

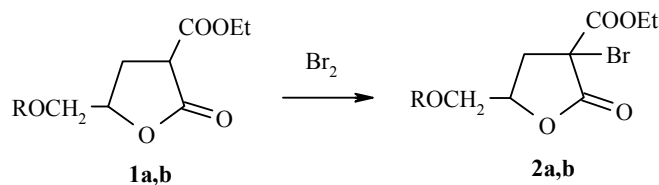
Т. В. Кочикян, М. А. Самвелян, В. С. Арутюнян, А. А. Аветисян

СИНТЕЗ НОВЫХ α -СПИРОГЕТЕРИЛСОЧЛЕНЕННЫХ
БУТАНОЛИДОВ

Бромированием 4-алкоксиметил-2-этоксикарбонилбутанолидов бромом в сухом четыреххлористом углероде с хорошими выходами получены 4-алкоксиметил-2-бром-2-этоксикарбонилбутанолиды. При взаимодействии последних с тиомочевинной и арилзамещенными тиомочевинами получены спирогетерилсочлененные лактоны нового поколения – 8-алкоксиметил-3-амино(или ариламино)-7-окса-4-тиа-2-азаспиро[4,4]-2-нонен-1,6-дионы.

Ключевые слова: бензимидазол, галогенолактоны, гетероциклы, спиролактоны.

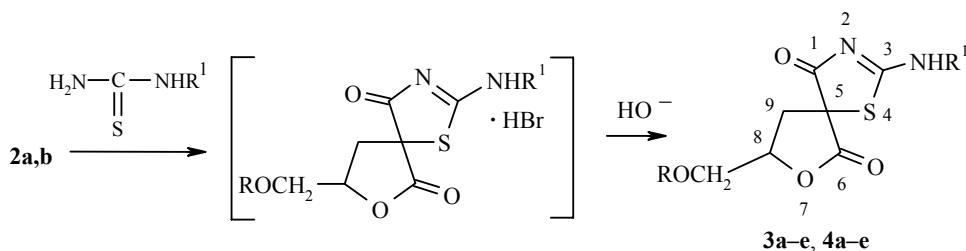
Галогензамещенные бутанолиды [1–3] являются хорошей сырьевой базой для синтеза соединений различного класса, представляющих определенный биологический интерес [4–7]. Продолжая наши исследования в ряду 4-алкоксиметилбутанолидов [3], мы осуществили бромирование 4-алкоксиметил-2-этоксикарбонилбутанолидов **1a,b** бромом в сухом CCl_4 при комнатной температуре с образованием с высокими выходами (88–89%) соответствующих 2-бромпроизводных **2a,b**.



1, 2 a R = Pr, b R = Bu

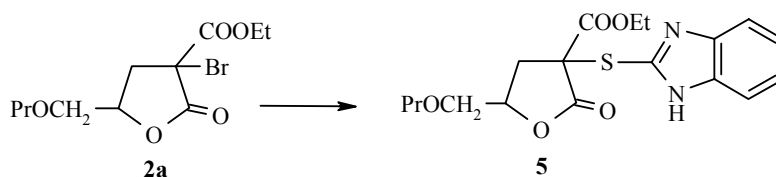
Такие соединения могут служить синтонами для синтеза разнообразных спиросочлененных бутанолидсодержащих гетероциклов, среди которых найдены биологически высокоактивные соединения [8, 9], а также природные соединения растительного происхождения [10, 11].

Действительно, при взаимодействии эквимольных количеств бромидов **2a,b** с тиокарбамидом или его моноарилзамещенными в сухом ацетоне в мягких условиях (1 ч – 20 °С, 1 ч – кипячение) с высокими выходами (76–95%) были получены не описанные в литературе спирогетерилсочлененные бутанолиды нового строения – 8-алкоксиметил-3-амино(или замещенные амино)-7-окса-4-тиа-2-азаспиро[4,4]-2-нонен-1,6-дионы.



3 a–e R = Pr, **a** R¹ = H, **b** R¹ = Ph, **c** R¹ = 4-MeC₆H₄, **d** R¹ = 3-MeOC₆H₄, **e** R¹ = 4-EtOC₆H₄;
4 a–e R = Bu, **a** R¹ = H, **b** R¹ = Ph, **c** R¹ = 4-MeC₆H₄, **d** R¹ = 2-MeC₆H₄, **e** R¹ = 4-EtOC₆H₄

Однако при взаимодействии бромида **2a** с 2-меркаптобензимидазолом был получен лишь сульфид **5** (выход 75%) без образования спиропродукта.



Синтезированные соединения охарактеризованы физико-химическими константами и аналитическими данными, а их структура доказана данными ИК и ЯМР ¹H спектров (табл. 1 и 2). Чистота контролировалась методом ТСХ.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений **3a–e**, **4a–e**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C	R _f	Выход, %
		C	H	N	S			
3a	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	46.65	5.30	11.00	12.50	182–184	0.39	76
		46.51	5.42	10.85	12.40			
3b	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	57.35	5.25	8.50	9.70	220–222	0.55	91
		57.48	5.39	8.38	9.58			
3c	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	58.45	5.60	8.20	9.30	236–238	0.57	95
		58.62	5.74	8.04	9.19			
3d	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	56.15	5.35	7.80	8.65	198–200	0.57	80
		56.04	5.49	7.69	8.79			
3e	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	57.00	5.65	7.50	8.60	145–147	0.54	80
		57.14	5.82	7.41	8.46			
4a	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	48.40	6.00	10.40	11.85	173–174	0.35	84
		48.53	5.88	10.29	11.76			
4b	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	58.75	5.60	8.15	9.35	214–215	0.64	82
		58.62	5.74	8.04	9.19			
4c	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	59.50	6.20	7.90	8.95	235–237	0.64	93
		59.66	6.08	7.73	8.83			
4d	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	59.55	5.95	7.85	8.75	159–160	0.48	85
		59.66	6.08	7.73	8.83			
4e	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₅ S	58.30	6.00	7.20	8.30	196–198	0.50	87
		58.16	6.12	7.14	8.16			

Спектры ЯМР ^1H соединений **3a–e**, **4a–e**

Соединения	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*							
	CH_3 , т	CH_2 , вне цикла	CH_2 , в цикле, д. д	CH_2O	OCH_2	CH в цикле	Ar-H	NH
3a	0.94 ($J=7.4$)	1.62 (д. д, $J=7.4, J=6.6$)	2.49 ($J=13.5, J=5.1$), 3.02 ($J=13.5, J=8.1$)	3.44 (д, $J=6.6, J=2.0$)	3.64 (д. д, $J=10.9, J=2.7$)	4.90 (д. д. д. д, $J=8.2, J=5.1,$ $J=3.4, J=2.7$)	–	9.33 (ш.)
3b	0.96 ($J=7.4$)	1.66 (секст., $J=7.1$)	2.57 ($J=13.6, J=4.4$), 3.08 ($J=13.6, J=8.2$)		3.36–3.70 (м)	4.96 (д. д. т. $J=8.2,$ $J=5.1, J=3.0$)	7.35 (м), 7.76 (м)	11.26 (уш.)
3c	0.96 ($J=7.4$)	1.65 (секст., $J=7.1$)	2.56 ($J=13.6, J=5.2$), 3.07 ($J=13.8, J=8.3$)		3.37–3.70 (м)	4.95 (д. д. т. $J=8.3,$ $J=5.2, J=3.0$)	7.05 (м), 7.62 (м)	11.19 (с)
3d**	0.97 ($J=7.4$)	1.66 (секст., $J=7.1$)	2.57 ($J=13.5, J=4.9$), 3.08 ($J=13.5, J=8.1$)		3.37–3.70 (м)	4.96 (м)	6.65 (м), 7.29 (м)	11.23 (уш.)
3e***	0.96 ($J=7.4$)	1.65 (уш., $J=7.1$)	2.55 ($J=13.6, J=5.1$), 3.07 ($J=13.6, J=8.2$)	3.47–3.70 (м)	4.95 (м)	6.84 (д, $J=9.0$), 7.64 (д, $J=9.0$)	11.14 (уш.)	–
4a	0.95 ($J=7.3$)	1.38 (м), 1.58 (м)	2.49 ($J=13.5, J=5.2$), 3.01 ($J=13.5, J=8.1$)	3.48 (т, $J=6.5$)	3.63 (д. д, $J=11.0,$ $J=2.7$)	4.89 (д. д. д. д, $J=8.2, J=5.2,$ $J=3.5, J=2.7$)	–	9.33 (уш.)
4b	0.95 ($J=7.4$)	1.28 (м), 1.50 (м)	2.37 ($J=13.5, J=5.0$), 3.09 ($J=13.5, J=8.1$)		3.46–3.71 (м)	4.87 (м)	7.10 (м), 7.76 (м)	11.26 (уш.)
4c	0.96 ($J=7.3$)	1.23–1.65 (м)	2.55 ($J=13.5, J=5.2$), 3.06 ($J=13.5, J=8.2$)		3.39–3.69 (м)	4.95 (д. д. т. $J=8.2,$ $J=5.2, J=3.0$)	7.13 (д, $J=8.4$), 7.62 (д, $J=8.4$)	11.17 (уш.)
4d	0.78 ($J=7.3$)	1.17 (м), 1.31 (м) 1.34–1.43 (м)	2.43 ($J=13.8, J=4.1$), 3.15 ($J=13.8, J=8.5$)	3.38 (т, $J=6.3$)	3.59 (д. д, $J=11.0, J=2.5$)	4.88 (д. д. д. д, $J=8.5,$ $J=4.1, J=3.0, J=2.5$)	7.01 (д, $J=7.5$), 7.06–7.22 (м)	11.94 (шир.)
4e***	0.96 ($J=7.4$)	1.23–1.66 (м)	2.55 ($J=13.6, J=5.3$), 3.05 ($J=13.6, J=8.1$)		3.42–3.69 (м)	4.86–4.98 (м)	6.84 (д, $J=9.0$), 7.64 (д, $J=9.0$)	11.14 (уш.)

* Соединения **3c**, **4c** и **4d**, δ , м. д.: 2.34 (с, Ar-CH_3), 2.35 (с, Ar-CH_3), 2.26 (с, Ar-CH_3) соответственно.

** δ , м. д.: 3.81 (с, OCH_3).

*** Соединения **3e** и **4e**, δ , м. д. (J , Гц): 4.02 (к, $J=7.0$, OCH_2CH_3), 1.40 (т, $J=7.0$, OCH_2CH_3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе Nicolet FTIR Nexus в тонком слое (соединения **2a,b**) и в суспензии вазелинового масла (соединения **3, 4**). Спектры ЯМР ^1H получали на спектрометре Varian Model Mercury-300 (300 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Для ТСХ применяли пластины Silufol UV-254, этанол–бензол, 1:5. Проявление парама иода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике марки Voetius. Исходные 2-этоксикарбонил-4-алкоксиметилбутанолиды получали по [12].

2-Бром-4-пропоксиметил-2-этоксикарбонилбутанолид (2a). К смеси 23 г (100 ммоль) бутанолида **1a** и 70 мл сухого четыреххлористого углерода по каплям добавляли раствор 16 г (0.1 моль) брома в 30 мл CCl_4 . Скорость добавления брома регулируют по мере обесцвечивания раствора. Перемешивают 15 мин на холоду, удаляют бромистый водород, в вакууме водоструйного насоса отгоняют растворитель и остаток перегоняют. Выход 27.2 г (88%), т. кип. 134–135 °С (1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4760, d_4^{20} 1.3676. R_f 0.71. Найдено, %: С 42.85; Н 5.35; Вг 25.95. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BrO}_5$. Вычислено, %: С 42.72; Н 5.50; Вг 25.89.

2-Бром-4-бутоксиметил-2-этоксикарбонилбутанолид (2b) получают аналогично из 18.3 г (75 ммоль) бутанолида **1b** и 12 г (75 ммоль) брома в 25 мл сухого CCl_4 . Выход 21.6 г (89%), т. кип. 138–139 °С (1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4720, d_4^{20} 1.3231. R_f 0.70. Найдено, %: С 44.45; Н 5.95; Вг 24.90. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrO}_5$. Вычислено, %: С 44.58; Н 5.75; Вг 24.77.

В ИК спектрах соединений **2a,b** присутствуют полосы поглощения, ν , cm^{-1} : 1780 (C=O лактон); 1725 (C=O сл. эфир); 1125, 1170, 1275 (C–O–C); 945 (C–Br).

Гидробромид 8-бутоксиметил-3-фениламино-7-окса-4-тиа-2-азаспиро[4,4]-2-нонен-1,6-диона (4b·HBr). Смесь 2.4 г (7.5 ммоль) 2-бромбутанолида **2b** и 0.6 г (7.5 ммоль) тиомочевины в 5 мл абсолютного ацетона перемешивают 1 ч при комнатной температуре и 1 ч при слабом кипении растворителя. Охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром и высушивают. Выход 3.1 г (97%). Т. пл. 169–171 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1783 (C=O лактон); 1697 (C=O амид); 1125, 1170 (C–O–C); 1610 (C=C ар.); 1528 (C=N); 3080 (CH= ар.); 3130, 3300 (NH, NH_2). Найдено, %: С 47.45; Н 5.00; Вг 18.75; N 6.70; S 7.35. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 47.55; Н 4.90; Вг 18.65; N 6.53; S 7.46.

8-Бутоксиметил-3-фениламино-7-окса-4-тиа-2-азаспиро[4,4]-2-нонен-1,6-дион (4b). А. Получают аналогично предыдущему и в тех же количествах, с той лишь разницей, что после отделения ацетона остаток растворяют в воде и подщелачивают водным аммиаком до pH 9–10. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 2.1 г (82%). Т. пл. 214–215 °С. R_f 0.64. Найдено, %: С 58.75; Н 5.60; N 8.15; S 9.35. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 58.62; Н 5.74; N 8.04; S 9.19.

Б. Раствор 2.1 г (5 ммоль) гидробромид **4b** в 50 мл воды и при перемешивании подщелачивают водным аммиаком до pH 9–10, выпавшие через 2 ч кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и высушивают. Выход количественный, т. пл. 214–215 °С. R_f 0.64. Полученные соединения по способу А, Б идентичны и не дают депрессии температур плавления.

Соединения 3a,c-e и 4a,c-e получают аналогично по способу А (табл. 1 и 2). В их ИК спектрах присутствуют полосы поглощения: ν , cm^{-1} : 1783 (C=O лактон); 1697 (C=O амид); 1125, 1170 (C–O–C); 1610 (C=C ар.); 1528 (C=N); 3080 (CH= ар.); 3130, 3300 (NH, NH_2).

2-(2'-Бензимидазолилтио)-4-пропоксиметил-2-этоксикарбонилбутанолид (5). Смесь 1.6 г (5 ммоль) бромида **2a** и 0.8 г (5 ммоль) 2-меркаптобензимидазола в 5 мл абсолютного ацетона перемешивают 1 ч при комнатной температуре и 1 ч при слабом кипении растворителя. Охлаждают, добавляют воду и подщелачивают водным аммиаком до pH 9–10. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают и высушивают. Выход 1.4 г (75%). Т. пл. 96–97 °С. R_f 0.62. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1770 (C=O лактон); 1730 (C=O сл. эфир.); 1125, 1170, 1230 (C–O–C); 1528 (C=N); 1610 (C=C ар.); 1528 (C=N); 3080 (CH= ар.); 3130–3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , cm^{-1} : 0.95 (3H, т, $J = 7.4$, $\gamma\text{-CH}_3$); 1.40 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.58 (2H, д, д, $J = 7.4$, $J = 6.5$, $\beta\text{-CH}_2$); 2.45 и 3.10 (2H, д, д, $J = 13.9$, $J = 2.0$, CH_2 в цикле); 3.43 (2H, д, $J = 6.5$, CH_2O); 3.80 (2H, д, $J = 10.9$, $J = 6.5$, OCH_2); 4.25 (2H, д, д, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.80 (1H, м, 5-CH); 7.10 (2H, м, C_6H_4); 7.43 (2H, м, C_6H_4); 12.45 (1H, с, NH). Найдено, %: С 57.24; Н 6.00; N 7.55; S 8.55. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 57.14; Н 5.82; N 7.41; S 8.47.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Richard, C. Marcello de Moura, L. Kenneth, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1044 (1953).
2. V. Zebic, V. Skaric, Z. Ruzic-Toros, B. Kojic-Prodic, *Croat. Chem. Acta*, **59**, 491 (1986).
3. В. С. Арутюнян, Т. В. Кочикян, З. Ю. Налбандян, М. А. Самвелян, А. А. Аветисян, *ЖОрХ*, **37**, 119 (2001).
4. D. F. Dickel, G. De Stevans, US Pat. 3528223; *Chem. Abstr.*, **74**, 22694 (1971).
5. D. F. Dickel, G. De Stevans, US Pat. 3686211; *Chem. Abstr.*, **77**, 151925 (1972).
6. В. С. Арутюнян, Т. В. Кочикян, Г. В. Ковалев, Л. И. Бугаева, М. Г. Антадзе, *Арм. хим. журн.*, **38**, 688 (1985).
7. В. С. Арутюнян, Т. В. Кочикян, А. А. Аветисян, И. Г. Корпакова, Пат. Армении 1114, *Офиц. бюл. промышленной собственности*, **1** (2002).
8. И. М. Гелла, Л. Ю. Серниенко, А. Н. Черевко, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, 29 (1990).
9. H. Ferai, M. Craire, A. Rondot, A. Aumelas, G. Aizou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 3045 (1990).
10. H. Avchibasi, H. Anil, M. Toprak, *Phytochemistry*, **26**, 2852 (1987).
11. H. Itakava, H. Morita, K. Osawa, K. Watanabe, Y. Itaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2849 (1987).
12. В. С. Арутюнян, Т. В. Кочикян, Н. С. Егиазарян, А. А. Аветисян, *Арм. хим. журн.*, **47**, 91 (1994).

Ереванский государственный университет,
кафедра органической химии,
Ереван 375049, Республика Армения
e-mail: gold@ysu.am

Поступило в редакцию 16.03.2004