

УДК 547.813 + 547.642 + 546.47 + 547.593

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛ-1-БРОМЦИКЛОГЕКСАНКАРБОКСИЛАТА С ЦИНКОМ И 3-АРИЛ-1-(2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНАМИ

© 2020 г. Е. А. Никифорова\*, Д. В. Байбародских, М. В. Дмитриев, Д. П. Зверев, Н. Ф. Кириллов

ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,  
614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева 15  
\*e-mail: vikro@ya.ru

Поступила в редакцию 25 августа 2020 г.  
После доработки 30 августа 2020 г.  
Принята к публикации 31 августа 2020 г.

В результате взаимодействия 3-арил-1-(2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-онов с метиловым эфиром 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинком после гидролиза реакционной смеси выделены спиродигидропиран-2-оны, содержащие в положении 6 1-(2-гидроксибензоил)циклогексильный заместитель. Структура продуктов подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

**Ключевые слова:** реакция Реформатского, алициклические реактивы Реформатского, метил-1-бромциклогексанкарбоксилат,  $\alpha,\beta$ -непредельные карбонильные соединения, халконы, дигидропиран-2-оны, спираны.

DOI: 10.31857/S0514749220110130

Карбоциклические реактивы Реформатского взаимодействуют с халконами с образованием замещенных спиродигидропиран-2-онов, обладающих анальгетической активностью [1–3]; в то же время с 1-арил-3-(2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-онами образуются соответствующие замещенные спирохроман-2-оны [4].

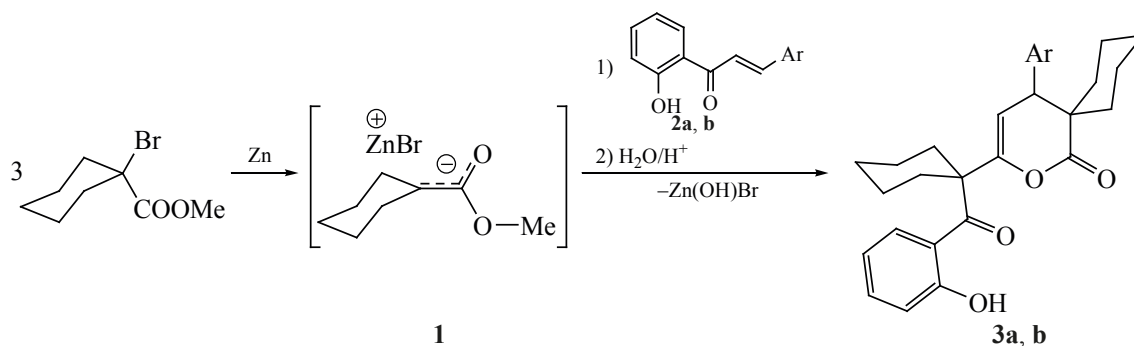
Нами было изучено взаимодействие реактива Реформатского **1**, полученного из метил-1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка, с 3-арил-1-(2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-онами **2a, b**. Было установлено, что неожиданно происходит присоединение к халконам **2** двух молекул реактива Реформатского (схема 1).

Структура полученных соединений **3** установлена на основании данных спектроскопии ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  и рентгеноструктурного анализа. В ИК

спектрах соединений **3a, b** присутствуют две полосы поглощения карбонильных групп – лактонной при 1758 и 1759  $\text{cm}^{-1}$ , соответственно, и кетонной при 1682 и 1681  $\text{cm}^{-1}$ , соответственно. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  этих соединений присутствуют характеристические дублеты протонов лактонного цикла при атомах углерода  $\text{C}^5$  с химическими сдвигами 3.43 и 3.40 м.д. и  $\text{C}^4$  с химическими сдвигами 5.44 и 5.39 м.д., соответственно для **3a** и **3b**, а интегральная интенсивность мультиплетов, принадлежащих протонам циклогексановых фрагментов, в области 0.95–2.60 м.д. соответствует 20 протонам.

Для однозначного установления структуры продуктов **3** был проведен рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения **3a**, который показал, что оно представляет собой 3-[1-(2-гидроксибензоил)циклогексил]-5-фенил-2-оксаспиро[5.5]ундец-3-ен-1-он (см. рисунок).

Схема 1.



1  
Ar = Ph (a), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b).

Соединение **3a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Длины связей и валентные углы в молекуле принимают обычные для соответствующих фрагментов значения. Группа O–H образует с кетонной карбонильной группой внутримолекулярную водородную связь O<sup>1</sup>–H<sup>1</sup>...O<sup>2</sup>.

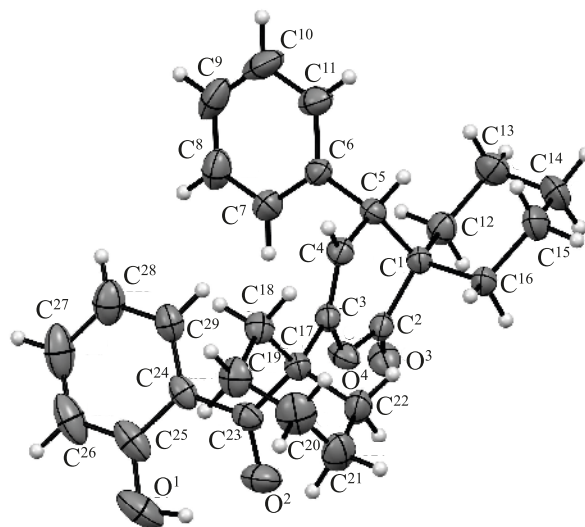
Предполагаем, что образование соединений **3** происходит следующим образом (схема 2).

**Соединения 3a, b (общая методика).** К смеси 3 г цинка, 0,5 г метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и 5 мл толуола после начала реакции прикапывали смесь 10 ммоль 3-арил-1-(2-гидроксибензил)проп-2-ен-1-она (**2**), 35 ммоль метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты, 3 мл ГМФТА и 20 мл толуола. Затем реакционную смесь кипятили 4 ч, охлаждали, сливали с избытка цинка, гидролизovali 5%-ной уксусной кислотой, органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали этилацетатом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворители отгоняли и синтезированные соединения перекристаллизовывали из этилацетата.

**3-[1-(2-Гидроксибензоил)циклогексил]-5-фенил-2-оксапиро[5.5]ундец-3-ен-1-он (3a).** Выход 2.31 г (52%), т.пл. 189–190°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1758, 1682 (C=O), 1634 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.02–2.52 м [20H, 2(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 3.43 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 6.4 Гц), 5.43 д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 6.4 Гц), 6.63 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.0 Гц), 6.97–7.03 м (3H<sub>аром</sub>), 7.21–7.25 м (3H<sub>аром</sub>), 7.38 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.0 Гц), 8.06 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.0 Гц), 12.26 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 21.89, 22.15, 22.82, 22.86, 25.66, 25.94, 30.52, 33.96, 34.06,

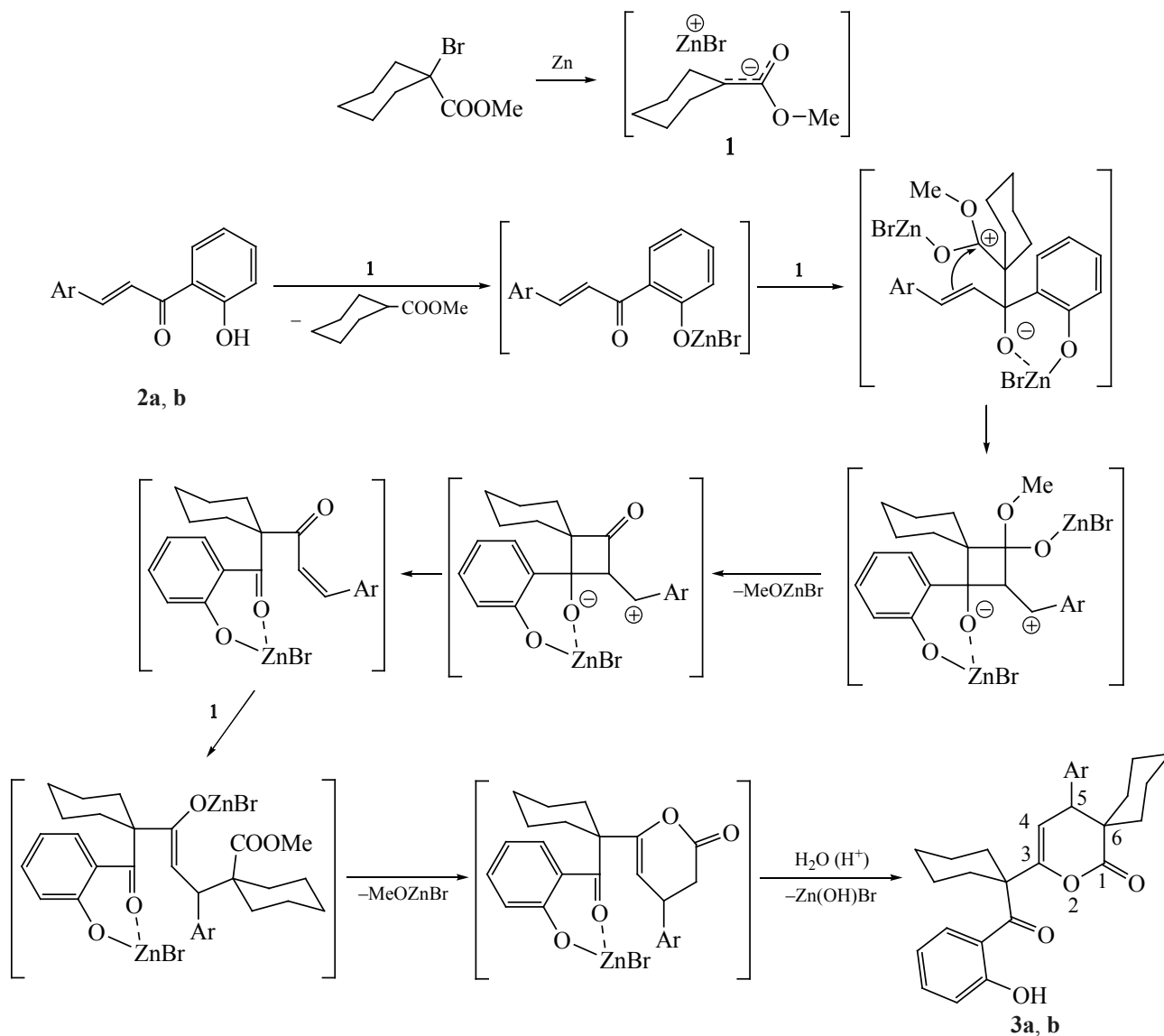
34.45, 44.40, 55.19 (C<sub>циклогексан</sub>); 48.61 (C<sup>5</sup>); 103.55, 118.00, 118.35, 119.22, 127.61, 128.49, 128.97, 130.65, 135.78, 139.97, 153.96, 163.44 (C<sub>аром</sub>, CH=C); 172.25 (CO<sub>лакт</sub>), 205.83 (CO<sub>кет</sub>). Найдено, %: C 78.59; H 7.21. C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 78.35; H 7.26.

**3-[1-(2-Гидроксибензоил)циклогексил]-5-(4-хлорфенил)-2-оксапиро[5.5]ундец-3-ен-1-он (3b).** Выход 2.78 г (58%), т.пл. 208–209°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1759, 1681 (C=O), 1634 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.01–2.50 м [20H, 2(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 3.41 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 6.4 Гц), 5.39 д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 6.4 Гц), 6.64 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.6, 8.4 Гц), 6.93 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.4 Гц), 7.00 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.4 Гц), 7.20 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.4 Гц), 7.41 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.6, 8.4 Гц), 8.03 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.4 Гц), 12.24 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ ,



Общий вид молекулы 3-[1-(2-гидроксибензоил)циклогексил]-5-фенил-2-оксапиро[5.5]ундец-3-ен-1-она (**3a**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Схема 2.



м.д.: 21.86, 22.13, 22.83, 22.86, 25.60, 25.91, 30.55, 33.92, 34.07, 34.50, 44.36, 55.21 (C<sub>циклогексан</sub>); 48.00 (C<sup>5</sup>); 103.17, 117.97, 118.28, 119.37, 129.14, 129.78, 130.45, 133.52, 135.92, 137.68, 154.35, 163.53 (C<sub>аром</sub>, CH=C); 171.96 (CO<sub>лакт</sub>), 205.63 (CO<sub>кет</sub>).  
Найдено, %: C 72.44; H 6.38; Cl 7.63. C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>4</sub>.  
Вычислено, %: C 72.72; H 6.52; Cl 7.40.

ИК спектры синтезированных соединений получены на Фурье-спектрометре Spectrum Two (PerkinElmer, США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H растворов этих соединений в CDCl<sub>3</sub> записаны на спектрометре Bruker Avance III

ND 400 (Швейцария) [рабочая частота 400 (<sup>1</sup>H) и 100 (<sup>13</sup>C) МГц] в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube (Германия). Температуру плавления измеряли на приборе MP-70 фирмы Mettler Toledo (Швейцария).

Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent, США) с CCD-детектором по стандартной методике (MoK<sub>α</sub>-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3

ABSPACK [5]. Сингония кристалла ( $C_{29}H_{32}O_4$ ,  $M$  444.55) моноклинная, пространственная группа  $P2_1/n$ ,  $a$  14.202(2),  $b$  10.8576(17),  $c$  15.558(3) Å,  $\beta$  100.129(16)°,  $V$  2361.7(7) Å<sup>3</sup>,  $Z$  4,  $d_{\text{выч}}$  1.250 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  0.082 мм<sup>-1</sup>. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [6] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [7] с графическим интерфейсом WinGX [8]. Атом водорода группы ОН уточнен независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения:  $R_1$  0.0498 [для 4125 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2$  0.1293 (для всех 5481 независимых отражений),  $S$  1.055. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2032730 и могут быть запрошены по адресу [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

### ВЫВОДЫ

Взаимодействие 3-арил-1-(2-гидроксифенил)-проп-2-ен-1-онов с метил-1-бромциклоалканкарбоксилатом и цинком происходит иначе, чем описанное ранее для других халконов, включает присоединение к молекуле субстрата двух молекул реактива Реформатского и приводит к новым потенциально биологически активным спиро- $\delta$ -лактонам, содержащим 1-(2-гидроксибензоил)циклогексильный заместитель. Предложена схема образования полученных продуктов.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследова-

ований (грант № 18-33-00509) и Правительства Пермского края.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г. *ЖОХ*. **2008**, *78*, 1189–1191. [Kirillov N.F., Gavrilov A.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 1422–1424.] doi 10.1134/S1070363208070244
2. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 975–976. [Kirillov N.F., Gavrilov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 963–964.] doi 10.1134/S1070428008070051
3. Кириллов Н.Ф., Махмудов Р.Р., Гаврилов А.Г., Марданова Л.Г., Вахрин М.И. *Хим.-фарм. ж.* **2013**, *47*, 41–42. [Kirillov N.F., Makhmudov R.R., Gavrilov A.G., Mardanova L.G., Vakhrin M.I. *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47*, 40–41.] doi 10.1007/s11094-013-0892-7
4. Никифорова Е.А., Байбародских Д.В., Кириллов Н.Ф., Дмитриев М.В., Шуруп С.Н. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 395–401. [Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Kirillov N.F., Dmitriev M.V., Shurov S.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 339–344.] doi 10.1134/S1070428019030114
5. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33
6. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
7. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
8. Farrugia L.J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854. doi 10.1107/S0021889812029111

# Interaction of Methyl 1-Bromocyclohexanecarboxylate with Zinc and 3-Aryl-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-ones

E. A. Nikiforova\*, D. V. Baibarodskikh, M. V. Dmitriev, D. P. Zverev, and N. F. Kirillov

*Perm State National Research University, 614990, Russia, Perm, ul. Bukireva 15*

*\*e-mail: vikro@ya.ru*

Received August 25, 2020; revised August 30, 2020; accepted August 31, 2020

As a result of the interaction of 3-aryl-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-ones with methyl 1-bromocyclohexane+carboxylate and zinc, spirodihydropyran-2-ones with 1-(2-hydroxybenzoyl)cyclohexyl substituent at 6 carbon atom were isolated after hydrolysis of the reaction mixture. Structures of the products were confirmed by X-ray diffraction.

**Keywords:** Reformatsky reaction, alicyclic Reformatsky reagents, methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate,  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds, chalcones, dihydropyran-2-ones, spiranes