

**Т. В. Кочикян, Э. В. Арутюнян, В. С. Арутюнян,
А. А. Аветисян**

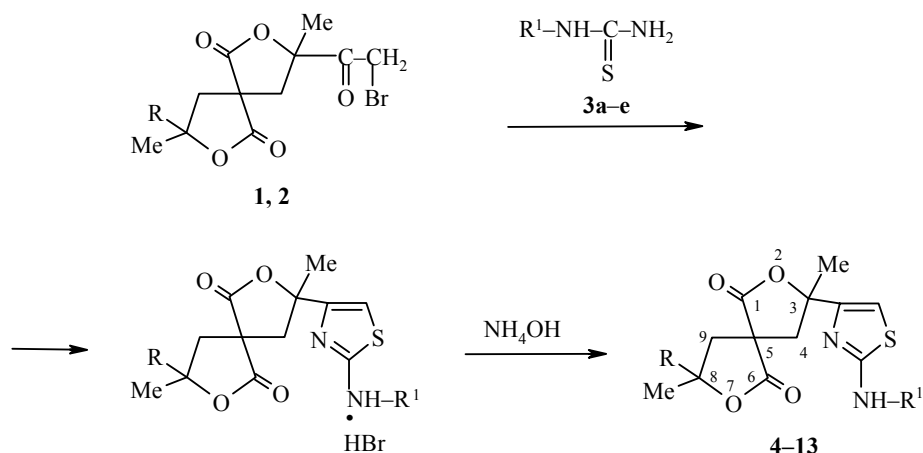
**СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ 8-ЗАМЕЩЕННЫХ
3-БРОМАЦЕТИЛ-3,8-ДИМЕТИЛ-2,7-ДИОКСАСПИРО-
[4,4]НОНАН-1,6-ДИОНОВ**

При взаимодействии 8-замещенных 3-бромацетил-3,8-диметил-2,7-диоксаспиро[4,4]-нонан-1,6-дионов с тиомочевинной и замещенными тиомочевинами в условиях реакции Ганча получены новые гетероциклы 3-[2'-амино(ариламино)тиазолил-4]-3,8-диметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионы. При взаимодействии указанных выше бромацетилспиродилактонов с 5-арил-3-меркапто-1,2,4-триазолами с высокими выходами получены 8-замещенные 3-(арил-3,8-диметил-1',2',4'-триазолил-3')тиоацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионы.

Ключевые слова: аминотиазолы, бромацетиллактоны, спиродинбутанолиды, триазолы.

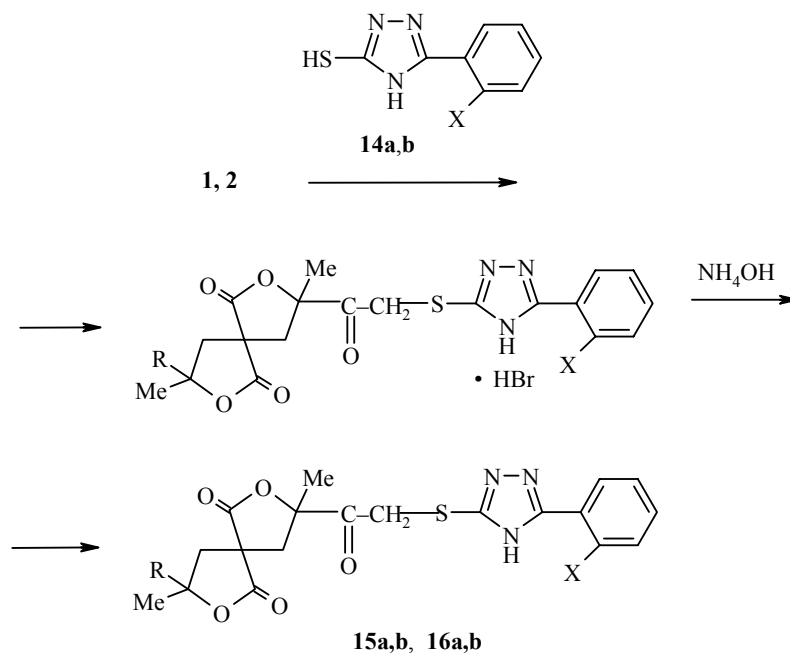
В последние годы бурно развивается химия гетероциклов, содержащих бутанолидный фрагмент, что объясняется широким спектром биологического действия соединений этого класса. В частности тиазолил-, бензимидазолил- и триазолилпроизводные 4-бутанолидов проявляют противовоспалительную, противоопухолевую, сердечно-сосудистую активность и мышечно-расслабляющее действие [1]. Особенно интересны гетероциклические соединения, которые содержат спиросочлененный бутанолидный фрагмент и являются структурным звеном различных природных веществ [2–4], поскольку отдельные представители этого класса применяются в медицине при отеках, асцитях, нефротическом синдроме [5, 6]. Из изложенного выше следует, что исследования в области спиросочлененных гетероциклических бутанолидов актуальны.

Ранее [7] нами сообщалось о способе получения 8-замещенных 3-бромацетил-3,8-диметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионов **1**, **2**, содержащих активную бромацетильную группу, что позволяет перейти к различным гетероциклическим соединениям оригинальной структуры. С этой целью нами исследовано взаимодействие соединений **1**, **2** с тиомочевинной и арилтиомочевинами в условиях реакции Ганча. Показано, что бромацетилспироллактоны **1**, **2** легко реагируют с тиомочевинами с образованием гидробромидов 8-замещенных 3-[2'-амино(или ариламино)тиазолил-4']-3,8-диметил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионов, обработка которых водным аммиаком приводит к соответствующим свободным основаниям с количественным выходом. Реакцию проводили в среде абсолютного ацетона в течение 30 мин.



1, 4, 6, 8, 10, 11 R = H; **2, 5, 7, 9, 12, 13** R = Me; **3a, 4, 5** R^1 = H;
3b, 6, 7 R^1 = Ph; **3c, 8, 9** R^1 = 2-ClC₆H₄; **3d, 10, 13** R^1 = 2-MeC₆H₄;
3e, 11, 12 R^1 = 4-MeC₆H₄

С целью расширения области применения спиролактонов **1, 2**, а также получения гетероциклических соединений нового строения нами изучено взаимодействие исходных бромацетиллактонов **1** и **2** с 5-арил-3-меркапто-1,2,4-триазолами **14a,b**, протекающее с образованием продуктов сочетания – 3,8-диметил-8-R-3-(арил-1',2',4'-триазолил-3')тиоацетил-2,7-диокса-спиро[4,4]-нонан-1,6-дионов **15a,b**, **16a,b** с высокими выходами – 92–98%.



15 a, b R = H; **16** R = Me; **15, 16 a** X = Cl, **b** X = Br

Строение соединений **15**, **16** доказано встречным синтезом, взаимодействием исходных бромацетилспиробутанолидов с натриевыми солями соответствующих триазолов.

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

Т а б л и ц а 1

Свойства соединений 4–13, 15a,b, 16a,b

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл., °C	R_f	Вы- ход, %*
		C	H	N	S	Cl			
4	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>51.16</u>	<u>5.08</u>	<u>10.00</u>	<u>11.12</u>	–	147–148	0.37	92
		51.06	4.96	9.92	11.34				
5	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>52.60</u>	<u>4.54</u>	<u>9.22</u>	<u>10.63</u>	–	242–244	0.38	
		52.70	4.44	9.46	10.81				
6	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>60.30</u>	<u>5.13</u>	<u>7.64</u>	<u>8.72</u>	–	166–168	0.42	
		60.34	5.03	7.82	8.94				
7	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>61.35</u>	<u>5.28</u>	<u>7.28</u>	<u>8.41</u>	–	156–158	0.52	
		61.29	5.38	7.53	8.60				
8	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>55.20</u>	<u>4.50</u>	<u>7.00</u>	<u>7.96</u>	<u>8.87</u>	153–155	0.69	95
		55.03	4.33	7.13	8.15	9.04			
9	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>56.19</u>	<u>4.78</u>	<u>6.75</u>	<u>7.68</u>	<u>8.62</u>	141–142.5	0.66	96
		56.09	4.67	6.89	7.87	8.73			
10	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>61.39</u>	<u>5.50</u>	<u>7.38</u>	<u>8.42</u>	–	146–147.5	0.56	
		61.29	5.38	7.52	8.60				
11	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>61.35</u>	<u>5.45</u>	<u>7.35</u>	<u>8.42</u>	–	209–210	0.46	
		61.29	5.38	7.52	8.60				
12	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>62.30</u>	<u>5.78</u>	<u>7.32</u>	<u>8.00</u>	–	165–167	0.56	
		62.18	5.70	7.25	8.29				
13	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>62.28</u>	<u>5.82</u>	<u>7.00</u>	<u>8.06</u>	–	163–164.5	0.51	
		62.18	5.70	7.25	8.29				
15a	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$	<u>52.51</u>	<u>4.27</u>	<u>9.80</u>	<u>7.15</u>	<u>8.25</u>	213–215	0.55	92
		52.35	4.13	9.80	7.15	8.25			
15b	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$	<u>47.38</u>	<u>3.63</u>	<u>8.85</u>	<u>6.80</u>	–	201–203	0.51	98
		47.50	3.75	8.85	6.80				
16a	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$	<u>53.50</u>	<u>4.65</u>	<u>9.05</u>	<u>7.00</u>	<u>7.68</u>	214–215.5	0.54	93
		53.39	4.50	9.05	7.00	7.68			
16b	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$	<u>48.71</u>	<u>4.05</u>	<u>8.65</u>	<u>6.35</u>	–	207–209	0.50	96
		48.58	4.05	8.65	6.35				

* Выход соединений **5–7** и **10–13** количественный.

Спектры ЯМР ^1H соединений 4–13 и 15, 16

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)								
	8-CH ₃	3-CH ₃ , с	Ar-CH ₃ , с	CH _{тиаз.} , с	4- и 9-CH ₂	NH	H-8	H _{Ar}	S-CH ₂
4	1.60 (д, $J = 6.3$)	1.86	–	6.68	2.60 д и 3.18 д ($J = 14.3$); 2.67 (д. д, $J = 13.6$, $J = 7.7$); 2.75 (д, $J = 13.5$)	11.36 с	4.88 м	–	–
5	1.49 (с) и 1.62 (с)	1.75	–	6.55	2.24 д и 2.85 д ($J = 13.3$); 2.41 д и 3.33 д ($J = 13.5$)	4.97 с	–	–	–
6	1.56 (д, $J = 6.3$)	1.81	–	6.65	2.43 д и 3.29 д ($J = 13.5$); 2.62 (д. д, $J = 13.1$, $J = 7.9$); 2.53 (д. д, $J = 13.1$, $J = 6.6$)	7.15 ш	4.69 (д. кв, $J = 8.0$, $J = 6.3$)	7.08 м и 7.25 м	–
7	1.50 (с) и 1.63 (с)	1.80	–	6.65	2.27 д и 2.87 д ($J = 13.3$); 2.45 д и 3.40 д ($J = 13.5$)	7.65 ш	–	7.09 м и 7.36 м	–
8	1.50 (д, $J = 6.3$)	1.78	–	6.71	2.40 (д, $J = 13.3$); 2.70 (д. д, $J = 13.1$, $J = 6.7$); 2.57, 3.16 д, ($J = 13.5$)	9.38 с	4.72 м	6.95 (т. д, $J = 7.7$, $J = 1.5$); 7.25 (т. д, $J = 7.9$, $J = 1.5$); 7.34 (д. д, $J = 7.9$, $J = 1.5$); 8.36 (д. д, $J = 8.2$, $J = 1.5$)	–

9	1.49 (с) и 1.58 (с)	1.77	–	6.71	2.44 д и 3.29 д ($J = 13.5$); 2.56 д и 2.76 д ($J = 13.4$)	9.38 с	–	6.95 (т. д, $J = 7.6$, $J = 1.7$); 7.25 (д. д. д, $J = 8.6$, $J = 7.2$, $J = 1.6$); 7.34 (д. д, $J = 7.8$, $J = 1.6$); 8.36 (д. д, $J = 8.3$, $J = 1.6$)	–
10	1.60 (д, $J = 6.4$)	1.79	2.35 с	6.58	2.23 д и 2.81 д ($J = 13.3$); 2.39 д и 3.15 д ($J = 13.5$)	7.57 с	4.68 (д. кв, $J = 7.9$, $J = 6.3$)	7.13–7.28 м	–
11	1.56 (д, $J = 6.2$)	1.80	2.34 с	6.61	2.42 д и 3.28 д ($J = 13.6$); 2.61 (д. д, $J = 13.1$, $J = 7.7$); 2.53 (д. д, $J = 13.1$, $J = 6.7$)	7.07 ш	4.68 (д. кв, $J = 7.9$, $J = 6.3$)	7.16 д и 7.23 д ($J = 8.7$)	–
12	1.49 (с) и 1.63 (с)	1.79	2.34 с	6.60	2.27 д и 2.87 д ($J = 13.3$); 2.44 д и 3.39 д ($J = 13.5$)	7.11 ш	–	7.16 д и 7.23 д ($J = 8.5$)	–
13	1.50 и 1.63 (с)	1.79	2.33 с	6.61	2.26 д и 2.87 д ($J = 13.4$); 2.44 д и 3.39 д ($J = 13.5$)	6.92 ш	–	7.09 (т, $J = 7.3$); 7.25 (т, $J = 7.6$); 7.62 (д, $J = 8.2$)	–
15a	1.56 (д, $J = 6.3$)	1.81	–	–	2.48 д и 3.29 д ($J = 13.5$); 2.53 д и 2.62 д ($J = 13.1$)	13.95 с	4.69 (д. кв, $J = 8.0$, $J = 6.3$)	7.27–7.55 (3Н, м); 7.85 (1Н, м)	4.35 д и 4.65 д ($J = 18.0$)
15b	1.51 (д, $J = 6.3$)	1.83	–	–	2.44 д и 3.31 д ($J = 13.5$); 2.56 д и 2.63 д ($J = 13.1$)	14.01 с	4.70 (д. кв, $J = 8.0$, $J = 6.3$)	7.29–7.59 (3Н, м); 7.86 (1Н, м)	4.37 д и 4.68 д ($J = 18.0$)
16a	1.47 (с), 1.56 (с)	1.63	–	–	2.27 д и 3.23 д ($J = 13.8$); 2.45 д и 2.68 д ($J = 13.5$)	14.03 с	–	7.30–7.53 (3Н, м); 7.83 (1Н, м)	4.38 д и 4.70 д ($J = 18.0$)
16b	1.49 (с), 1.59 (с)	1.65	–	–	2.25 д и 3.20 д ($J = 13.8$); 2.31 д и 2.55 д ($J = 13.5$)	14.13 с	–	7.33–7.57 (3Н, м); 7.85 (1Н, м)	4.28 д и 4.60 д ($J = 18.0$)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры суспензий соединений **4–16** в вазелиновом масле получали на приборе Nicolet FTIR NEXUS или UR-20. 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, элюент спирт–бензол, 1:1. Проявление парами иода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике марки Voetius.

Исходные бромацетилпроизводные **1** и **2** синтезированы по [7], а замещенные тиомочевинны **3b–e** – по [8].

Гидробромид 3,8-диметил-3-(2'-*n*-толиламиногеттиазолил-4')-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диола (11•HBr). Смесь 3.2 г (0.01 моль) 3-бромацетилпроизводного **1** и 1.7 г (0.01 моль) *n*-толилтиомочевинны (**3e**) в 15 мл абсолютного ацетона перемешивают 15 мин при комнатной температуре и 30 мин при слабом кипении растворителя, после чего отгоняют ацетон. К охлажденному остатку добавляют 50 мл абсолютного диэтилового эфира, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром и сушат. Выход 4.4 г (97%). Т. пл. 164–166 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1760, 1770 (C=O лактон); 1190, 1230 (C–O–C); 1610 (C=C ар.); 1720 (C=O кетон); 1580 (C=N); 3050 (=CH); 2700 (=N⁺); 3200–3400 (NH₂). Найдено, %: C 50.50; H 4.45; Br 17.42; N 6.05; S 7.00. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 50.33; H 4.64; Br 17.66 N 6.18; S 7.06.

3,8-Диметил-3-(2'-*n*-толиламиногеттиазолил-4')-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диол (11). 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 основания **11** отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 3.5 г (95%). Т. пл. 209–210 °С. R_f 0.46. Найдено, %: C 61.40; H 5.45; N 7.65; S 8.75. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 61.29; H 5.38; N 7.53; S 8.60.

Б. При перемешивании подщелачивают 2.7 г (0.006 моль) полученного выше гидробромид **11•HBr** в 50 мл воды водным аммиаком до pH 9–10. Оставляют на 2 ч, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Выход количественный, т. пл. 209–210 °С. R_f 0.46.

Полученные по обоим способам соединения идентичны и не дают депрессии температур плавлений.

Аналогично способу А получены остальные соединения **4–10**, **12**, **13**, данные которых приведены в табл. 1 и 2.

ИК спектры соединений **4–13**, ν , cm^{-1} : 1760, 1770 (C=O лактон); 1190, 1230 (C–O–C); 1610 (C=C ар.); 1580 (C=N); 3050 (=CH); 3200–3400 (NH₂). Данные спектров ЯМР ^1H соединений **4–13** приведены в табл. 2.

8-R-3,8-Диметил-3-(арил-1',2',4'-триазолил-3')геттоацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионы (15a,b, 16a,b). А. Смесь 0.1 моль соединений **1** или **2** и 0.1 моль 3-меркапто-5-арил-1,2,4-триазола **14** в 15 мл абсолютного ацетона перемешивают 15 мин без нагревания и 30 мин на водяной бане при слабом кипении смеси, отгоняют ацетон, к охлажденному остатку добавляют воду и подщелачивают водным аммиаком до pH 9–10. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из водного спирта (табл. 1).

Б. К алкоголяту натрия, полученного из 0.23 г (0.01 моль) металлического Na и 20 мл абс. EtOH при перемешивании добавляют 0.01 моль соответствующего соединения **14** и через 30 мин 0.01 моль 3-бромацетилзамещенного **1** или **2**. Перемешивание продолжают 30 мин при кипении этанола, отгоняют растворитель, охлаждают и добавляют воду. Отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции, сушат и перекристаллизовывают.

Полученные по способам А и Б соединения идентичны и не дают депрессии температур плавлений.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1760, 1770 (C=O лактон); 1190, 1230 (C–O–C); 1610 (C=C, ар.); 1580 (C=N); 1720 (C=O кетон); 3050 (=CH ар.); 3200–3400 (NH). Данные спектров ЯМР ^1H соединений **15**, **16** приведены в табл. 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. С. Арутюнян, Дис. докт. хим. наук, Ереван, 1985.
2. Н. Avchibasi, Н. Anil, М. Toprak, *Phytochemistry*, **26**, 2852 (1987).
3. Н. Itakava, Н. Morita, К. Osawa, К. Watanabo, Y. Itaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2849 (1987).
4. М. Yamazaki, Е. Okuyama, Y. Macbagashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1611 (1988).
5. И. М. Гелла, Л. Ю. Сернинко, А. Н. Черевко, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 12, 29 (1990).
6. Н. Ferai, М. Craire, А. Rondot, А. Aumelas, G. Auzou, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans*, Pt. 1, 3045 (1990); *РЖХим.*, 14Е97 (1991).
7. Т. В. Кочикян, Э. В. Арутюнян, В. С. Арутюнян, А. А. Аветисян, *Хим. журн. Армении* **56**, № 4, 51 (2003).
8. В. С. Арутюнян, Т. В. Кочикян, Т. В. Глотова, М. Г. Залинян, Н. М. Морлян, Межвуз. сб. *Химия и хим. технология*, Ереван, № 2, 138 (1983).

*Ереванский государственный университет,
химический факультет,
Ереван 375025, Республика Армения
e-mail: edgarhar2002@mail.ru
e-mail: edgarhar@web.am*

Поступило в редакцию 21.07.2003