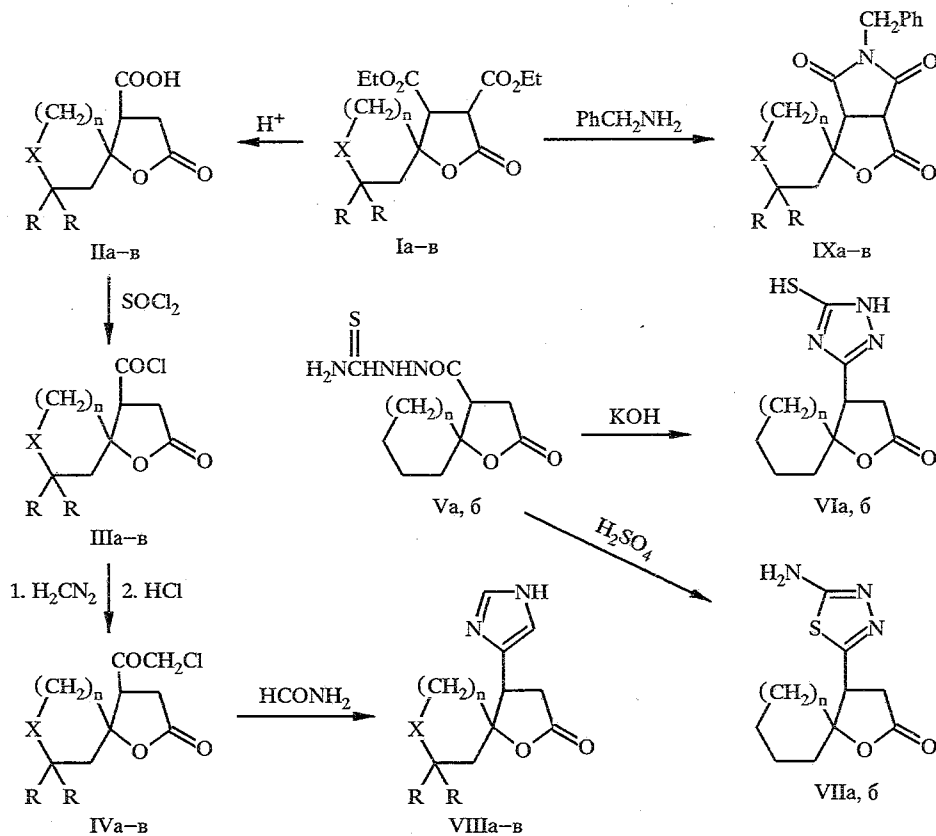


Р. А. Куроян, С. А. Погосян, Н. П. Григорян

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
КАРБО(ГЕТЕРО)ЦИКЛОСПИРОБУТАНОЛИДОВ

Диэтиловые эфиры 2-оксо-1-оксаспиро [4,4]нонан-3,4-дикарбоновой, 2-оксо-1-оксаспиро [4,5]декан-3,4-дикарбоновой и 7,7-диметил-1,8-диоксаспиро [4,5]декан-3,4-дикарбоновой кислот (Ia—в) под действием соляной кислоты превращаются в 2-оксо-1-оксаспиро [4,4]нонан-, 2-оксо-1-оксаспиро [4,5]декан- и 7,7-диметил-1,8-диоксаспиро [4,5]декан-4-карбоновые кислоты (IIa—в), которые трансформированы в хлорангидриды IIIa—в, а последние в хлорметилкетоны IVa—в. Взаимодействием хлорангидридов IIa,б с тиосемикарбазидом синтезированы тиосемикарбазиды кислот Va,б, которые в растворе едкого кали превращаются в триазолы VIa,б, а в серной кислоте — в тиадиазолы VIIa,б. Взаимодействием хлорметилкетонов IVa—в с формамидом синтезированы имидазолы VIIIa—в. Диэфиры Ia—в взаимодействуют с бензиламином с образованием N-бензилимидов IXa—в.

Ранее нами был разработан удобный метод синтеза 3,4-диэтоксикарбонилкарбо(гетеро)циклоспиробутанолидов [1, 2]. Одновременно было показано, что диэфиры легко можно превратить в моноэфиры, причем деэтоксикарбонилирование обязательно происходит из положения 3 бутанолидного цикла. Продолжая изучение химических свойств 3,4-диэтоксикарбонилкарбо(гетеро)циклоспиробутанолидов, мы изучили их поведение в кислой среде. Диэфиры Ia—в при кипячении в концентрированной соляной



I—IX а R=H, X=CH<sub>2</sub>, n=1; б R=H, X=CH<sub>2</sub>, n=2; в R=Me, X=O, n=2

кислоте гидролизуются. При этом декарбоксилирование бутанолида происходит также из положения 3, вследствие чего получаются моноокислоты IIa—v. На основе полученных кислот разработаны методы синтеза производных карбо(гетеро)циклоспиробутанолидов, содержащих в положении 4 бутанолидного цикла триазольные, тиadiaзольные и имидазольные гетероциклы. Кислоты IIa—v трансформированы в хлорангидриды IIIa—v. Взаимодействием IIa,б с тиосемикарбазидом в пиридине при 0 °С синтезированы тиосемикарбазиды кислот Va,в, которые в присутствии гидроксида калия циклизуются в триазолы VIa,в, а в присутствии концентрированной серной кислоты — в тиadiaзолы VIIa,б. Полученные триазолы и тиadiaзолы представляют собой кристаллические вещества, нерастворимые в обычных органических растворителях. В отличие от тиadiaзолов, триазолы легко растворяются в 10% растворе едкого натра. Для синтеза имидазольных производных карбо(гетеро)циклоспиробутанолидов VIIIa—в из хлорангидридов кислот IIIa—v синтезированы хлорметилкетоны IVa—v, которые были конденсированы с формамидом. Характерным резонансным поглощением имидазолов VIIIa—v в ПМР спектрах являются синглетные сигналы атома водорода при 7,73 м. д. в  $\text{CH}=\text{N}$  группе.

Нами разработан также метод синтеза N-бензилимидов карбо(гетеро)циклоспиробутанолидов IXa—в конденсацией диэфиров Ia—в с бензиламином с использованием небольшого количества метанола. В ПМР спектрах протоны положений 3 и 4 бутанолидного цикла проявляются в виде дублетов, соответственно для IXa при 3,36 и 3,96 м. д., для IXб 3,43 и 3,93 м. д. и для IXв 3,20 и 4,23 м. д.

Строение полученных соединений подтверждено ИК, ЯМР и масс-спектрометрией.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР записаны на приборе Varian T-60 в  $\text{CDCl}_3$  (IIa,б; IIIa—v; IVa—v; VIIa—v),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (IXa—v),  $\text{DMCO-D}_6$  (IIв, Va,б, VIIa,б), Varian T-200 в  $\text{DMCO-D}_6$  (Va,б). Масс-спектры получены на спектрометре MX-1303 с прямым вводом образца в ионный источник при ионизирующем напряжении 50 эВ. Чистоту полученных веществ контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с применением систем: хлороформ—ацетон, 8 : 2 (IIa—в, IIIa—в, VIIIб,в); хлороформ—ацетон, 1 : 1 (VIIa), хлороформ—метанол, 8 : 2 (Vб, VIб, VIIa); ацетон—бензол, 5 : 3 (Va); хлороформ—этанол, 8 : 2 (IXa—в).

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н, N и S соответствуют расчетным.

Характеристики полученных веществ приведены в таблице.

2-Оксо-1-оксаспиро[4,4]нонан-4-карбоновая кислота (IIa,  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ ), 2-оксо-1-оксаспиро[4,5]декан-4-карбоновая кислота (IIб,  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ), 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро[4,5]декан-4-карбоновая кислота (IIв,  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$ ). Смесь 0,1 моль соединения Ia—в и 148 мл концентрированной соляной кислоты кипятят 5 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы фильтруют и промывают небольшими порциями эфира. Перекристаллизация из воды для IIa,б и для IIв из этанола.

Хлорангидрид 2-оксо-1-оксаспиро[4,4]нонан-4-карбоновой кислоты (IIIa,  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ ), хлорангидрид 2-оксо-1-оксаспиро[4,5]декан-4-карбоновой кислоты (IIIб,  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ ), хлорангидрид 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро[4,5]декан-4-карбоновой кислоты (IIIв,  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ ). Суспензию 0,1 моль кислоты IIa—в в 200 мл абс. бензола и 17,8 г (0,15 моль) хлористого тионила кипятят 6 ч, отгоняют бензол и избыток хлористого тионила при пониженном давлении. К остатку дважды добавляют по 70 мл абс. бензола и отгоняют. Остаток перегоняют в вакууме.

2-Оксо-4-хлорацетил-1-оксаспиро[4,4]нонан (IVa,  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ ), 2-оксо-4-хлорацетил-1-оксаспиро[4,5]декан (IVб,  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$ ), 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро[4,5]декан (IVв,  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$ ). К эфирному раствору диазометана, полученному из 41 г (0,4 моль) N-нитрозометилмочевины, при охлаждении до  $-5^\circ\text{C}$  и перемешивании прибавляют в течение 30 мин раствор

## Характеристика синтезированных соединений

Соединение	$T_{пл}^{\circ}C,$ $T_{кип}^{\circ}C$ (мм рт. ст.)	$R_f$	ИК спектр, $\nu$ , $cm^{-1}$	Спектр ПМР, $\delta$ , м. д. (J, Гц)	$M^+$	Выход, %
IIa	152...153	0,41	1720 (C=O, кисл.); 1810 (C=O, лакт.); 3100, 3200 (OH, кисл.)	1,36...2,43 (8H, м, 6,7,8,9-CH <sub>2</sub> ); 2,56...2,93 (2H, м, 3-CH <sub>2</sub> ); 3,13...3,40 (1H, м, 4-CH); 10,16 (1H, с, COOH)	184	35
IIб	190	0,50	1735 (C=O, кисл.); 1760 (C=O, лакт.); 3100, 3200 (OH, кисл.)	1,30...1,96 (10H, м, 6,7,8,9,10-CH <sub>2</sub> ); 2,46...3,30 (3H, м, 3-CH <sub>2</sub> и 4-CH)	198	70
IIв	190...192	0,80	1720 (C=O, кисл.); 1780 (C=O, лакт.); 3100, 3200 (OH, кисл.)	1,20 с и 1,30 с (по 3H, 7-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 1,41...2,26 (4H, м, 6,10-CH <sub>2</sub> ); 2,40...2,93 (3H, м, 3-CH <sub>2</sub> , 4-CH); 3,43...4,16 (2H, м, 9-CH <sub>2</sub> ); 11,20 (1H, с, COOH)	228	54
IIIa	163...165 (3)	—	—	1,46...2,30 (8H, м, 6,7,8,9-CH <sub>2</sub> ); 2,73...3,00 (2H, м, 3-CH <sub>2</sub> ); 3,61...4,03 (1H, м, 4-CH)	—	90
IIIб	168...171 (3)	—	—	1,13...2,36 (10-H, м, 6,7,8,9,10-CH <sub>2</sub> ); 2,73 (2H, д, 3-CH <sub>2</sub> ); 3,36...3,83 (1H, м, 4-CH)	—	94
IIIв	158...160 (3)	—	—	1,23 с и 1,30 с (по 3H, 7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1,50...2,16 (4H, м, 6,10-CH <sub>2</sub> ); 2,26...3,16 (2H, м, 3-CH <sub>2</sub> ); 3,33...3,96 (3H, м, 4-CH, 9-CH <sub>2</sub> )	—	87
IVa	50...52	0,74	1720 (C=O, кетон); 1760 (C=O, лакт.)	1,50...2,16 (8H, м, 6,7,8,9-CH <sub>2</sub> ); 2,66...2,93 (2H, д, 3-CH <sub>2</sub> ); 3,70...3,93 (1H, м, 4-CH); 4,30 (2H, с, CH <sub>2</sub> CO)	216/218	60
IVб	130...132	0,73	1725 (C=O, кетон); 1750 (C=O, лакт.)	0,80...2,00 (10H, м, 6,7,8,9,10-CH <sub>2</sub> ); 2,92...3,8 (3H, м, 3-CH <sub>2</sub> и 4-CH); 4,15 (2H, с, CH <sub>2</sub> CO)	231/233	87
IVв	86	0,55	1700 (C=O, кетон); 1760 (C=O, лакт.)	1,26 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 1,36 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 1,46...1,73 (2H, м, 10-CH <sub>2</sub> ); 1,90 (2H, с, 6-CH <sub>2</sub> ); 2,65...3,00 (2H, м, 3-CH <sub>2</sub> ); 3,40...4,10 (3H, м, 3-CH <sub>2</sub> и 4-CH)	—	45
Va	168...170	0,53	1750 (C=O, лакт.); 3200 (11H, тиамид.)	1,30...1,63 (8H, м, 6,7,8,9-CH <sub>2</sub> ); 2,16...2,86 (3H, м, 3-CH <sub>2</sub> , 4-CH); 7,40 (2H, д, NH <sub>2</sub> ); 13,26 (1H, с, C-NH); 14,43 (1H, с, CONH)	—	60
Vб	130...132	0,52	1460 (C=S); 1750 (C=O, лакт.); 3180...3200 (NH, тиамид.)	1,13...2,13 (10H, м, 6,7,8,9,10-CH <sub>2</sub> ); 2,55...3,15 (3H, м, 3-CH <sub>2</sub> , 4-CH); 7,88 (2H, д, NH <sub>2</sub> ); 9,48 (1H, с, C-NH); 10,17 (1H, с, CONH)	—	72

VIa	255...256	0,56	1680 (C=O, лакт.); 3100 (NH)	—	—	93
VIб	170...172	0,41	1690 (C=O, лакт.); 3200 (NH)	—	253	91
VIIa	235...236	0,56	1680 (C=O, лакт.); 3100 (NH <sub>2</sub> )	1,00...1,90 (8H, м, 6,7,8,9-CH <sub>2</sub> ); 2,40...2,70 (1H, м, 4-CH); 2,85...4,30 (2H, м, 3-CH <sub>2</sub> )	239	76
VIIб	182...185	0,43	1690 (C=O, лакт.); 3100...3200 (NH <sub>2</sub> )	1,02...2,00 (10H, м, 6,7,8,9,10-CH <sub>2</sub> ); 2,45...2,85 (1H, м, 4-CH); 2,90...3,55 (2H, м, 3-CH <sub>2</sub> )	253	74
VIIIa	167...168	0,50	1600 (C=C); 1650 (C=N); 1750 (C=O, лакт.); 3100 (NH, имидазол)	1,33...2,33 (8H, м, 6,7,8,9-CH <sub>2</sub> ); 2,80...3,03 (2H, м, 3-CH <sub>2</sub> ); 3,21...3,40 (1H, м, NH); 3,60...4,00 (1H, м, 4-CH); 7,06 (1H, с, 5'-C=CH); 7,73 (1H, с, 2-N=CH)	206	70
VIIIб	160...162	0,64	1580 (C=C); 1650 (C=N); 1760 (C=O, лакт.); 3110 (NH, имидазол)	0,73...2,13 (10H, м, 6,7,8,9,10-CH <sub>2</sub> ); 2,73...3,13 (2H, м, 3-CH <sub>2</sub> ); 3,23...3,76 (2H, м, NH, 4-CH); 7,10 (1H, с, 5'-C=CH); 7,73 (1H, с, 2-N=CH)	220	70
VIIIв	Аморф.	0,55	1600 (C=C); 1650 (C=N); 1760 (C=O, лакт.); 3100...3110 (NH, имидазол)	1,23 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 1,36 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 1,30...1,60 (2H, м, 10-CH <sub>2</sub> ); 1,70 д и 1,90 д (по 1H, 6-CH <sub>2</sub> ); 2,70...3,10 (2H, м, 3-CH <sub>2</sub> ); 3,20...3,50 (1H, м, NH); 3,60...3,80 (1H, м, 4-CH); 7,09 (1H, с, 5'-C=CH); 7,71 (1H, с, 2-N=CH)	—	72
IXa	120...122	0,67	1580...1600 (C=C, аром.); 1695, 1750 (C=O, имид.); 1780 (C=O, лакт.)	1,53...2,06 (8H, м, 6,7,8,9-CH <sub>2</sub> ); 3,43 (1H, д, J = 8, 4-CH); 3,93 (1H, д, J = 8, 3-CH); 4,56 (2H, с, N-CH <sub>2</sub> ); 7,13...7,16 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	299	50
IXб	128...130	0,64	1600 (C=C, аром.); 1695, 1755 (C=O, имид.); 1780 (C=O, лакт.)	1,40...1,86 (10H, м, 6,7,8,9,10-CH <sub>2</sub> ); 3,36 (1H, д, J = 8, 4-CH); 3,96 (1H, д, J = 8, 3-CH); 4,60 (2H, с, N-CH <sub>2</sub> ); 7,23...7,40 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	313	40
IXв	194...195	0,60	1580...1610 (C=C, аром.); 1690, 1750 (C=O, имид.); 1780 (C=O, лакт.)	0,86 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 0,96 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 1,1...2,00 (4H, м, 6,10-CH <sub>2</sub> ); 3,20 (1H, д, J = 8, 4-CH); 3,30...3,60 (2H, м, 9-CH <sub>2</sub> ); 4,23 (1H, д, J = 8, 3-CH); 4,40 (2H, с, N-CH <sub>2</sub> )	343	42

0,1 моль хлорангидрида IIIa—в 100 мл абс. эфира. Перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждают до  $-5^{\circ}\text{C}$  и по каплям прибавляют 100 мл концентрированной соляной кислоты. Затем смесь нагревают 1 ч. Эфирный слой отделяют, водный — нейтрализуют углекислым калием, экстрагируют эфиром. Экстракты промывают водой и сушат над безводным хлористым кальцием. После отгонки растворителей образовавшиеся кристаллы промывают эфиром и перекристаллизовывают из этилового спирта.

Тиосемикарбазид 2-оксо-1-окса Spiро[4,4]нонан-4-карбоновой кислоты (Va,  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{SO}_3$ ), тиосемикарбазид 2-оксо-1-окса Spiро[4,5]декан-4-карбоновой кислоты (Vб,  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{SO}_3$ ). Суспензируют 0,19 моль тиосемикарбазида в 100 мл сухого пиридина и при перемешивании и охлаждении при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин прибавляют 0,19 моль хлорангидрида IIIa,б в 100 мл сухого бензола. Перемешивание продолжают еще 4 ч до полного растворения тиосемикарбазида. Раствор выдерживают при комнатной температуре 12 ч. При перемешивании выливают в 1,3 л воды и продолжают перемешивать еще 2 ч до полного затвердевания осадка. Фильтруют, промывают 300 мл воды и перекристаллизовывают из ацетона.

2-Оксо-4-(5'-меркапто-1',2',4'-триазол-3'-ил)-1-окса Spiро[4,5]нонан (VIa,  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{SO}_2$ ), 2-оксо-4-(5'-меркапто-1',2',4'-триазол-3'-ил)-1-окса Spiро[4,5]декан (VIб,  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{SO}_2$ ). Кипятят 0,02 моль тиосемикарбазида Va,б и 1,75 г (0,032 моль) гидроксида калия в 25 мл воды 2 ч, фильтруют, охлаждают, подкисляют уксусной кислотой и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из метанола.

2-Оксо-4-(2'-амино-1',3',4'-триазол-5'-ил)-1-окса Spiро[4,4]нонан (VIIa,  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{SO}_2$ ), 2-оксо-4-(2'-амино-1',2',4'-тиадиазол-5'-ил)-1-окса Spiро[4,5]декан (VIIб,  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{SO}_2$ ). Вносят 0,03 моль тиосемикарбазида Va,б в 42 мл концентрированной серной кислоты до полного растворения, после чего выливают в 250 мл ледяной воды. Кристаллы фильтруют, промывают 75 мл водой и перекристаллизовывают из метанола.

4-(Имидазол-4'-ил)-2-оксо-1-окса Spiро[4,4]нонан (VIIIa,  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ), 4-(имидазол-4'-ил)-2-оксо-1-окса Spiро[4,5]декан (VIIIб,  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ ), 7,7-диметил-4-(имидазол-4'-ил)-2-оксо-1,8-диокса Spiро[4,5]декан (VIIIв,  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ ). Смесь 0,07 моль соответствующего хлоркетона IVa—в 86 мл формамида кипятят 2 ч. После охлаждения прибавляют 140 мл 3 N соляной кислоты, 5 г активированного угля и кипятят 15 мин. Горячий раствор фильтруют и после охлаждения прибавляют 50 мл 25% раствора аммиака и оставляют в холодильнике на ночь. Выпавшие кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из смеси бензол—петролейный эфир, 1:1.

N-Бензиламид 2-оксо-1-окса Spiро[4,4]нонан-3,4-дикарбоновой кислоты (IXa,  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ ), N-бензиламид 2-оксо-1-окса Spiро[4,5]декан-3,4-дикарбоновой кислоты (IXб,  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ), N-бензиламид 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диокса Spiро[4,5]декан-3,4-дикарбоновой кислоты (IXв,  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ ). Смесь 0,02 моль соответствующего диэтилового эфира Ia—в, 0,02 моль бензиламина и 5 мл метанола нагревают при  $55\text{--}60^{\circ}\text{C}$  на водяной бане 1 ч. Затем нагревают еще 1 ч под пониженным давлением, остаток растворяют в эфире, промывают 15% раствором соляной кислоты, водой, насыщенным раствором углекислого натрия и высушивают сульфатом магния. После отгонки эфира остаток растворяют в 30 мл абс. эфира, оставляют на ночь, выпавшие кристаллы отделяют и перекристаллизовывают из этанола (см. таблицу).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куроян Р. А., Погосян С. А., Григорян Н. П., Алексанян М. С., Карапетян А. А., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1991. — № 1. — С. 28.
2. Куроян Р. А., Погосян С. А., Григорян Н. П., Алексанян М. С., Карапетян А. А., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т. // Арм. хим. журн. — 1991. — Т. 44. — С. 152.