - спектры соединений **3-4**, см^{-1} : 1770 (C=O лактон); 1735 (C=O сл.эфир); 1125, 1280 (C-O-C); 680 (C-Br).

5-((5-Метил-5-замещенные-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-амино- или замещенные аминотиазол-4(5Н)-оны(5-14). Смесь 0.005 *моля* соответствующего этил 2-бром-3-(5-метил-5-замещенных-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)пропионата и 0.005 *моля* соответствующей тиомочевины в 5 *мл* абсолютного ацетона перемешивают 1 ч при комнатной температуре и 1 ч при слабом кипении растворителя. После отгонки ацетона остаток охлаждают, добавляют воду и подщелачивают водным аммиаком до pH 9-10. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат.

2-Амино-5-((5-метил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)тиазол-4(5Н)-он (5). Выход 77%, т.пл. 222-223°C (этанол), R_f 0.57 (этанол : бензол, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , (δ , м.д.: 1.25-1.40 (3H, м, CH_3); 1.50(0.6H, м); 1.85-2.30 (1.7H, м); 2.35-2.65 (1.3H, м); 2.70-3.10 (1.4 H, м, CH_2CHCH_2); 4.10-4.80 (2H, м, OCH, SCH); 8.45 (1H, м, NH_2); 8.70 (1H, м, NH_2). Найдено, %: C 47.50; H 5.30; N 12.35; S 14.00. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 47.37; H 5.26; N 12.28; S 14.03.

5-((5-Метил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-(п-толиламино)тиазол-4(5Н)-он (6). Выход 89%, т.пл. 196-197°C (этанол : вода, 3:2), R_f 0.48. Спектр ЯМР ^1H , (δ , м.д.: 1.26-1.38 (3H, м, CH_3CH); 1.82-2.30 (1.6H, м); 2.40-2.61 (1.3H, м) и 2.66-3.08 (2.1H, м, CH_2CHCH_2); 2.85 (3H, CH_3Ar); 4.09-4.99 (2H, м, OCH и SCH); 6.83-6.90 (1H, м); 7.01-7.08 (2H, м); 7.17 (0.4H, м) и 7.50-7.57 (1H, м, C_6H_4); 10.66 (0.4H, м) и 11.39 (0.6H, м, NH). Найдено, %: C 60.50; H 5.77; N 8.90; S 9.95. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 60.38; H 5.66; N 8.80; S 10.06.

2-(4-Этоксифениламино)-5-((5-метил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)тиазол-4(5Н)-он (7). Выход 97%, т.пл. 156-158°C (этанол : вода, 2:1), R_f 0.47. Спектр ЯМР ^1H , (δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 1.31-1.38 (6H, м, CH_3CH и CH_3CH_2); 1.85-2.27 (1.7H, м); 2.38-3.07 (3.3H, м, CH_2CHCH_2); 3.94-3.95 (2H, к, $\text{J}=6.9$, OCH $_2$); 4.01-4.98 (2H, м, OCH и SCH); 6.71-6.80 (2H, м); 6.90-6.97 (1H, м) и 7.51-7.59 (1H, м, C_6H_4); 10.61 и 10.97 (1H, м, NH). Найдено, %: C 58.70; H 5.80; N 8.15; S 9.00. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 58.62; H 5.75; N 8.04; S 9.19.

5-((5-Метил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-(фениламино)тиазол-4(5Н)-он (8). Выход 89%, т.пл. 177-178°C (этанол : вода, 1:1), R_f 0.51. Спектр ЯМР ^1H , (δ , м.д.: 1.24-1.38 (3H, м, CH_3); 1.51 (0.6H, м); 1.86- 2.29 (1.7H, м); 2.35-2.60 (1.3H, м) и 2.67-3.08 (1.4H, м, CH_2CHCH_2); 4.09-4.98 (2H, м, OCH и SCH); 6.92-7.16 (2.2H, м); 7.20-7.28 (2H, м) и 7.63-7.71 (0.8H, м, C_6H_5); 10.61 (0.5H, м) и 11.33 (0.5H, м, NH). Найдено, %: C 59.35; H 5.50; N 9.40; S 10.20. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 59.21; H 5.26; N 9.21; S 10.52.

2-Амино-5-((5,5-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)тиазол-4(5Н)-он (9). Выход 79%, т.пл. 226-228°C (этанол : вода, 1:1), R_f 0.60. Спектр ЯМР ^1H , (δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 1.32 (1.5H, с) и 1.33 (1.5 H, с, CH_3); 1.40 (1.5H,

с) и 1.41 (1.5H, с, CH₃); 1.74 (1H, т, J=12.0, CH₂); 1.92 (0.5H, ддд, J₁=14.4, J₂=8.8, J₃=7.5, CH₂); 2.19 (1H, дд, J₁=7.3, J₂=6.6, CH₂); 2.24 (1H, ддд, J₁=19.4, J₂=12.5, J₃=8.9, CH₂); 2.53 (0.5H, дт, J₁=14.4, J₂=5.5, CH₂); 2.92 (1H, м, CH₂CHCH₂); 4.13 (0.5H, т, J=7.1, SCH); 4.34 (0.5H, дд, J₁=7.3, J₂=5.5, SCH); 8.46 (1H, м, NH₂); 8.68 (1H, м, NH₂). Найдено, %: С 49.55; Н 5.90; N 11.80; S 13.05. C₁₀H₁₄N₂O₃S. Вычислено, %: С 49.59; Н 5.78; N 11.57; S 13.22.

5-((5,5-Диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-(п-толилами-но)тиазол-4(5H)-он (10). Выход 85%, т.пл. 155-157°C (этанол : вода, 1:1), R_f 0.47. Спектр ЯМР ¹H, (, м.д.: 1.30 (3H, с) и 1.40 (3H, с, 2CH₃); 1.83-2.20 (1.4H, м); 2.30-2.65 (1.6H, м); 2.45-3.00 (2H, м, CH₂CHCH₂); 2.35 (3H, с, CH₃Ar); 4.25 (1H, м, SCH); 6.75-6.85 (2H, м, C₆H₄); 7.00-7.15 (2H, м, C₆H₄); 10.75 (0.5H, м, NH); 11.50 (0.5H, м, NH). Найдено, %: С 61.53; Н 6.10; N 8.50; S 9.50. C₁₇H₂₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 61.44; Н 6.02; N 8.43; S 9.64.

5-((5,5-Диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-(4-этоксифенила-мино)тиазол-4(5H)-он (11). Выход 80%, т.пл. 154-155°C (этанол : вода, 1:1), R_f 0.46. Спектр ЯМР ¹H, (, м.д., Гц: 1.35-1.47 (9H, м, CH₃); 1.51 (0.6H, м); 1.73-2.06 (1.4H, м); 2.13-2.41 (1.4H, м) и 2.56 (0.6H, м, CH₂); 2.92-3.11 (1H, м, CHC(O)); 4.01 (2H, к, J=7.0, OCH₂); 4.18 (0.3H, м) и 4.37-4.43 (0.7H, м, SCH); 6.78-6.85 (2H, м); 6.92-6.99 (1H, м); 7.32 (0.3H, м) и 7.58-7.65 (0.7H, м, C₆H₄); 10.82 (0.5H, м) и 11.50 (0.5H, м, NH). Найдено, %: С 59.90; Н 6.50; N 8.00; S 8.50. C₁₈H₂₂N₂O₄S. Вычислено, %: С 59.69; Н 6.08; N 7.73; S 8.84.

5-((5,5-Диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-(фениламино)тиазол-4(5H)-он (12). Выход 90%, т.пл. 189-190°C (этанол : вода, 1:1). R_f 0.45. Спектр ЯМР ¹H, (, м.д.: 1.31 (3H, м) и 1.40 (3H, м, CH₃); 1.66-2.09 (1.0 H, м), 2.16-2.34 (2H, м), 2.52-2.70 (1H, м) и 2.84-3.03 (1H, м, CH₂CHCH₂); 4.09-4.43 (1H, м, SCH); 6.91-7.12 (2H, м); 7.20-7.28 (2H, м) и 7.62-7.71 (1H, м, C₆H₅); 10.71 (0.5H, м) и 11.46 (0.5H, м, NH). Найдено, %: С 60.50; Н 5.90; N 8.88; S 10.23. C₁₆H₁₈N₂O₃S. Вычислено, %: С 60.38; Н 5.66; N 8.80; S 10.63.

5-((5,5-Диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-(м-толилами-но)тиазол-4(5H)-он (13). Выход 78%, т.пл. 155°C (этанол), R_f 0.48. Спектр ЯМР ¹H, (, м.д.: 1.31 (3H, с) и 1.40 (3H, с, OCH₃); 1.66-2.08 (1.5H, м); 2.16-2.31 (2H, м) и 2.71 (0.5H, м, CH₂CHCH₂); 2.29 (3H, м, CH₃-Ar); 2.56 (0.5H, м) и 2.93 (0.5H, м, CH); 4.02-4.22 (0.5H, м,) и 4.34-4.42 (0.5H, м, SCH); 6.73-6.78 (1H, м); 6.84-6.90 (1H, м); 7.09-7.16 (1H, м) и 7.42-7.50 (1H, м, C₆H₄); 10.69 (0.5H, м) и 11.19 (0.5H, м, NH). Найдено, %: С 61.80; Н 6.10; N 8.60; S 9.15. C₁₇H₂₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 61.44; Н 6.02; N 8.43; S 9.64.

5-((5,5-Диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-(3-метоксифенила-мино)тиазол-4(5H)-он (14). Выход 70%, т.пл. 126-127°C (этанол : вода, 2:5), R_f 0.50. Спектр ЯМР ¹H, (, м.д.: 1.35 и 1.45 (6H, с, 2CH₃); 1.85-2.25 (1.5H,

м); 2.35-2.60 (1.5H, м); 2.50-3.10 (2H, м, CH₂CHCH₂); 3.85 (3H, с, CH₃O); 4.20 (1H, м, SCH); 6.90-7.20 (3H, м, C₆H₄); 8.00 (1H, м, C₆H₄); 10.70 (0.4H, м, NH); 11.70 (0.6H, м, NH). Найдено, %: C 58.70; H 5.85; N 8.20; S 9.00. C₁₇H₂₀N₂O₄S. Вычислено, %: C 58.62; H 5.75; N 8.04; S 9.19.

ИК-спектры, см⁻¹: 1770 (C=O лактон); 1675 (C=O цикл. амид); 1280 (C-O-C); 1528 (C=N); 1560 (C=N); 1610 (C=C аром.); 3080 (CH= аром.), 3130-3300 (NH).

ԿԱՐԲՈՔՍԻԼԱԿՏՈՆՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ ՍՏԱՅՎԱԾ ՆՈՐ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

**Տ. Վ. ՂՈՉԻԿՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Է. Վ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Վ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Ա. Է. ԿՈՏԻՆՅԱՆ**

Մշակված է 2-բրոմ-3-(5-մեթիլ-5-սուբստիտուցված-2-օքստետրահիդրոֆուրան-3-իլ) էթիլպրոպիոնատի ստացման մեթոդ, որի հիման վրա սինթեզվել են նոր հետերիկիանակցված γ-լակտոնների ածանցյալներ:

NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS ON THE BASIS OF CARBOXYLACTONES

**T. V. GHOSHIKYAN, M. A. SAMVELYAN, E. V. HARUTYUNYAN,
V. S. HARUTYUNYAN and A. E. KOTSINYAN**

Yerevan State University
1, A. Manoukian Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: edgarhar2002@mail.ru

A method for obtaining of 2-bromo-3-(5-methyl-5-substituted-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)ethyl-propionates has been elaborated on basis of which new heteryl-joint derivatives of γ-lactones have been synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машковский М.Д.* Медицина, М., 1986, т. 1, с. 218, 388, 391, 491.
- [2] *Ghochikyan T.V., Samvelyan M.A., Harutyunyan V.S., Avetisyan A.A.* // Transmediterranean Coll. On Heterocyclic Chemistry, Marakesha, 2004, p. 141.
- [3] *Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А.* // ЖОрХ, 2005, т. 41, с. 913.
- [4] *Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А.* // ХГС, 2006, т. 1, с. 123.
- [5] *Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А.* // ЖОрХ, 2008, т. 44, с. 859.
- [6] *Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А.* // ЖОрХ, 2008, т. 44, с. 1826.
- [7] *Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Ковалев Г.В., Бугаева Л.И., Антадзе М.Г.* // Арм.хим.ж., 1985, т. 38, №11, с. 688.

- [8] Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. // Хим.-фарм.ж., 2008, т. 42, с. 12.
- [9] Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. // Хим.-фарм.ж., 2009, т. 3, с. 22.
- [10] Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. // Хим.ж Армении., 2008, т. 61, ¹¹, с. 98.
- [11] Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. // ЖОрХ. 2002, т. 38, с. 411.
- [12] Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Аветисян А.А. // Хим. ж Армении, 2002, т. 55, ¹⁴, с. 72.
- [13] Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. // Хим. ж Армении, 2003, т. 56, ¹¹⁻², с. 57.
- [14] Richard A., Marcello de Moura C., Kenneth I. // J.Am.Chem. Soc., 1953, v. 75, p. 144.
- [15] Zebic V., Skaric V., Ruzic-Toros Z., Kojic-Prodic B. // Croat. Chem.Acta., 1986, v. 59, p. 491.
- [16] Avchibasi H., Anil H., Torpak M. // Fitochemistry, 1987, v. 26, p. 2852.
- [17] Itakava H., Morita H., Osawa K., Watanabe K., Itaka Y. // Chem.Pharm.Bull., 1987, v. 35, p. 2849.
- [18] Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Арутюнян Э.В., Аветисян А.А. // ЖОрХ, 2003, т. 39, с. 1211.