

Химия

УДК 547.724+547.727

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ БРОМИРОВАНИЯ
2,2,3,6,6-ПЕНТАМЕТИЛ-1,7-ДИОКСАСПИРО[4,4]НОНЕН-3-ОНА-8
И СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СПИРОЛАКТОНОВ НА ОСНОВЕ
3-БРОММЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Г. Г. ТОКМАДЖЯН*

Кафедра органической химии ЕГУ, Армения

Осуществлена реакция бромирования 2,2,3,6,6-пентаметил-1,7-диокса-спиро[4,4]нонен-3-она-8 молекулярным бромом и N-бромсукцинимидом. Взаимодействием полученного 3-бромметильного производного с диметилсульфоксидом, тиомочевинной, тиосемикарбазидом и другими реагентами осуществлен синтез ряда новых производных спиролактонов.

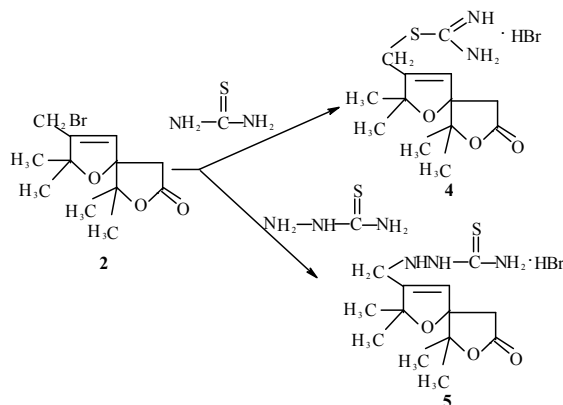
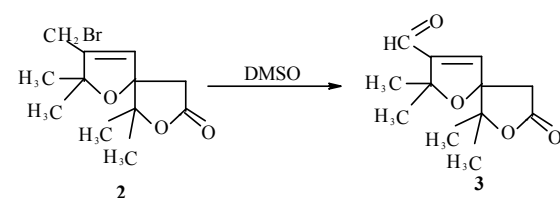
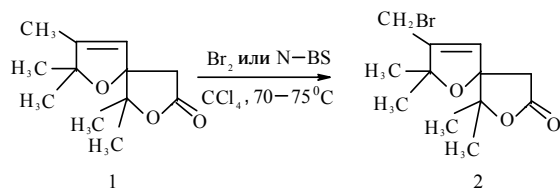
Ключевые слова: бромирование, спиролактон, N-бромсукцинимид, диметилсульфоксид.

Известно, что одним из наиболее общих методов синтеза функционально замещенных производных 2-оксо-2,5-дигидрофуранов является конденсация α -кетоспиртов с соединениями, содержащими активные метиленовые группы, в присутствии основных агентов [1–3]. Ранее в ходе поиска оптимальных условий синтеза 3-этокси-карбонил-4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофурана взаимодействием диметилацетилкарбинола с малоновым эфиром в присутствии карбоната калия было замечено, что при нагревании до 140–150⁰C исходных компонентов (2:1) среди выделенных трех продуктов реакции, одним из которых оказался целевой лактон (выход 15%), вторым – 4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран (выход 20%), преобладало ранее не обнаруженное вещество (выход 45%), которому на основании данных ИК, ЯМР ¹H и ¹³C, а также масс-спектра была предложена структура 2,2,3,6,6-пентаметил-1,7-диоксаспиро[4,4]нонен-3-она-8 (**1**) [4].

Ранее на примере 3-этоксикарбонил-4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофурана было показано, что СН₃-группа при двойной связи лактонного кольца проявляет СН-кислотные свойства и может подвергаться бромированию как молекулярным бромом, так и N-бромсукцинимидом, образуя 4-бромметильные производные [5, 6]. На их базе был осуществлен синтез ранее неизвестных производных ненасыщенного γ -лактонного ряда [7], часть из которых обладает ярко выраженной противомикробной активностью [8].

* E-mail: tokmajyang@yahoo.com

С целью осуществления синтеза новых производных полученных гетероспиранов, содержащих γ -лактонное кольцо, мы провели bromирование соединения **1** как молекулярным бромом, так и N-бромсукцинимидом (N-BS), что в обоих случаях привело к образованию 3-бромметил-2,2,6,6-тетраметил-1,7-диоксаспиро[4,4]нонен-3-она-8 (**2**). Полученный результат подтвердил,



что CH_3 -группа в положении 3 гетероспирана также проявляет СН-кислотные свойства, как и метильная группа в положении 4 3-этоксикарбонил-4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофурана[5,6].

Далее, полученное соединение **2** было поставлено во взаимодействие с диметилсульфоксидом, а также тиомочевинной и тиосемикарбазидом, что привело к ранее неизвестным производным **3**, **4** и **5** указанного ряда. Наличие формильной группы в гетероспиране **3** открывает еще более широкие возможности для получения новых производных синтетического ряда. На следующем этапе исследований на базе формильного производного **3** были получены соответствующие оксим (**6**), фенилгидразон (**7**) и 2,4-динитрофенилгидразон (**8**).

Все синтезированные соединения находятся на стадии тестирования с целью выявления их биологической активности.

Экспериментальная часть. ИК-спектры синтезированных соединений в вазелиновом масле сняты на спектрометре SpeKord 75 IR, спектры ЯМР – на Mercury-300 Varian, с применением в качестве внутреннего стандарта тетраметилсилана. Чистота синтезированных соединений контролировалась методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе элюентов ацетон-бензол (1:2), проявление – парами йода и в УФ-свете.

2,2,3,6,6-Пентаметил-1,7-диоксаспиро[4,4]нонен-3-он-8 (I). К 8,00 г (0,05 моль) малонового эфира добавляют 13,00 г (0,1 моль) поташа и 12,00 г (0,1 моль) динитрила азоизомасляной кислоты. Реакционную смесь нагревают при 140–150°C в течение 10 ч. После охлаждения подкисляют 10–15%-й соляной кислотой до pH 3–4, продолжают перемешивание еще 0,5 ч. Экстрагируют эфиром и сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 1,20 г (выход 20%) 4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофурана с $T_{\text{кип.}}$ 81–83°C при 2 мм рт. ст., 1,30 г (выход 15%) 3-этоксикарбонил-4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофурана с $T_{\text{кип.}}$ 127–129°C

при 2 мм рт. ст. и 4,70 г (выход 45%) соединения **1** с $T_{\text{кип.}} 160\text{--}165^{\circ}\text{C}$ при 2 мм рт. ст. и $T_{\text{пл.}} 113^{\circ}\text{C}$ (из гексана). Найдено, %: С 68,42; Н 8,60. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 68,57; Н 8,57. ИК-спектр: 1770 (С=О лакт.), 1660 (С=С). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1,10 с (12H); 1,10 д (3H, $J=2,00$); 2,20 д и 2,80 д (2H, $J=18,00$); 5,15 к (1H, $J=2,00$). Масс-спектр, m/z (%)= M^+ , 210 (5), 193 (3), 182 (11), 135 (22), 137 (14), 124 (100), 109 (94), 95 (10), 81 (16), 79 (13), 67 (16).

3-Бромметил-2,2,6,6-тетраметил-1,7-диоксаспиро[4,4]нонен-3-он-8 (2).

А. К 4,2 г (0,002 моль) 2,2,3,6,6-пентаметил-1,7-диоксаспиро[4,4]нонен-3-она-8, растворенного в 15 мл четыреххлористого углерода, прикапывают 3,2 г (1,04 мл, 0,02 моль) брома, растворенного в 5 мл четыреххлористого углерода. Реакционная смесь при перемешивании и $T_{\text{кип.}}$ растворителя нагревается 14–15 ч до окончания выделения бромистого водорода и обесцвечивания реакционной смеси. Из реакционной смеси под пониженным давлением удаляют растворитель, кристаллический остаток перекристаллизовывают из смеси гексан–хлороформ (5:1). Получают 4,3 г (выход 75%) соединения **2** с $T_{\text{пл.}} 75\text{--}77^{\circ}\text{C}$. R_f 0,62. Найдено, %: С 50,20; Н 6,05. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$. Вычислено, %: С 49,83; Н 5,88. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1660 (С=С), 1770 (С=О лакт.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,10 с (12H); 2,20 д и 2,80 д (2H, $J=18,0$); 4,20–4,40 м (2H, CH_2Br); 5,15 к (1H, $J=2,0$).

Б. К 1 г (0,0048 моль) соединения **1**, растворенного в 15 мл четыреххлористого углерода, маленькими порциями добавляют 0,85 г (0,0048 моль) N-бромсукцинимиды и каталитическое количество перекиси бензоила. Реакционную смесь перемешивают и нагревают при 80°C 8 ч. Выделившиеся кристаллы сукцинимиды отфильтровывают, из фильтрата под пониженным давлением удаляют растворитель, кристаллический остаток перекристаллизовывают из смеси гексан–хлороформ (5:1). Получают 1,25 г соединения **2** (выход 90%) с $T_{\text{пл.}} 75\text{--}77^{\circ}\text{C}$. R_f 0,62.

О полной идентичности кристаллов, полученных путями А и Б, свидетельствует также отсутствие депрессии при определении температуры плавления их смеси.

3-Формил-2,2,6,6-тетраметил-1,7-диоксаспиро[4,4]нонен-3-он-8 (3). 3 г (0,01 моль) соединения **1**, растворенного в 15 мл диметилсульфоксида, при перемешивании нагревают при 75°C 18–20 ч. Реакционную смесь выливают в 40 г ледяной воды, тщательно перемешивают и экстрагируют эфиром. После удаления эфира получают 1,85 г (выход 80%) кристаллической массы, которую перекристаллизовывают из смеси гексан–хлороформ (5:1). $T_{\text{пл.}} 63\text{--}64^{\circ}\text{C}$. R_f 0,58. Найдено, %: С 64,75; Н 7,44. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64,28; Н 7,14. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1660 (С=С), 1690 (С=О альд.), 1770 (С=О лакт.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,15 с (12H); 2,25 д и 2,88 д (2H, $J=17,0$); 5,20 с (1H); 10,00 с (1H, СНО).

Гидробромид 3-тиоуреидометил-2,2,6,6-тетраметил-1,7-диоксаспиро[4,4]нонен-3-она-8 (4). Смесь 1,00 г (0,0035 моль) **1** и 0,34 г (0,0045 моль) тиомочевины, растворенную в 20 мл ацетона, при перемешивании нагревают при $55\text{--}60^{\circ}\text{C}$ 6 ч. После отгонки ацетона кристаллический остаток сушат под вакуумом. Получают 1,05 г (выход 82,0%) соединения **3** с $T_{\text{пл.}} 92\text{--}93^{\circ}\text{C}$ (из этанола). R_f 0,56. Найдено, %: С 42,50; Н 6,12; N 7,57. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 42,74; Н 5,75; N 7,67. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 700 (С-S); 1660 (С=С); 1690 (С=N); 1770 (С=О лакт.); 3150 (NH_2); 3350 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.:

1,20 с (1H); 2,20 д и 2,80 д (2H, $J=19,0$); 4,20–4,40 м (2H, CH₂-S); 5,20 с (1H); 9,40 с (2H, NH₂); 10,04 с (1H, NH).

Гидробромид 3-тиоуреидоаминометил-2,2,6,6-тетраметил-1,7-диоксастиро[4,4]нонен-3-она-8 (5). Смесь 1,00 г (0,0035 моль) соединения **1** и 0,32 г (0,0035 моль) тиосемикарбазида, растворенную в 20 мл ацетона, при перемешивании кипятят 8 ч. После отгонки ацетона кристаллический остаток сушат под вакуумом. Получают 1,20 г (выход 90%) соединения **5** с $T_{пл.} 157–158^{\circ}C$ (из этанола). R_f 0,59. Найдено, %: С 41,40; Н 5,95; N 11,30. C₁₃H₂₂BrN₃O₃S. Вычислено, %: С 41,05; Н 5,79; N 11,05. ИК-спектр, $\nu, см^{-1}$: 1280 (С-О лакт.); 1650 (С=O); 1690 (С=S); 1760 (С=O лакт.); 3230 (NH, ассоц. с С=S); 3340 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,20 с (12H); 2,20 д и 2,75 д (2H, $J=17,5$); 4,40 д (2H, CH₂-NH); 9,20 с (2H, NH₂); 10,50 с (2H, 2NH).

Оксим 3-формил-2,2,6,6-тетраметил-1,7-диоксастиро[4,4]нонен-3-она-8 (6). К 0,25 г (0,0011 моль) соединения **3**, растворенного в 3 мл этанола, добавляют 0,072 г (0,011 моль) солянокислого гидроксилamina и 0,12 г (0,011 моль) карбоната натрия, растворенного в 50%-ом водном этаноле. Реакционную смесь перемешивают 5 ч при комнатной температуре, отфильтровывают, из фильтрата отгоняют растворитель. Получают 0,20 г (выход 76%) оксима с $T_{пл.} 117–118^{\circ}C$ (из этанола). R_f 0,60. Найдено, %: С 60,54; Н 7,15; N 5,90. C₁₂H₁₇NO₄. Вычислено, %: С 60,25; Н 7,11; N 5,86. ИК-спектр, $\nu, см^{-1}$: 1620 (С=C); 1670 (С=N); 1760 (С=O лакт.); 3300 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,10 с (12H); 2,25 д и 2,85 д (2H, $J=18,0$); 5,20 с (1H); 8,5 с (1H).

Фенилгидразон 3-формил-2,2,6,6-тетраметил-1,7-диоксастиро[4,4]нонен-3-она-8 (7). К 1,12 г (0,005 моль) соединения **3**, растворенного в 10 мл 50%-го водного этанола, добавляют 0,54 г (0,005 моль) фенилгидразина, растворенного в 10 мл 50%-го водного этанола. Реакционную смесь перемешивают 5 ч при комнатной температуре. После отгонки растворителей оставшийся маслообразный остаток кристаллизуется через 2 дня, затем перекристаллизовывается из этанола. Получают 1,10 г (выход 70%) фенилгидразона с $T_{пл.} 125–127^{\circ}C$ (из этанола). R_f 0,56. Найдено, %: С 68,85; Н 7,22; N 9,10. C₁₈H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: С 68,78; Н 7,00; N 8,92. ИК-спектр, $\nu, см^{-1}$: 1605 (аром. кольцо); 1640 (С=C); 1670 (С=N); 1765 (С=O лакт.); 3270 (NH).

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,15 с (12H); 2,25 д и 2,85 д (2H, $J=19,0$); 5,20 д (1H, $J=2,5$); 7,15–7,40 м (5H, C₆H₅); 8,8 с (1H, NH).

2,4-Динитрофенилгидразон 3-формил-2,2,6,6-тетраметил-1,7-диоксастиро[4,4]нонен-3-она-8 (8). К 0,45 г (0,002 моль) соединения **3**, растворенного в 10 мл 20%-го водного этанола, добавляют 0,39 г (0,002 моль) 2,4-динитрофенилгидразина, растворенного в 5 мл 20%-го водного этанола, и 1–2 капли конц. серной кислоты. Образовавшиеся через 1,5 ч желтые кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 6,0 г (выход 81%) 2,4-динитрофенилгидразона с $T_{пл.} 160–162^{\circ}C$ (из этанола). R_f 0,54. Найдено, %: С 53,57; Н 5,02; N 13,95. C₁₈H₂₀N₄O₇. Вычислено, %: С 53,46; Н 4,95; N 13,86. ИК-спектр, $\nu, см^{-1}$: 1605 (аром. кольцо); 1640 (С=C); 1670 (С=N), 1760 (С=O лакт.); 3285 (NH).

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,18 с (12H); 2,20 д и 2,80 д (2H, $J=19,5$); 5,20 д (1H, $J=2,0$); 7,75 м (1H, аром.); 8,70 с (1H, NH).

ЛИТЕРАТУРА

1. **Аветисян А.А., Меликян Г.С., Дангян М.Т., Мацоян С.Г.** Синтез ненасыщенных γ -лактонов конденсацией ацилоинов с малоновым и циануксусным эфирами. // ЖОрХ, 1972, т. 8, вып. 2, с. 274.
2. **Аветисян А.А., Джанджапанян А.Н., Карагез С.Х., Дангян М.Т.** Взаимодействие α -кетоспиртов с малоновым эфиром в присутствии поташа. // Арм. хим. ж., 1977, т. 30, № 1, с. 90.
3. **Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г., Карапетян Л.В., Балаян Л.С.** Новый метод синтеза 2-функционально замещенных 2-бутен-4-олидов. // Ученые записки ЕГУ, 2005, № 1, с. 84–87.
4. **Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г., Пириджания Р.А.** Синтез гетероспиранов, содержащих γ -лактонное кольцо. // ЖОрХ, 2008, т. 44, вып. 7, с. 1086–1090.
5. **Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г., Аветисян И.Г.** Изучение реакции бромирования 2-функционально замещенных 2-бутен-4-олидов. // Арм. хим. ж., 1984, т. 37, № 1, с. 36.
6. **Аветисян А.А., Овсеян В.В., Токмаджян Г.Г.** Селективное окисление бромметильной группы замещенных 2-бутен-4-олидов. // ХГС, 1984, № 6, с. 740.
7. **Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г., Карапетян Л.В.** Некоторые химические превращения 2-этоксикарбонил-3-бромметил-4,4-диметил-2-бутен-4-олидов. // Ученые записки ЕГУ, 2003, № 1, с. 80–85.
8. **Ավետիսյան Ա., Թոքմաջյան Գ., Կարապետյան Լ., Պարոնիկյան Ռ., Ստեփանյան Հ., Ղարիբջանյան Բ.** Հակամանրէային ակտիվություն ունեցող 3-օքսիմէթիլ-4,4-երկմէթիլ-2-բրոմտէն-4-օլիդ. // ՀՀ արտոնագիր № 2008 A2, 2007.

Գ.Գ. ԹՈՔՄԱԶՅԱՆ

2,2,3,6,6-ՊԵՆՏԱՄԵԹԻԼ-1,7-ԴԻՕՔՍԱՍՊԻՐՈ[4,4]ՆՈՆԵՆ-3-ՈՆ-8-Ի ԲՐՈՄՍԱՑՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՍՏԱՑՎԱԾ 3-ԲՐՈՄՄԵԹԻԼ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՀԻՍԱՆ ՎՐԱ ՍՊԻՐՈԼԱԿՏՈՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա մ փ ո փ ո մ

Իրականացվել է 2,2,3,6,6-պենտամէթիլ-1,7-դիօքսասպիրո[4,4]նոնեն-3-ոն-8-ի բրոմացման ռեակցիան մոլեկուլային բրոմով և N-բրոմսուկցինիմիդով: Ստացված 3-բրոմմէթիլ ածանցյալի փոխազդեցությամբ դիմէթիլսուլֆօքսիդի, թիոմիզանյութի, թիոսեմիկարբազիդի և այլ ռեագենտների հետ իրականացվել է սպիրոլակտոնների մի շարք նոր ածանցյալների սինթեզը:

G. G. TOKMAJYAN

STUDY OF BROMINATION REACTION OF
2,2,3,6,6-PENTAMETHYL-1,7-DIOXASPIRO[4,4]NONEN-3-ONE-8 AND
THE SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF SPIROLACTONES ON
THE BASE OF 3-BROMOMETHYL DERIVATIVE

Summary

Bromination reaction of 2,2,3,6,6-pentamethyl-1,7-dioxaspiro[4,4]nonen-3-one-8 with molecular bromine and N-bromsuccinimide has been studied. New derivatives of spirolactones have been synthesized on the base of 3-bromomethyl derivative.