

Химия

УДК 547. 294.314.07(088.8)

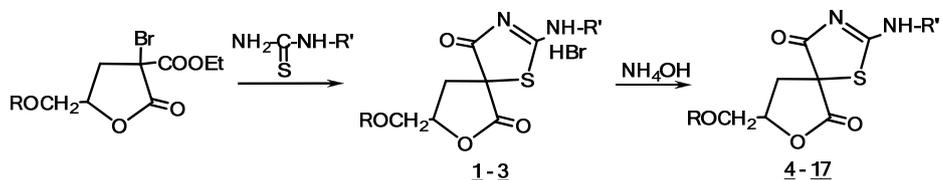
Т. В. КОЧИКЯН, М. А. САМВЕЛЯН, В. С. АРУТЮНЯН, А. А. АВЕТИСЯН

СИНТЕЗ НОВЫХ СПИРОГЕТЕРИЛЗАМЕЩЕННЫХ БУТАНОЛИДОВ

На базе 2-этоксикарбонил-2-бром-4-алкоксиметилбутанолидов синтезированы новые производные спирогетерилсочлененных бутанолидов.

Большой интерес к лактосодержащим гетероциклическим соединениям обусловлен как их распространением в животном и растительном мире [1, 2], так и широким спектром их биологического действия. Ряд соединений этого класса – пилокарпин, гитоксин – успешно применяются в медицинской практике. Для получения синтетических аналогов лактосодержащих гетероциклических соединений хорошими синтонами являются α -галогенозамещенные бутанолиды [3,4]. К этим соединениям относятся также 2-этоксикарбонил-2-бром-4-алкоксиметилбутанолиды, успешно применяемые для получения гетерилзамещенных бутанолидов оригинальной структуры [5, 6].

С целью расширения ассортимента гетероциклических производных 4-бутанолидов, в частности спиросочлененных с бутанолидным кольцом, а также поиска новых полезных свойств в этом ряду нами продолжены работы по синтезу α -спирогетерилзамещенных бутанолидов. Показано, что при взаимодействии 2-этоксикарбонил-2-бром-4-алкоксиметилбутанолидов с монозамещенными арилтиомочевинами, независимо от характера заместителя в ароматическом кольце, в результате замещения и дальнейшей гетероциклизации с высокими выходами получают гидробромиды 1-тиа-2-ариламино-3-аза-7-окса-8-алкоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дионов, обработка которых водным аммиаком приводит к соответствующим свободным основаниям **4–17**:



1. R=изо-C₄H₉, R'=п-Br-C₆H₄; 2. R=C₅H₁₁, R'=п-Br-C₆H₄; 3. R=изо-C₄H₉, R'=п-C₂H₅O-C₆H₄;
4. R=изо-C₄H₉, R'=п-Br-C₆H₄; 5. R=C₃H₇, R'=о-CH₃-C₆H₄; 6. R=изо-C₃H₇, R'=п-C₂H₅O-C₆H₄;
7. R=изо-C₄H₉, R'=C₆H₅; 8. R=изо-C₄H₉, R'=п-C₂H₅O-C₆H₄; 9. R=изо-C₄H₉, R'=м-CH₃O-C₆H₄;
10. R=изо-C₄H₉, R'=м-CH₃-C₆H₄; 11. R=изо-C₄H₉, R'=о-CH₃O-C₆H₄; 12. R=C₅H₁₁, R'=п-Br-C₆H₄;
13. R=C₅H₁₁, R'=п-C₂H₅O-C₆H₄; 14. R=C₅H₁₁, R'=м-CH₃O-C₆H₄; 15. R=C₅H₁₁, R'=о-CH₃-C₆H₄;
16. R=C₅H₁₁, R'=о-CH₃O-C₆H₄; 17. R=C₅H₁₁, R'=м-CH₃-C₆H₄.

Скрининговыми исследованиями установлено, что некоторые соединения этого ряда проявляют слабовыраженную противовоспалительную и противоопухолевую активность, следовательно, синтез и изучение физиологических свойств в области спирогетерилзамещенных бутанолидов являются целесообразными.

Экспериментальная часть. ИК-спектры соединений **1–17** в тонком слое или в суспензии вазелина получали на приборе Nicolet FTIR Nexus. Спектры ЯМР ^1H растворов веществ в CDCl_3 получали на спектрометре Varian Model Mercuri (300 МГц). Для ТСХ применяли пластины Silufol UV-254, элюент – этанол–бензол (1:5), проявление параами йода.

Гидробромиды 1-тия-2-ариламино-3-аза-7-окса-8-алкоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дионов (1–3). Смесь 0,075 моль соответствующего 2-этоксикарбонил-2-бром-4-алкоксиметилбутанолида и 0,075 моль замещенной тиомочевины в 5 мл абсолютного ацетона перемешивали 1 ч при комнатной температуре и 1 ч при слабом кипении растворителя. Охлаждали, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром и сушили.

Гидробромид 1-тия-2-пара-бромфениламино-3-аза-7-окса-8-изобутоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дионона (1). Выход 3,6 г (95%). $T_{\text{пл}}=163\text{--}165^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 40,05; Н 4,05; N 5,70; S 6,20; Br 31,35. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{SBr}_2$. Вычислено, %: С 40,16; Н 3,94; N 5,51; S 6,30; Br 31,50.

Гидробромид 1-тия-2-пара-бромфениламино-3-аза-7-окса-8-амилоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дионона (2). Выход 91%. $T_{\text{пл}}=121\text{--}123^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 41,05; Н 4,35; N 5,45; S 6,25; Br 31,55. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{SBr}_2$. Вычислено, %: С 41,14; Н 4,21; N 5,36; S 6,13; Br 30,65.

Гидробромид 1-тия-2-пара-этоксифениламино-3-аза-7-окса-8-изобутоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дионона (3). Выход 89%. $T_{\text{пл}}=158\text{--}160^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 49,35; Н 5,25; N 5,85; S 6,45; Br 16,35. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{SBr}_2$. Вычислено, %: С 49,28; Н 5,34; N 5,75; S 6,57; Br 16,43.

ИК-спектры соединений **1–3**, ν , см^{-1} : 1783 (C=O лактон); 1697 (C=O цикл. амид); 1125, 1170 (C–O–C), 1528 (C=N); 1610 (C=C аром.); 2710 (N^+); 3080 (=CH ар.); 3130, 3300 (NH).

1-Тиа-2-пара-бромфениламино-3-аза-7-окса-8-изобутоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-1,6-дион (4).

А. Получали аналогично предыдущим гидробромидам и из тех же количеств с той лишь разницей, что после удаления ацетона к охлажденной смеси добавляли воду и подщелачивали водным аммиаком до pH 9–10. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой до pH 7, сушили и перекристаллизовывали. Выход 70%. $T_{\text{пл}}=207\text{--}209^\circ\text{C}$ (вода:этанол=1:2). R_f 0,55. Найдено, %: С 47,90; Н 4,55; N 6,50; S 7,35. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{SBr}$. Вычислено, %: С 47,78; Н 4,45; N 6,56; S 7,49.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,91 д (6H, 2CH₃); 1,75 кв (1H, CH вне цикла); 2,85 и 3,15 д (2H, CH₂ в цикле); 3,35 д (2H, CH₂O); 3,55 и 3,75 д (2H, OCH₂); 4,65 м (1H, CH в цикле); 6,50 и 7,40 м (4H, H аром.); 11,65 с (1H, NH).

Б. Смесь 2,5 г (0,005 моль) гидробромида 1-тия-2-пара-бромфениламино-3-аза-7-окса-8-изобутоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-1,6-дионона и 50 мл воды при перемешивании подщелачивали водным аммиаком до pH 9–10.

Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и сушили. Выход количественный. $T_{пл}=207-209^{\circ}C$. R_f 0,55. Полученные способами А, Б соединения идентичны и не дают депрессии температуры плавления.

Аналогично способу А получали остальные 1-тиа-2-ариламино-3-аза-7-окса-8-алкоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-1,6-дионы (**5-17**).

1-Тиа-2-орто-толиламино-3-аза-7-окса-8-изопропоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дион (5). Выход 93%. $T_{пл}=174-176^{\circ}C$ (вода:этанол = 1:3). R_f 0,53. Найдено, %: С 58,40; Н 5,60; N 8,10; S 9,10. $C_{17}H_{20}O_4N_2S$. Вычислено, %: С 58,62; Н 5,75; N 8,05; S 9,20.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,15 д (6H, 2CH₃); 2,10 с (3H, CH₃); 3,00 кв (1H, CH вне цикла); 2,80 и 3,10 д (2H, CH₂ в цикле); 3,48 и 3,70 д (2H, OCH₂); 4,70 м (1H, CH в цикле); 6,15; 7,00; 7,10 и 7,15 м (4H, H аром.); 11,15 с (1H, NH).

1-Тиа-2-пара-этоксифениламино-3-аза-7-окса-8-изопропоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дион (6). Выход 80%. $T_{пл}=168-170^{\circ}C$ (вода:этанол = 1:3). R_f 0,53. Найдено, %: С 57,00; Н 5,90; N 7,34; S 8,15. $C_{18}H_{22}O_5N_2S$. Вычислено, %: С 57,14; Н 5,82; N 7,41; S 8,47.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,10 д (6H, 2CH₃); 1,30 т (3H, CH₂CH₃); 2,90 и 3,10 д (2H, CH₂ в цикле); 3,20 кв (1H, CH вне цикла); 3,45 и 3,60 д (2H, OCH₂); 4,00 кв (2H, CH₂CH₃); 4,65 м (1H, CH в цикле); 6,33 и 6,75 м (4H, H аром.); 11,23 с (1H, NH).

1-Тиа-2-фениламино-3-аза-7-окса-8-изобутоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дион (7). Выход 90%. $T_{пл}=204-205^{\circ}C$ (вода:этанол = 1:1). R_f 0,67. Найдено, %: С 58,75; Н 5,70; N 8,15; S 9,50. $C_{17}H_{20}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 58,62; Н 5,75; N 8,05; S 9,20.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0,90 д (6H, 2CH₃); 1,80 кв (1H, CH вне цикла); 2,85 и 3,00 д (2H, CH₂ в цикле); 3,30 д (2H, CH₂O); 3,40 и 3,65 д (2H, OCH₂); 4,70 м (1H, CH в цикле); 6,45; 6,80 и 7,25 м (5H, H аром.); 11,26 с (1H, NH).

1-Тиа-2-пара-этоксифениламино-3-аза-7-окса-8-изобутоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дион (8). Выход 90%. $T_{пл}=208-209^{\circ}C$ (вода:этанол = 1:3). Найдено, %: С 58,00; Н 6,00; N 7,00; S 8,00. $C_{19}H_{24}O_5N_2S$. Вычислено, %: С 58,16; Н 6,12; N 7,14; S 8,16. R_f 0,50.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0,95 д (6H, 2CH₃); 1,30 т (3H, CH₂CH₃); 1,75 кв (1H, CH вне цикла); 2,80 и 3,00 д (2H, CH₂ в цикле); 3,30 д (2H, CH₂O); 3,50 и 3,70 д (2H, OCH₂); 4,00 кв (2H, CH₂CH₃); 4,65 м (1H, CH в цикле); 6,30 и 6,75 м (4H, H аром.); 11,20 с (1H, NH).

1-Тиа-2-мета-метоксифениламино-3-аза-7-окса-8-изобутоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дион (9). Выход 85%. $T_{пл}=191-193^{\circ}C$ (этанол). R_f 0,66. Найдено, %: С 57,24; Н 5,75; N 7,30; S 8,26. $C_{18}H_{22}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 57,14; Н 5,82; N 7,41; S 8,47.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0,93 д (6H, 2CH₃); 1,70 кв (1H, CH вне цикла); 2,80 и 3,10 д (2H, CH₂ в цикле); 3,35 д (2H, CH₂O); 3,50 и 3,75 д (2H, OCH₂); 3,85 с (3H, OCH₃); 4,65 м (1H, CH в цикле); 6,65; 6,70; 6,75 и 7,20 м (4H, H аром.); 11,35 с (1H, NH).

1-Тиа-2-мета-толиламино-3-аза-7-окса-8-изобутоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дион (10). Выход 95%. $T_{пл}=186-188^{\circ}C$ (этанол:вода=2:1). R_f 0,54.

Найдено, %: С 59,80; Н 6,15; N 7,80; S 9,00. C₁₈H₂₂N₂O₄S. Вычислено, %: С 59,67; Н 6,08; N 7,73; S 8,84.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0,93 д (6H, 2CH₃); 1,70 кв (1H, CH вне цикла); 2,30 с (3H, CH₂CH₃); 2,80 и 3,10 д (2H, CH₂ в цикле); 3,35 д (2H, CH₂O); 3,50 и 3,75 д (2H, OCH₂); 4,70 м (1H, CH в цикле); 6,25; 6,40; 7,00 и 7,20 м (4H, H аром.); 11,25 с (1H, NH).

1-Гиа-2-орто-метоксифениламино-3-аза-7-окса-8-изобутоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дион (11). Выход 94%. T_{пл}=154–156⁰C (этанол:вода = 2:1). R_f 0,56. Найдено, %: С 57,00; Н 6,00; N 7,60; S 8,65. C₁₈H₂₂N₂O₅S. Вычислено, %: С 57,14; Н 5,82; N 7,41; S 8,47.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0,93 д (6H, 2CH₃); 1,70 кв (1H, CH вне цикла); 2,80 и 3,10 д (2H, CH₂ в цикле); 3,35 д (2H, CH₂O); 3,50 и 3,75 д (2H, OCH₂); 3,85 с (3H, OCH₃); 4,65 м (1H, CH в цикле); 6,65; 6,70; 6,75 и 7,20 м (4H, H аром.); 11,35 с (1H, NH).

1-Гиа-2-пара-бромфениламино-3-аза-7-окса-8-амилоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дион (12). Выход 74%. T_{пл}=135–137⁰C (вода:этанол=1:2). R_f 0,58. Найдено, %: С 49,05; Н 4,90; N 6,24; S 7,15. C₁₈H₂₁O₄N₂SBг. Вычислено, %: С 48,98; Н 4,76; N 6,35; S 7,27.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0,90 д (3H, CH₃); 1,30 м (2H, CH₂CH₃); 1,40 кв (2H, CH₂CH₂CH₃); 1,50 кв (2H, CH₂CH₂O); 2,90 и 3,15 д (2H, CH₂ в цикле); 3,40 д (2H, CH₂O); 3,45 и 3,70 д (2H, OCH₂); 4,75 м (1H, CH в цикле); 6,55 и 7,40 м (4H, H аром.); 11,25 с (1H, NH).

1-Гиа-2-пара-этоксифениламино-3-аза-7-окса-8-амилоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дион (13). Выход 88%. T_{пл}=203–204⁰C (этанол). R_f 0,53. Найдено, %: С 59,00; Н 6,35; N 6,80; S 7,54. C₂₀H₂₆O₅N₂S. Вычислено, %: С 59,11; Н 6,40; N 6,90; S 7,88.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0,93 д (3H, CH₃); 1,20 м (2H, CH₂CH₃); 1,35 т (3H, OCH₂CH₃); 1,45 м (2H, CH₂CH₂CH₃); 1,55 м (2H, CH₂CH₂O); 2,80 и 3,15 д (2H, CH₂ в цикле); 3,35 д (2H, CH₂O); 3,50 и 3,80 д (2H, OCH₂); 4,10 д (2H, OCH₂CH₃); 4,65 м (1H, CH в цикле); 6,35 и 6,75 м (4H, H аром.); 11,70 с (1H, NH).

1-Гиа-2-мета-метоксифениламино-3-аза-7-окса-8-амилоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дион (14). Выход 80%. T_{пл}=163–165⁰C (этанол). R_f 0,54. Найдено, %: С 58,00; Н 6,05; N 7,00; S 8,00. C₁₉H₂₄O₅N₂S. Вычислено, %: С 58,16; Н 6,12; N 7,14; S 8,16.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0,93 д (3H, CH₂CH₃); 1,30 м (2H, CH₂CH₃); 1,40 т (2H, CH₂CH₂CH₃); 1,55 м (2H, CH₂CH₂O); 2,85 и 3,15 д (2H, CH₂ в цикле); 3,35 д (2H, CH₂O); 3,45 и 3,60 д (2H, OCH₂); 3,85 д (3H, OCH₃); 4,70 м (1H, CH в цикле); 6,00; 6,20; 6,40 и 7,15 м (4H, H аром.); 11,50 с (1H, NH).

1-Гиа-2-орто-толиламино-3-аза-7-окса-8-амилоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дион (15). Выход 78%. T_{пл}=180–181⁰C (этанол). R_f 0,52. Найдено, %: С 60,52; Н 6,45; N 7,50; S 8,40. C₁₉H₂₄O₅N₂S. Вычислено, %: С 60,64; Н 6,38; N 7,45; S 8,51.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0,91 д (3H, CH₂CH₃); 1,31 м (2H, CH₂CH₃); 1,40 м (2H, CH₂CH₂CH₃); 1,55 м (2H, CH₂CH₂O); 2,15 м (3H, CH₃); 2,80 и 3,15 д (2H, CH₂ в цикле); 3,40 д (2H, CH₂O); 3,50 и 3,75 д (2H, OCH₂); 4,70 м (1H, CH в цикле); 6,20; 7,00; 7,25 и 7,40 м (4H, H аром.); 11,15 с (1H, NH).

1-Тиа-2-орто-метоксифениламино-3-аза-7-окса-8-амилоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дион (16). Выход 88%. $T_{пл}=178-179^{\circ}C$ (этанол:вода = 2:1). R_f 0,50. Найдено, %: С 58,00; Н 6,05; N 7,00; S 8,25. $C_{19}H_{24}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 57,16; Н 6,12; N 7,14; S 8,16.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0,91 д (3H, CH_2CH_3); 1,31 м (2H, CH_2CH_3); 1,40 м (2H, $CH_2CH_2CH_3$); 1,55 м (2H, CH_2CH_2O); 2,80 и 3,15 д (2H, CH_2 в цикле); 3,40 д (2H, CH_2O); 3,50 и 3,75 д (2H, OCH_2); 3,85 с (3H, CH_3); 4,70 м (1H, CH в цикле); 6,60; 6,70; 6,85 и 7,10 м (4H, H аром.); 11,40 с (1H, NH).

1-Тиа-2-мета-толиламино-3-аза-7-окса-8-амилоксиметилспиро[4,4]-2-нонен-4,6-дион (17). Выход 82%. $T_{пл}=153-154^{\circ}C$ (этанол:вода = 2:1). R_f 0,54. Найдено, %: С 60,80; Н 6,30; N 7,30; S 8,60. $C_{19}H_{24}O_5N_2S$. Вычислено, %: С 60,64; Н 6,38; N 7,45; S 8,51.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0,92 д (3H, CH_2CH_3); 1,33 м (2H, CH_2CH_3); 1,45 м (2H, $CH_2CH_2CH_3$); 1,55 м (2H, CH_2CH_2O); 2,30 с (3H, CH_3); 2,80 и 3,15 д (2H, CH_2 в цикле); 3,40 д (2H, CH_2O); 3,50 и 3,75 д (2H, OCH_2); 4,70 м (1H, CH в цикле); 6,60; 6,70; 6,85 и 7,10 м (4H, H аром.); 11,40 с (1H, NH).

В ИК-спектрах соединений **4-17** обнаружены следующие характерные поглощения (ν , cm^{-1}): 1783 (C=O лактон), 1610 (C=C аром.), 1690 (C=O амид), 1125, 1170 (C-O-C), 1558 (C=N), 3130, 3300 (NH, NH_2), 3080 (CH=).

Кафедра органической химии

Поступила 18.10.2009

ЛИТЕРАТУРА

1. Hella I.M., Sernienko L.Y., Chernenko A.N. Chem. Pharm. J., 1990, v. 24, p. 29.
2. Ferai H., Craire M., Rondot A., Aumelas A., Aizou I. J. Chem. Soc. Perkin. Trans, 1990, v. 1, № 11, p. 3045.
3. Richard A., Marcello de Moura C., Kenneth L. J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, № 5, p. 1044.
4. Zibic V., Skaric V., Ruzic-Toros Z., Kojic-Prodic B. Croat. Chem. Acta., 1986, v. 59, № 2, p. 491.
5. Kochikyan T. Synth. Comm., 2004, v. 34, № 22, p. 4219.
6. Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. ХГС, 2006, № 4, с. 510.

Տ. Վ. ԳՈՉԻԿՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Վ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

ՆՈՐ ՍՊԻՐՈՆԶԵՏԵՐԻԼՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԲՈՒՏԱՆՈԼԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա մ փ ո փ ու մ

2-Էթօքսիկարբոնիլ-2-բրոմ-4-ալկօքսիմեթիլբրոտանոլիդների բազայի վրա սինթեզված են սպիրոհետերիլհամակցված բրոտանոլիդների նոր ածանցյալներ:

T. V. GHOCHIKYAN, M. A. SAMVELYAN, V. S. HAROUTYUNYAN, A. A. AVETISYAN

SYNTHESIS OF NEW SPIROHETERYL-SUBSTITUTED BUTANOLIDES

Summary

On the base of 2-etoxy-carbonil-2-brom-4-alkoxymethylbutanolides were synthesized new derivatives of spiroheterylcombinations butanolides.