

Химия

УДК 547.294.314.07(088.8)

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

СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ АЦЕТИЛ- α -СПИРОДИЛАКТОНОВ

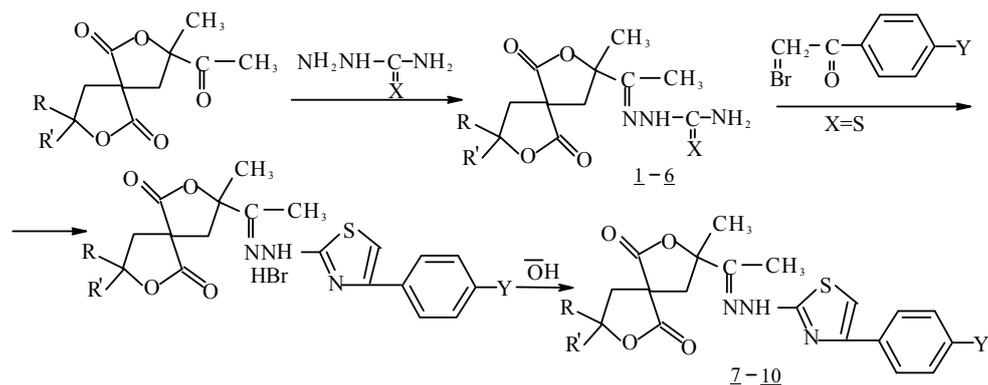
Изучено поведение 3,8,8-тризамещенных-3-ацетил-2,7-диоксаспиро [4,4]нонан-1,6-диононов в реакциях с семи- и тиосемикарбазидами и установлено, что в условиях данных реакций не наблюдается раскрытие бутанолидных циклов, что указывает на устойчивость дибутанолидного скелета к воздействию слабых нуклеофилов. На основе тиосемикарбазонов 3,8,8-тризамещенных-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диононов синтезированы гетероциклические соединения нового строения, содержащие α -спиродибутанолидный фрагмент.

В последние годы особо бурно развивается химия гетероциклов, содержащих бутанолидный фрагмент, что объясняется широким спектром биологического действия этого класса соединений. В частности тиазолил-, бензимидазолил- и триазолилпроизводные 4-бутанолидов проявляют противовоспалительную, противоопухолевую, сердечно-сосудистую активность, мышечно-расслабляющее действие и т.д.[1]. Особый интерес представляют гетероциклические соединения, которые содержат спиросочлененный бутанолидный фрагмент и являются структурным звеном различных природных соединений [2–4]. Интерес к этим системам обусловлен и тем, что отдельные представители этого класса применяются в медицине при отеках, асцитях, нефротическом синдроме [5, 6]. В определенной степени заслуживают внимания гетероциклические соединения, содержащие α -спиродибутанолидный фрагмент, некоторые представители которых проявляют противовоспалительную, противоопухолевую [7] и антибактериальную активности [8].

Ранее в [9] нами сообщалось о способе получения 3,8,8-тризамещенных-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диононов. Наличие реакционно-способной ацетильной группы позволяет применять их в качестве синтонов в тонком органическом синтезе для получения соединений различного класса, содержащих α -спиродибутанолидный фрагмент. В частности нами установлено, что 3,8,8-тризамещенные-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионы легко взаимодействуют с семи- и тиосемикарбазидами с образованием соответствующих семи- и тиосемикарбазонов (1–6). При этом данные ИК-спектров и ^1H ЯМР показывают, что в условиях реакций не наблюдается

раскрытие бутанолидных циклов, что указывает на устойчивость дибутанолидного скелета к воздействию слабых нуклеофилов.

Известно, что тиосемикарбазоны некоторых кетолактонов обладают выраженным антимуtagenным свойством [10]. Следовательно, соединения 1–6 заслуживают внимания, с одной стороны, как потенциально физиологически активные вещества, а с другой – как исходные для получения новых гетероциклических соединений.



- | | | |
|---|--|---|
| 1. R=H, R'=H, X=O; | 2. R=CH ₃ , R'=H, X=O; | 3. R=изо-C ₄ H ₉ OCH ₂ , R'=H, X=O; |
| 4. R=H, R'=H, X=S; | 5. R=CH ₃ , R'=H, X=S; | 6. R=изо-C ₄ H ₉ OCH ₂ , R'=H, X=S; |
| 7. R=CH ₃ , R'=CH ₃ , Y=NO ₂ ; | 8. R=CH ₃ , R'=CH ₃ , Y=Cl; | 9. R=изо-C ₄ H ₉ OCH ₂ , R'=H, Y=Cl; |
| | 10. R=изо-C ₄ H ₉ OCH ₂ , R'=H, Y=NO ₂ . | |

С целью получения новых производных α -спиродилактонов нами исследована реакция тиосемикарбазонов 4–6 с бромацетофенонами и установлено, что в результате замещения и дальнейшей гетероциклизации образуются гидразинотиазолилпроизводные α -дилактонов – 3,8,8-тризамещенные-3-{1-[(4-арилтиазол-2-ил)гидразино]этил}-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионы (7–10). Реакция завершается за короткий срок с высокими выходами конечных продуктов.

Экспериментальная часть. ИК-спектры соединений 1–10 в суспензии вазелина получали на приборе Nicolet FTIR Nexus. Спектры ¹H ЯМР растворов 1–10 в CDCl₃ получали на спектрометре Varian Merkurі 300. Для ТСХ применяли пластины Silufol UV-254, элюент – этанол:бензол:гексан=3:3:10 (для 1–6) и этанол:бензол=1:1 (для 7–10), проявление парами йода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике марки Voetius.

Семикарбазоны 3,8,8-тризамещенных-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионов (1–3). В круглодонную колбу помещали 0,02 моль соответствующего 3,8,8-тризамещенного-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диона, 2,2 г (0,02 моль) гидрохлорида семикарбазида, 3,9 г (0,04 моль) ацетата калия и 20 мл этанола. Смесь нагревали на кипящей водяной бане 1 ч, охлаждали и добавляли 30 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали.

Семикарбазон 3,8,8-триметил-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диона (1). Выход 84%. T_{пл}=211–212°C (этанол). R_f 0,63 (этанол:бензол:гексан=3:3:10). Найдено, %: С 52,40; Н 6,55; N 14,25. C₁₃H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: С 52,53; Н 6,40; N 14,14.

^1H ЯМР, δ , м.д.: 1,52 и 1,63 с (6H, 2CH₃); 1,79 с (3H, CH₃); 2,06 с (3H, CH₃); 2,17 д (1H, CH₂ в цикле); 2,70 д (1H, CH₂ в цикле); 2,93 д (2H, CH₂ в цикле); 5,30 с (1H, NH); 8,40 с (2H, NH₂).

Семикарбазон 3,8-диметил-3-ацетил-2,7-диокса Spiro[4,4]нонан-1,6-диона (2). Выход 86%. $T_{\text{пл}}=208-210^\circ\text{C}$ (вода:этанол=1:1). R_f 0,57 (этанол:бензол:гексан=3:3:10). Найдено, %: С 51,00; Н 6,20; N 15,00. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 50,88; Н 6,01; N 14,84.

^1H ЯМР, δ , м.д.: 1,50 д, 1,80 с (3H, CH₃); 2,00 с (3H, CH₃); 2,20 и 2,60 д (2H, CH₂ в цикле); 2,95 д (2H, CH₂ в цикле); 4,55 м (1H, CH); 5,35 с (1H, NH); 8,43 с (2H, NH₂).

Семикарбазон 3,8-диметил-3-ацетил-8-изобутоксиметил-2,7-диокса Spiro[4,4]нонан-1,6-диона (3). Выход 70%. $T_{\text{пл}}=178-179^\circ\text{C}$ (вода:этанол=3:1). R_f 0,54 (этанол:бензол:гексан=3:3:10). Найдено, %: С 54,20; Н 6,95; N 12,00. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}_3$. Вычислено, %: С 54,08; Н 7,04; N 11,83.

^1H ЯМР, δ , м.д.: 0,93 д (6H, 2CH₃); 1,40 с (3H, CH₃); 1,75 кв (1H, CH вне цикла); 2,00 с (3H, CH₃); 2,25 и 2,60 д (2H, CH₂ в цикле); 2,90 и 3,00 д (2H, CH₂ в цикле); 4,65 м (1H, CH в цикле); 5,40 с (1H, NH); 8,40 с (2H, NH₂).

ИК-спектр соединений 1-3, ν , cm^{-1} : 1755, 1725 (C=O лактон), 1670 (C=O амид), 1625 (C=N), 1120, 1190 (C-O-C), 3175, 3250 (NH).

Тиосемикарбазоны 3,8,8-тризамещенных-3-ацетил-2,7-диокса Spiro[4,4]нонан-1,6-дионов (4-6). К смеси 40 мл этанола, 0,02 моль соответствующего 3,8,8-тризамещенного-3-ацетил-2,7-диокса Spiro[4,4]нонан-1,6-диона, 2 г (0,022 моль) тиосемикарбазида и 40 мл воды добавляли две капли конц. серной кислоты и нагревали на кипящей водяной бане 1 ч. Охлаждали, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали.

Тиосемикарбазон 3,8,8-триметил-3-ацетил-2,7-диокса Spiro[4,4]нонан-1,6-диона (4). Выход 91%. $T_{\text{пл}}=191-193^\circ\text{C}$ (вода:этанол=1:1). R_f 0,62 (этанол:бензол:гексан=3:3:10). Найдено, %: С 50,00; Н 6,15; N 13,55; S 10,10. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 49,84; Н 6,07; N 13,42; S 10,22.

^1H ЯМР, δ , м.д.: 1,50 и 1,63 с (6H, 2CH₃); 1,63 с (3H, CH₃); 2,08 с (3H, CH₃); 2,21 д (1H, CH₂ в цикле); 2,23 д (1H, CH₂ в цикле); 2,84 д (2H, CH₂ в цикле); 6,44 с (1H, NH); 7,10 с (1H, NH₂); 8,40 с (1H, NH₂).

Тиосемикарбазон 3,8-диметил-3-ацетил-2,7-диокса Spiro[4,4]нонан-1,6-диона (5). Выход 89%. $T_{\text{пл}}=172-174^\circ\text{C}$ (вода:этанол=1:1). R_f 0,55 (этанол:бензол:гексан=3:3:10). Найдено, %: С 48,00; Н 5,80; N 14,25; S 10,22. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 48,16; Н 5,69; N 14,09; S 10,10.

^1H ЯМР, δ , м.д.: 1,50 д (3H, CH₃); 1,80 с (3H, CH₃); 2,00 с (3H, CH₃); 2,23 и 2,65 д (2H, CH₂ в цикле); 2,95 и 3,15 д (2H, CH₂ в цикле); 4,55 м (1H, CH); 5,15 с (1H, NH); 8,30 с (2H, NH₂).

Тиосемикарбазон 3-метил-8-изобутоксиметил-3-ацетил-2,7-диокса Spiro[4,4]нонан-1,6-диона (6). Выход 79%. $T_{\text{пл}}=144-146^\circ\text{C}$ (вода:этанол=1:1). R_f 0,44 (этанол:бензол=1:5). Найдено, %: С 51,85; Н 6,60; N 11,25; S 8,50. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 51,75; Н 6,74; N 11,32; S 8,63.

^1H ЯМР, δ , м.д.: 0,93 д (6H, 2CH₃); 1,40 с (3H, CH₃); 1,75 кв (1H, CH вне цикла); 2,00 с (3H, CH₃); 2,25 и 2,60 д (2H, CH₂ в цикле); 2,90 и 3,00 д (2H, CH₂ в цикле); 4,65 м (1H, CH в цикле); 5,15 с (1H, NH); 8,30 с (2H, NH₂).

ИК-спектр соединений 4–6, ν , см^{-1} : 1755, 1725 (C=O, лактон), 1640 (C=N), 1140, 1200 (C–O–C), 3175, 3250 (NH, NH₂).

3,8,8,-Тризамещенные-3-{1-[(4-арилтиазол-2-ил)гидразино]этил}-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дионы (7–10). К смеси 0,005 моль тиосемикарбазона 3,8,8-тризамещенного-3-ацетил-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-диона и 0,005 моль замещенного бромацетофенона приливали 10 мл абсолютного ацетона. Перемешивали 1 ч при комнатной температуре и 1 ч при кипении ацетона. После удаления ацетона и охлаждения к смеси добавляли воду и подщелачивали водным аммиаком до pH 9–10. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали.

3,8,8,-Триметил-3-{1-[(4-п-нитрофенилтиазол-2-ил)гидразино]этил}-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион (7). Выход 94%. $T_{\text{пл}}=209\text{--}210^{\circ}\text{C}$ (этанол). R_f 0,54 (этанол:бензол=1:5). Найдено, %: C 55,20; H 4,70; N 12,35; S 7,10. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 55,02; H 4,80; N 12,23; S 6,99. $T_{\text{пл}}$ бромгидрата $222\text{--}224^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР, δ , м.д.: 1,45 и 1,65 д (6H, 2CH₃); 1,75 с (3H, CH₃); 2,05 с (3H, =CCH₃); 2,35 и 2,70 д (2H, CH₂ в цикле); 2,45 и 3,30 д (2H, CH₂ в цикле); 7,40 с (1H, SCH); 8,05 м (2H, C₆H₄); 8,15 м (2H, C₆H₄); 11,15 с (1H, NH).

3,8,8,-Триметил-3-{1-[(4-п-хлорфенилтиазол-2-ил)гидразино]этил}-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион (8). Выход 93%. $T_{\text{пл}}=203^{\circ}\text{C}$ (вода:этанол=1:5). R_f 0,60 (этанол:бензол=1:5). Найдено, %: C 56,20; H 4,80; N 9,50; S 7,10. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl}$. Вычислено, %: C 56,31; H 4,92; N 9,39; S 7,15. $T_{\text{пл}}$ бромгидрата $228\text{--}230^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР, δ , м.д.: 1,50 и 1,60 д (6H, 2CH₃); 1,65 с (3H, CH₃); 2,08 с (3H, =CCH₃); 2,40 и 2,75 д (2H, CH₂ в цикле); 2,45 и 3,35 д (2H, CH₂ в цикле); 7,00 с (1H, SCH); 7,35 м (2H, C₆H₄); 7,80 м (2H, C₆H₄); 11,00 с (1H, NH).

3-Метил-8-изобутоксиметил-3-{1-[(4-п-хлорфенилтиазол-2-ил)гидразино]этил}-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион (9). Выход 94%. $T_{\text{пл}}=162\text{--}163^{\circ}\text{C}$ (этанол). R_f 0,55 (этанол:бензол=1:5). Найдено, %: C 57,10; H 5,45; N 8,50; S 6,25. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$. Вычислено, %: C 56,97; H 5,54; N 8,31; S 6,33. $T_{\text{пл}}$ бромгидрата $196\text{--}197^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР, δ , м.д.: 0,90 д (6H, 2CH₃); 1,65 с (3H, CH₃); 1,90 кв (1H, CH вне цикла); 2,05 с (3H, =CCH₃); 2,40 и 2,55 д (2H, CH₂ в цикле); 2,60 и 3,10 д (2H, CH₂ в цикле); 3,25 д (2H, CH₂O); 3,60 д (2H, OCH₂); 4,70 м (1H, CHO); 7,00 с (1H, SCH); 7,30 м (2H, C₆H₄); 7,80 м (2H, C₆H₄); 11,00 с (1H, NH).

3-Метил-8-изобутоксиметил-3-{1-[(4-п-нитрофенилтиазол-2-ил)гидразино]этил}-2,7-диоксаспиро[4,4]нонан-1,6-дион (10). Выход 80%. $T_{\text{пл}}=184\text{--}185^{\circ}\text{C}$ (этанол). R_f 0,47 (этанол:бензол=1:5). Найдено, %: C 56,00; H 5,35; N 10,95; S 6,10. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 55,81; H 5,43; N 10,85; S 6,20. $T_{\text{пл}}$ бромгидрата $168\text{--}170^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР, δ , м.д.: 0,90 д (6H, 2CH₃); 1,65 с (3H, CH₃); 1,85 кв (1H, CH вне цикла); 2,05 с (3H, =CCH₃); 2,40 и 2,55 д (2H, CH₂ в цикле); 2,65 и 3,20 д (2H, CH₂ в цикле); 3,30 д (2H, CH₂O); 3,63 д (2H, OCH₂); 4,70 м (1H, CHO); 7,40 с (1H, SCH); 8,05 м (2H, C₆H₄); 8,25 м (2H, C₆H₄); 11,10 с (1H, NH).

ИК-спектр соединений 7–10, ν , см^{-1} : 1755, 1725 (C=O, лактон), 1640 (C=N), 1140, 1200 (C–O–C), 1605 (C=Cаром.), 3080 (=CH), 3175, 3250 (NH).

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян В.С. Кетолактоны и кетокислоты – синтоны для синтеза новых гетероциклов и родственных соединений. Автореф. дис. на соискание уч. ст. док. хим. наук. Ер., 1988, 43 с.
2. Avchibasi H., Anil H., Toprak M. Phytochemistry, 1987, v. 26, p. 2852.
3. Itakava H., Morita H., Osawa K., Watanabo K., Itaka Y. Chem. Pharm. Bull., 1987, № 35, p. 2849.
4. Yamazaki M., Okuyama E., Macbagashi Y. Chem. Pharm. Bull., 1988, № 36, p. 1611.
5. Гелла И.М., Сернинко Л.Ю., Черевко А.Н. Хим. фарм. ж., 1990, т. 24, № 12, с. 29.
6. Ferai H., Craire M., Rondot A., Aumelas A., Aizou I. J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1990, v. 1 № 1, p. 3045.
7. Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. Хим. фарм. ж, 2008, т. 42, № 9, с. 66.
8. 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. 43, № 4, с. 22.
9. Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. Хим. ж. Арм., 2003, т. 56, № 4, с. 51.
10. Հարությունյան Վ.Ս., Ղուչիկյան Տ.Վ., Ավետիսյան Ա.Ա., Կորպակովա Ի.Գ. ՀՀ Արտոնագիր № 1078, 2002.

Տ. Վ. ՂՈՉԻԿՅԱՆ, Է. Վ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ,
Վ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

ՆՈՐ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ
ԱՑԵՏԻԼ- α -ՍՊԻՐՈԴԻԼԱԿՏՈՆՆԵՐԻ ԲԱԶԱՅԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո մ

Ուսումնասիրվել է 3,8,8-տետրակալված-3-ացետիլ-2,7-դիօքսասպիրո[4,4]նոնան-1,6-դիոնների վարքը սեմի- և թիոսեմիկարբազիդների հետ ռեակցիաներում և հաստատվել է, որ նշված ռեակցիաներում բուտանոլիդային օղակների ճեղքում չի նկատվում, որը վկայում է թույլ նուկլեոֆիլների նկատմամբ դիբուտանոլիդային կմախքի կայունության մասին:

3,8,8-տետրակալված-3-ացետիլ-2,7-դիօքսասպիրո[4,4]նոնան-1,6-դիոնների թիոսեմիկարբազոնների բազայի վրա սինթեզվել են α -սպիրոդիբուտանոլիդային բաղադրամաս պարունակող նոր հետերոցիկլիկ միացություններ:

T. V. GHOSHIKYAN, E. V. HARUTYUNYAN, M. A. SAMVELYAN,
V. S. HARUTYUNYAN, A. A. AVETISYAN

SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS ON THE BASE OF ACETYL- α -SPIRODILACTONES

Summary

The behaviour of 3,8,8-thrysubstituted-3-acetyl-2,7-dioxaspiro[4,4]nonan-1,6-diones in the reactions with semy- and tiosemicarbozides has been investigated. It has been established, that in indicated conditions split rings of butanolides was invisible, which shows the stability of dibutanolide skeleton to feeble nucleofields.

On the base of 3,8,8-thrysubstituted-3-acetyl-2,7-dioxaspiro[4,4]nonan-1,6-diones was synthesized new heterocyclic compounds including the component of α -spirobutanolides.