

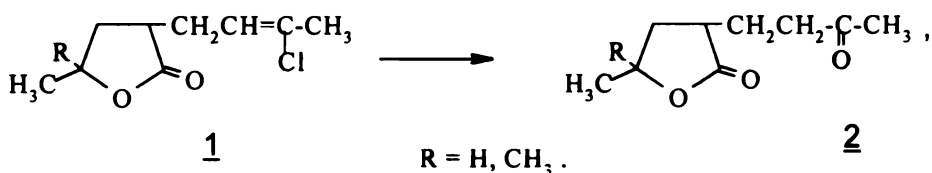
УДК 547.294.314.07(088.8)

Վ.Ս. ԱՐՄԵՆՅԱՆ, Թ.Վ. ԿՈՇԻԿՅԱՆ, Ջ.Վ. ԱՐՄԵՆՅԱՆ, Ա.Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

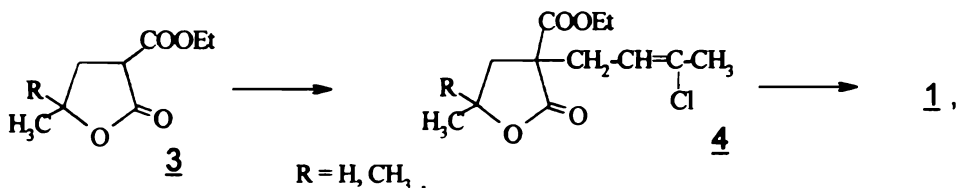
НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 2-(3'-ОКСОБУТИЛ)-4-ЗАМЕЩЕННЫХ-4-ПЕНТАНОЛИДОВ

Предложен усовершенствованный способ получения 2-этоксикарбонил-2-(3'-оксобутил)- и 2-(3'-оксобутил)-4-замещенных-4-пентанолидов серно-кислотным гидролизом соответствующих 2-(γ-хлоркротил)-4-замещенных-4-пентанолидов. Показано, что серно-кислотный гидролиз целесообразно проводить концентрированной (92–96%) серной кислотой. Найлены оптимальные условия, обеспечивающие высокие выходы целевых продуктов.

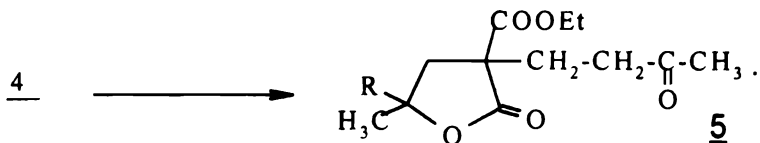
Нами был описан способ получения 2-(3'-оксобутил)-4-замещенных-4-пентанолидов циклизацией и одновременным серно-кислотным гидролизом аллил-(металлил)-γ-хлоркротилуксусных кислот, 96%-ой серной кислотой [1]. В продолжение этих исследований, а также с учетом перспективности указанных кетолактонов нами разработан новый подход к их получению, основанный на более доступной сырьевой базе. Сущность предложенного способа заключается в том, что 2-(3'-оксобутил)-4-замещенные-4-пентанолиды получают серно-кислотным гидролизом 2-(γ-хлоркротил)-4-замещенных-4-пентанолидов концентрированной серной кислотой:



В отличие от известного способа [1] в этом случае пригодна серная кислота, начиная с 85%-ой концентрации, однако для быстрого завершения процесса лучше применять 92–96%-ую серную кислоту. Исходные 2-(γ-хлоркротил)-4-замещенные-4-пентанолиды легко получают алкилированием доступных 2-этоксикарбонил-4-замещенных-4-пентанолидов 1,3-дихлор-2-бутеном:



Реакция проводилась в среде абсолютного этанола и в присутствии эквивалентного количества этилата натрия. Гидролиз и декарбоксилирование последних приводят к лактонам 1 с высокими выходами (86–88%). Найдено, что лактоны 1 можно получить также не выделяя соединения 4, т. е. одnoreакторным способом. Показано, что лактоны 4 легко подвергаются серно-кислотному гидролизу с образованием 2-этоксикарбонил-2-(3'-оксобутил)-4-замещенных-4-пентанолидов:



Полученные кетолактоны 5 – новые, интересные соединения, обладающие большим синтетическим потенциалом; в частности кетобутил-лактоны являются хорошими исходными соединениями для синтеза индолил-лактонов, некоторые малотоксичные соли которых обладают сосудорасширяющей активностью, стимулируют сердечную деятельность и применяются при профилактике инфаркта миокарда [2,3].

**Экспериментальная часть.** ИК-спектры сняты на приборе UR-20 в тонком слое. ТСХ проведена на пластинках марки “Silufol UV-254” в системе спирт : бензол : гексан – 3 : 3 : 10, проявление – парами йода. 2-карбэтокси-4-замещенные-4-пентанолиды получены по [4].

**2-Этоксикарбонил-2-(γ-хлоркротил)-4-пентанолид.** К холодному раствору этилата натрия, приготовленному растворением 2,3г (0,1моль) металлического натрия в 100мл абсолютного этанола, при перемешивании добавляют 17,2г (0,1моль) 2-этоксикарбонил-4-пентанолида. Через 10 мин. к образовавшемуся натриевому производному лактона добавляют по каплям 13,8г (0,11моль) свежеперегнанного 1,3-дихлор-2-бутена. Перемешивание продолжают 0,5ч, затем нагревают на кипящей водяной бане до конца щелочной реакции (унив. индикатор) и отгоняют спирт. К остатку после охлаждения добавляют подкисленную (HCl) воду. Выделившийся органический слой экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. После отгонки эфира остаток дважды перегоняют в вакууме. Выход 22г (84,5%); т. кип. 112–113° (2мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4730;  $d_4^{20}$  1,1657;  $R_f$  0,47. Найдено, % : С 55,5; Н 6,50; Cl 13,35.  $C_{12}H_{17}O_4Cl$ . Вычислено, % : С 55,28; Н 6,53; Cl 13,63. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1770 (C=O лактон); 1730 (C=O сл. эфир); 1230 (C-O-C); 1640 (C=C); 700 (C-Cl).

**2-Этоксикарбонил-2-(γ-хлоркротил)-4,4-диметилбутанолид** получен аналогично предыдущему из 2,3г (0,1моль) металлического натрия, 100мл абсолютного этанола, 18,6г (0,1моль) 2-этоксикарбонил-4,4-диметил-бутанолида и 13,8г (0,11моль) 1,3-дихлор-2-бутена. Выход 23,9г (87%), т. кип. 107° (1мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4700;  $d_4^{20}$  1,1297;  $R_f$  0,45. Найдено, % : С. 56,58; Н 6,90; Cl 12,68.  $C_{13}H_{19}O_4Cl$ . Вычислено, % : С 56,83; Н 6,92; Cl 12,93. ИК-спектр аналогичен спектру предыдущего соединения.

**2-(γ-Хлоркротил)-4,4-диметилбутанолид.** а) К 23,6г (0,086моль) 2-этоксикарбонил-2-(γ-хлоркротил)-4,4-диметилбутанолиду при перемешивании по каплям добавляют раствор 8,7г (0,021моль) едкого натра в 20,2мл воды. После добавления смесь нагревают на кипящей водяной бане 3ч и

охлаждают. В тех же условиях остаток подкисляют соляной кислотой до рН 2 и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. После удаления эфира остаток декарбоксилируют, нагревая под низким давлением (20–30 мм) при 150–160°C, и перегоняют в вакууме. Выход 15,3г (88%), т. кип. 84° (1 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4760;  $d_4^{20}$  1,0882;  $R_f$  0,41. Найдено, % : С 59,35; Н 7,50; Cl 17,25.  $C_{10}H_{15}O_2Cl$ . Вычислено, % : С 59,26; Н 7,40; Cl 17,53. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$  : 1770 (C=O лактон); 1240 (C-O-C); 1640 (C=C); 700 (C-Cl), и полностью отсутствуют частоты, характерные сложноэфирной группе.

б) К холодному раствору этилата натрия приготовленного растворением 2,3г (0,1 моль) металлического натрия в 100 мл абсолютного этанола при перемешивании добавляют 18,6г (0,1 моль) 2-этоксикарбонил-4,4-диметилбутанолида. Через 10 мин. по каплям добавляют 13,8г (0,11 моль) 1,3-дихлор-2-бутена. Затем смесь нагревают на водяной бане до конца щелочной реакции и отгоняют спирт. К остатку после охлаждения добавляют 10г (0,25 моль) едкого натра в виде 30%-ого водного раствора. Дальнейший ход процесса выполняют как указано в пункте "а", и после аналогичной обработки остаток перегоняют в вакууме. Выход 18,2г (90%), т. кип. 84° (1 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4760.  $R_f$  0,41.

2-( $\gamma$ -Хлоркротил)-4-пентанолид получен аналогично предыдущему опыту. Выход по способу "а" составляет 86%, а по способу "б" – 89%, т. кип. 88–90° (2 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4795;  $d_4^{20}$  1,1194.  $R_f$  0,43. Найдено, % : С 57,00; Н 6,92; Cl 18,62.  $C_9H_{13}O_2Cl$ . Вычислено, % : С 57,29; Н 6,89; Cl 18,83. ИК-спектр аналогичен спектру предыдущего соединения.

2-Этоксикарбонил-2-(3'-оксобутил)-4,4-диметилбутанолид. К 13,7г (0,05 моль) 2-этоксикарбонил-2-( $\gamma$ -хлоркротил)-4,4-диметилбутанолиду при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 14 мл концентрированной серной кислоты (92–96%), поддерживая температуру смеси в пределах 20°C. После добавления продолжают перемешивание при комнатной температуре до конца выделения хлористого водорода. Затем содержимое колбы осторожно переливают в ледяную воду и через час экстрагируют эфиром (хлороформом). Экстракты промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 9,6г (75%), т. кип. 121° (1 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4580;  $d_4^{20}$  1,1020.  $R_f$  0,41. Найдено, % : С 60,74; Н 7,80.  $C_{13}H_{20}O_5$ . Вычислено, % : С 60,94; Н 7,81. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$  : 1770 (C=O лактон); 1730 (C=O сл. эфир); 1720 (C=O кетон); 1230 (C-O-C). Семикарбазон : т. пл. 127–128°C (водный спирт – 2 : 1).  $R_f$  0,47 (этанол : бензол – 1 : 5). Найдено, % : N 13,22.  $C_{14}H_{23}N_3O_5$ . Вычислено, % : N 13,45.

2-Этоксикарбонил-2-(3'-оксобутил)-4-метилбутанолид получен аналогично предыдущему из 13г (0,05 моль) 2-этоксикарбонил-2-( $\gamma$ -хлоркротил)-4-метилбутанолида и 14 мл концентрированной серной кислоты. Выход 8,8г (73%), т. кип. 130° (3 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4600;  $d_4^{20}$  1,1259.  $R_f$  0,40. Найдено, % : С 59,37; Н 7,45.  $C_{12}H_{18}O_5$ . Вычислено, % : С 59,50; Н 7,44. ИК-спектр аналогичен спектру предыдущего соединения. Семикарбазон : т. пл. 87–89°C (водный спирт – 2 : 1).  $R_f$  0,45 (этанол : бензол – 1 : 5). Найдено, % : N 14,00.  $C_{13}H_{21}N_3O_5$ . Вычислено, % : N 14,05.

2-(3'-Оксобутил)-4-пентанолид получен аналогично предыдущему серно-кислотным гидролизом 9,4г (0,05моль) 2-(γ-хлоркротил)-4-пентанолида. Выход 7,1г (83,5%), т. кип. 102° (1мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4580.  $R_f$  0,55 [1].

2-(3'-Оксобутил)-4,4-пентанолид получен аналогично предыдущему из 10,15г (0,05моль) 2-(γ-хлоркротил)-4,4-пентанолида и 14мл концентрированной серной кислоты. Выход 7,85г (85,3%), т. кип. 109–110° (2мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,4560.  $R_f$  0,65 [1].

Кафедра органической химии

Поступила 08.10.2001

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян В.С., О Ми Нам, Кочикян Т.В., Маркарян Т.Ю., Аветисян А.А. – Арм. хим. ж., 1988, т. 41, № 8, с. 522–524.
2. Patent 3528223 (US). β-(3-Indolylmethyl) butyric acid lactone compositons, useful as cardiovascular agents. / Dickel D.F., De Stevens G. – С.А., 1971, v. 74, 22694j.
3. Patent 3686211 (US). Indolylalkanoic acid lactones. / Dickel D.F., De Stevens G. – С.А., 1972, v. 77, 151925w.
4. Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Аветисян А.А. – Хим. ж. Арм., 2000, т.53, № 3–4, с.121–122.

Վ. Ս. ՀԱՐՈՒՅՈՒՆՅԱՆ, Տ.Վ. ԴՈՇԻԿՅԱՆ, Է.Վ. ՀԱՐՈՒՅՈՒՆՅԱՆ,  
Ա.Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

ՆՈՐ ՄՈՏԵՑՈՒՄ 2-(3'-ՕՔՍՈՔՐՈՒԹԻԼ)-4-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ-4-  
ՊԵՆՏԱՆՈԼԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻՆ

#### Ա ն փ ո փ ո ս մ

Մոաջարկված է 2-էթօքսիկարբոնիլ-2-(3'-օքսոբութիլ)- և 2-(3'-օքսոբութիլ)-4-տեղակալված-4-պենտանոլիդների ստացման կատարելագործված եղանակ համապատասխան 2-(γ-քլորկրոտիլ)-4-տեղակալված-4-պենտանոլիդների ծծմբաթթվական հիդրոլիզով: Ցույց է տրված, որ ծծմբաթթվական հիդրոլիզը նպատակահարմար է իրականացնել խիտ (92–96%) ծծմբական թթվով: Գտնված են ռեակցիայի օպտիմալ պայմանները, որոնք ապահովում են վերջանյութերի բարձր ելքերը:

V.S. HAROUTUNIAN, T.V. KOCHIKIAN, E.V. HAROUTUNIAN, A.A. AVETISIAN

#### A NEW APPROACH TO THE SYNTHESIS OF 2-(3'-OXOBUTHYL)-4-SUBSTITUTED-4-PENTANOLIDS

#### Summary

Improved method for obtaining 2-ethoxycarbonyl-2-(3'-oxobuthyl)- and (3'-oxobuthyl)-4-substituted-4-pentanolids by means of sulphuric acid hydrolysis of corresponding 2-(γ-chlorcrotyl)-4-substituted-4-pentanolids has been suggested. It has been shown that it is expedient to carry out the hydrolysis by saturated (92–96%) sulphuric acid.

Optimal conditions, which provide high yields of goaled products have been discovered.