

Химия

УДК 547.294.314.07(088.8)

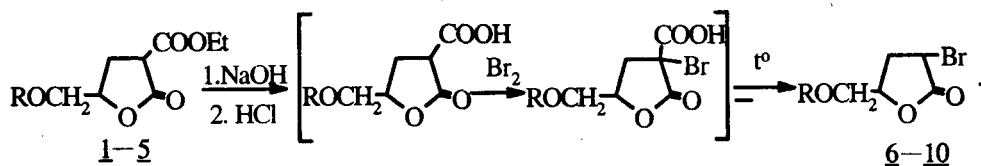
М. А. САМВЕЛЯН

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ  
 2-БРОМ-4-АЛКОКСИМЕТИЛБУТАНОЛИДОВ

Разработан удобный метод синтеза 2-бром-4-алкоксиметилбутанолидов. Показано, что взаимодействие последних с роданидом калия приводит к 2-роданопроизводным  $\gamma$ -лактонов.

Интерес к функционально замещенным  $\gamma$ -лактонам обусловлен тем, что лактонное кольцо входит в состав многих биологически активных природных соединений [1,2], а их синтетические аналоги обладают широким спектром биологического действия. В частности лактонсодержащие ацилтиомочевины, амиды карбоксилактонов, триазолиллактоны проявляют противовоспалительную [3], противоопухолевую [4], гипотензивную [5] активность соответственно. Очевидно, что исследования в этой области актуальны и целесообразны.

Ранее нами было показано [6–8], что для получения новых производных  $\gamma$ -лактонов хорошими исходными являются 2-этоксикарбонил-4-замещенные бутанолиды (1–5). Продолжая исследования химического поведения последних, а также с целью расширения арсенала замещенных  $\gamma$ -лактонов нами разработан способ получения 2-бром-4-алкоксиметилбутанолидов (6–10).



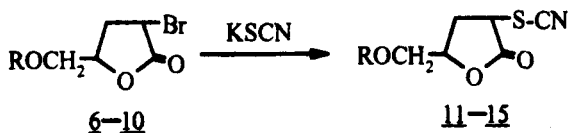
R = iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (1, 6); C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (2, 7); iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (3, 8); C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (4, 9); C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (5, 10).

Исследования показали, что при бромировании 1–5 и щелочном гидролизе продукта реакции образуется неразделимая смесь. Вероятнее всего, последняя, кроме основного вещества, содержит также продукты его гидролиза и дегидробромирования, что косвенно подтверждается данными ИК-спектров,

где обнаружены характерные полосы поглощения ОН-группы ( $3400\text{ см}^{-1}$ ) и связи С=С в лактонном кольце ( $1560\text{--}1565\text{ см}^{-1}$ ). По этой причине для получения целевых бромлактонов нами выбран следующий путь. Суть предлагаемого способа заключается в том, что бутанолиды 1–5 подвергаются щелочному гидролизу и без предварительной очистки бромруются.

Разработаны оптимальные условия процесса, обеспечивающие высокие выходы (70–80%) целевых 2-бром-4-алкоксиметилбутанолидов. Показано, что гидролиз 1–5 целесообразно проводить 50%-ым водным раствором едкого натра в течение двух часов, а бромирование – эквимолярным количеством брома при комнатной температуре в среде абсолютного четыреххлористого углерода.

С целью получения новых производных  $\gamma$ -лактонов изучено взаимодействие полученных бромлактонов 6–10 с роданидом калия.



R = *izo*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, (6, 11); C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, (7, 12); *izo*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, (8, 13); C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, (9, 14); C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, (10, 15).

В результате получают 2-родано-4-алкоксиметилбутанолиды (11–15). Установлено, что высокие выходы (65–75%) обеспечиваются проведением реакции при мольном соотношении бромлактон: роданид калия = 1:1,3 в среде абсолютного этанола в течение четырех часов.

**Экспериментальная часть.** ИК-спектры соединений 6–15 (в тонком слое) получали на приборе Nicolet FTIR Nexus. ТСХ осуществлена на пластинках Silufol UV-254, элюенты – бензол: этанол=5: 1 (А); этанол: гексан: бензол=2: 3: 6 (Б). Проявление парами иода.

Исходные 2-этоксикарбонил-4-алкоксиметилбутанолиды синтезированы по [9].

**2-Бром-4-изопропоксиметилбутанолид (6).** К охлажденному раствору 10 г (0,25 моль) едкого натра в 10 мл воды по каплям добавляли 23 г (0,1 моль) 2-этоксикарбонил-4-изопропоксиметилбутанолида. Смесь перемешивали 1 ч при 20–25<sup>0</sup>С и 2 ч на кипящей водяной бане. После охлаждения ее подкисляли конц. соляной кислотой до рН 1–2 и экстрагировали эфиром. Экстракты промывали водой и сушили над безводным сульфатом магния. После удаления эфира к остатку добавляли 20 мл сухого четыреххлористого углерода и далее при комнатной температуре и перемешивании по каплям добавляли 16 г (0,1 моль) брома, растворенного в абс. четыреххлористом углероде. Скорость добавления брома регулировали по мере обесцвечивания раствора. После добавления всего брома и удаления растворителя остаток подвергали декарбоксилированию под давлением 15–20 мм рт. ст. при 200–250<sup>0</sup>С и перегоняли. Выход 16,6 г (70%); Т<sub>кип</sub>=111–113<sup>0</sup>С (2 мм рт. ст.); n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4780; d<sub>4</sub><sup>20</sup> 1,4109; R<sub>f</sub> 0,69 (А). Найдено, %: С 40,20; Н 5,30; Вr 33,50. С<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>Br. Вычислено, %: С 40,51; Н 5,49; Вr 33,75.

Аналогично получали:

2-Бром-4-пропоксиметилбутанолид (7). Выход 79%;  $T_{\text{кип}}=110-112^{\circ}\text{C}$  (2 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4775;  $d_4^{20}$  1,3982;  $R_f$  0,74 (А). Найдено, %: С 40,20; Н 5,30; Вг 33,50.  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Br}$ . Вычислено, %: С 40,51; Н 5,49; Вг 33,75.

2-Бром-4-изобутоксиметилбутанолид (8). Выход 72%;  $T_{\text{кип}}=108-109^{\circ}\text{C}$  (1 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4760;  $d_4^{20}$  1,3460;  $R_f$  0,71 (А). Найдено, %: С 43,00; Н 5,80; Вг 31,00.  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br}$ . Вычислено, %: С 43,03; Н 5,98; Вг 31,87.

2-Бром-4-бутоксиметилбутанолид (9). Выход 70%;  $T_{\text{кип}}=128-129^{\circ}\text{C}$  (2 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4795;  $d_4^{20}$  1,3471;  $R_f$  0,62 (А). Найдено, %: С 43,00; Н 5,80; Вг 31,00.  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br}$ . Вычислено, %: С 43,03; Н 5,98; Вг 31,87.

2-Бром-4-амилоксиметилбутанолид (10). Выход 75%;  $T_{\text{кип}}=132-134^{\circ}\text{C}$  (1 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4780;  $d_4^{20}$  1,3080;  $R_f$  0,65 (А). Найдено, %: С 45,05; Н 6,30; Вг 29,95.  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Br}$ . Вычислено, %: С 45,28; Н 6,41; Вг 30,19.

ИК-спектр соединений 6-10,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1786 (C=O лактон); 1182, 1240 (C-O-C), 665 (C-Br).

2-Родано-4-изопропоксиметилбутанолид (11). К 1,44 г (0,013 моль) роданида калия в 20 мл абсолютного этанола по каплям добавляли 2,4 г (0,01 моль) 2-бром-4-изопропоксиметилбутанолида в 10 мл абс. этанола. Перемешивали 1 ч при  $20-25^{\circ}\text{C}$  и 3 ч при  $55-60^{\circ}\text{C}$ . Отгоняли этанол, после охлаждения остаток разбавляли водой и экстрагировали эфиром. Экстракты промывали водой до pH 7 и сушили над безводным сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняли. Выход 14,6 г (68%);  $T_{\text{кип}}=141-143^{\circ}\text{C}$  (1 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4865;  $d_4^{20}$  1,1823;  $R_f$  0,57 (Б). Найдено, %: С 50,15; Н 5,99; N 6,40; S 14,50.  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 50,23; Н 6,05; N 6,51; S 14,88.

Аналогично получали:

2-Родано-4-пропоксиметилбутанолид (12). Выход 70%;  $T_{\text{кип}}=146^{\circ}\text{C}$  (1 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4862;  $d_4^{20}$  1,1927;  $R_f$  0,50 (Б). Найдено, %: С 50,10; Н 5,80; N 6,35; S 14,70.  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 50,23; Н 6,05; N 6,51; S 14,88.

2-Родано-4-изобутоксиметилбутанолид (13). Выход 70%;  $T_{\text{кип}}=157-158^{\circ}\text{C}$  (1 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4845;  $d_4^{20}$  1,1565;  $R_f$  0,52 (Б). Найдено, %: С 52,00; Н 6,40; N 6,10; S 13,60.  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 52,40; Н 6,55; N 6,11; S 13,97.

2-Родано-4-бутоксиметилбутанолид (14). Выход 69%;  $T_{\text{кип}}=164-166^{\circ}\text{C}$  (1 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4870;  $d_4^{20}$  1,1560;  $R_f$  0,49 (Б). Найдено, %: С 52,25; Н 6,70; N 6,08; S 13,80.  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 52,40; Н 6,55; N 6,11; S 13,97.

2-Родано-4-амилоксиметилбутанолид (15). Выход 75%;  $T_{\text{кип}}=168-169^{\circ}\text{C}$  (1 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4882;  $d_4^{20}$  1,1410;  $R_f$  0,50 (Б). Найдено, %: С 54,03; Н 7,05; N 5,48; S 13,00.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 54,32; Н 6,99; N 5,76; S 13,16.

ИК-спектр соединений 11-15,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1788 (C=O лактон); 2159 (C≡N); 1121, 1254 (C-O-C).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Avchibasi H., Anil H., Toprak M. – *Phytochemistry*, 1987, v. 26, p. 2852.
2. Itakava H., Morita H., Osawa K., Watanabe K., Itaka Y. – *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, v. 35, p. 2849.
3. Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Аветисян А.А., Закс А.С. Проблемы экспериментальной и клинической медицины. Ер., 1998, с. 406.
4. Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Аветисян А.А., Кинзирский А.С. Там же, с. 409.
5. Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Ковалев Г.В., Бугаева Л.И., Антадзе М.Г. – *Арм. хим. ж.*, 1985, т. 38, № 11, с. 688.
6. Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. – *ЖОрХ*, 2003, т. 39, вып. 9, с. 1402.
7. Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. – *ЖОрХ*, 2003, т. 39, вып. 8, с. 1211.
8. Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. – *ЖОрХ*, 2002, т. 38, вып. 3, с. 411.
9. Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Егиазарян Н.С., Аветисян А.А. – *Арм. хим. ж.*, 1994, т. 47, № 1–3, с. 91.

Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ

### 2-ԲՐՈՄ-4-ԱԼԿՕՔՍԻՄԵԹԻԼԲՈՒԹԱՆՈԼԻԳՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐ

Ամփոփում

Մշակվել է 2-բրոմ-4-ալկօքսիմեթիլբութանոլիդների ստացման մատչելի եղանակ: Ցույց է տրվել, որ կալիումի ռոդանիդի հետ վերջիններիս փոխազդեցությունը հանգեցնում է  $\gamma$ -լակտոնների ռոդանոածանցյալների՝ 2-ռոդանո-4-ալկօքսիմեթիլբութանոլիդների:

M. A. SAMVELYAN

### SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF 2-BROM-4-ALKOXYMETHYLBUTANOLIDS

Summary

A new method for obtaining 2-brom-4-alkoxymethylbutanolids has been offered. The method provides high yields. The interaction of bromlactones with potassium rhodanide has been investigated.