

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2- И 4-(АРИЛМЕТИЛИДЕНАМИНО)ФЕНОЛОВ С МЕТИЛ-1-БРОМЦИКЛОГЕКСАНКАРБОКСИЛАТОМ И ЦИНКОМ

© 2021 г. Е. А. Никифорова*, Д. В. Байбародских, Д. П. Зверев,
М. В. Дмитриев, Н. Ф. Кириллов

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

Поступила в редакцию 22.03.2021 г.

После доработки 29.03.2021 г.

Принята к публикации 31.03.2021 г.

2-(и 4)-(Арилметилиденамино)фенолы взаимодействуют с реактивом Реформатского, полученным из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, с образованием 3-арил-2-[2-(или 4-)гидроксифенил]-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов. Образование последних происходит посредством внутримолекулярной циклизации первоначальных продуктов присоединения цинкорганического реагента в результате нуклеофильной атаки атома азота на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы. Структура продуктов установлена методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: реакция Реформатского, 1-бромциклоалканкарбоксилаты, 1-бромциклогексанкарбоксилат, спирогетероциклы, азетидин-2-оны, β -лактамы, основания Шиффа, аминофенол

DOI: 10.31857/S0514749221080061

ВВЕДЕНИЕ

Реактивы Реформатского взаимодействуют с основаниями Шиффа с образованием азетидинов [1, 2], которые обладают биологической активностью [3]. Карбоциклические реактивы Реформатского в тех же условиях образуют спироазетидиноны [4, 5]. Спиروазетидиноны, в том числе содержащие гидроксифенильный заместитель, также проявляют различные виды биологической активности [6, 7].

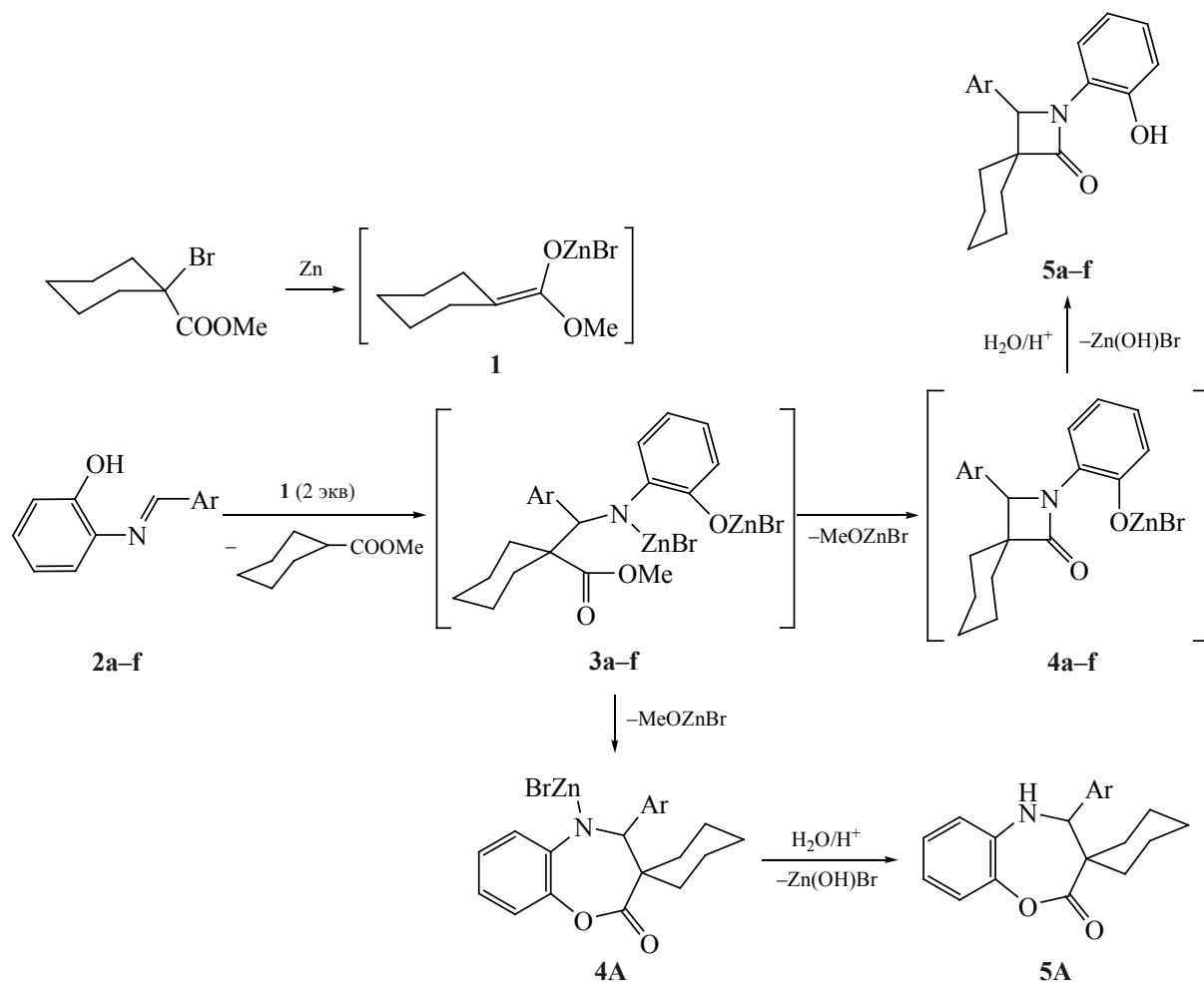
С целью получения новых потенциально биологически активных соединений нами было изучено взаимодействие реактива Реформатского **1**, полученного из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, с основаниями Шиффа **2** и **6** на основе *o*- и *n*-аминофенолов, соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали наши исследования, реактив Реформатского **1** присоединяется к двойной углерод-азотной связи 2-(арилметилиденамино)фенолов **2a–f** с образованием промежуточных соединений **3a–f**, которые в ходе реакции вследствие нуклеофильной атаки атома азота на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы самопроизвольно циклизуются с выделением бромцианметилата и образованием промежуточных соединений **4a–f**, дающих после гидролиза спируазетидиноны с 2-гидроксифенильными фрагментами, а именно 3-арил-2-(2-гидроксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны **5a–f** (схема 1).

Циклизация за счет атаки фенолятного атома кислорода на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы с образованием гетероцикли-

Схема 1



ческих продуктов **4A** и далее **5A** представляется маловероятной из-за большей нуклеофильности атома азота по сравнению с фенолятным атомом кислорода. Продукты, образующиеся посредством такой циклизации, не обнаружены.

Образование в результате реакции продуктов **5** подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В ИК спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в области 1710–1694 см⁻¹, принадлежащие карбонильным группам азетидионовых циклов, а также в области 3391–3155 см⁻¹, принадлежащие гидроксильным группам. Несколько более низкая частота полос поглощения лактамных карбонильных групп по сравнению с таковой для ранее описанных близких по структуре соединений [4, 5] связана с

наличием внутримолекулярной водородной связи между атомом водорода фенольной гидроксильной группы и атомом кислорода карбонильной группы. В спектрах ЯМР ¹H наиболее характерны – синглеты протонов азетидионовых циклов в области 4.76–4.86 м.д. и протонов гидроксильных групп в области 9.87–10.08 м.д.

Для окончательного установления структуры синтезированных соединений было проведено рентгеноструктурное исследование соединения **5a**, которое подтвердило наши выводы относительно структуры данного соединения (рис. 1).

Соединение **5a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе ромбической сингонии. Циклогексановый цикл на-

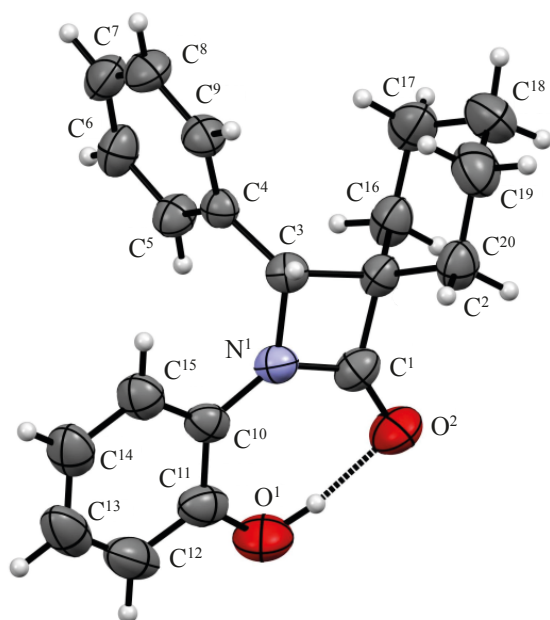


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **5a** по данным рентгеноструктурного анализа (РСА) в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

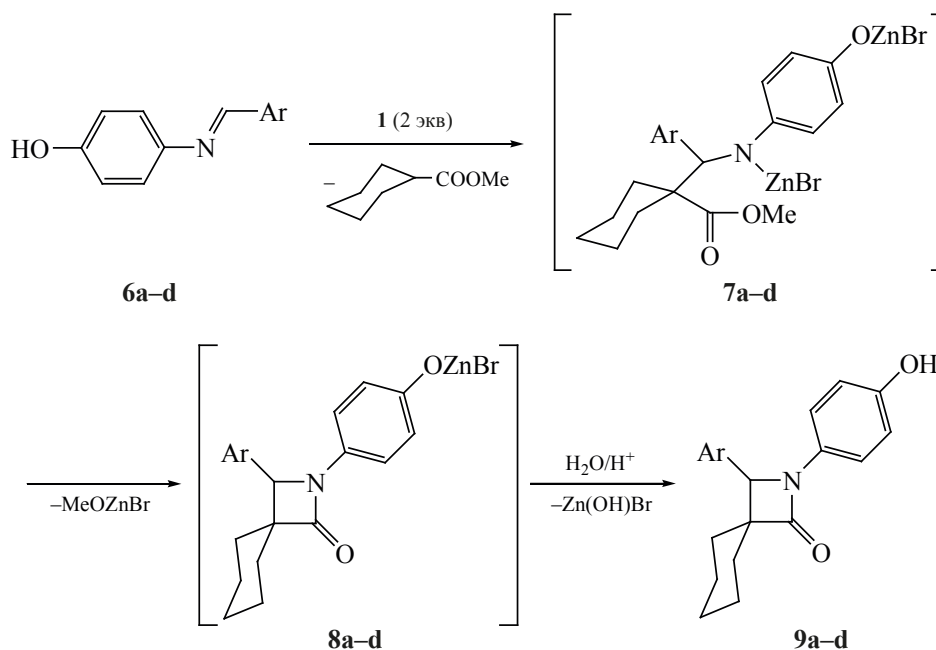
ходится в характерной конформации *кресло*, азетидиновый цикл – плоский в пределах 0.02 Å. Гидроксифенильный заместитель развернут под углом 8.9° к азетидиновому циклу, что позволяет ему участвовать в образовании прочной внутримо-

лекулярной водородной связи (ВВС) O¹–H¹...O² с параметрами O¹–H¹ 0.96(3), H¹...O² 1.67(3), O¹...O² 2.621(2) Å, угол O¹H¹O² 170(3)°. Значимые укороченные межмолекулярные контакты в кристалле не наблюдаются.

Подобным же образом при взаимодействии реактивов Реформатского с 4-(арилметиленамино)фенолами **6a–d** через интермедиаты **7–8** идет образование спироазетидинов с 4-гидроксифенильными фрагментами, а именно 3-арил-2-(4-гидроксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов **9a–d** (схема 2).

В ИК спектрах полученных продуктов **9** имеются полосы поглощения в области 1711–1699 см⁻¹, которые соответствуют карбонильной группе β-лактамного фрагмента, и полосы поглощения гидроксильной группы в области 3394–3182 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H присутствуют синглеты с химическими сдвигами 4.66–4.70 м.д., которые принадлежат протонам групп СН, и широкие синглеты в области 5.25–5.76 м.д., принадлежащие протонам групп ОН. Частота поглощения лактамных карбонильных групп в ИК спектрах и форма сигналов, соответствующих протонам фенольных гидроксильных групп, в спектрах ЯМР

Схема 2



6a–d, **7a–d**, **8a–d**, **9a–d**, Ar = 4-FC₆H₄ (**a**), 3-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**d**).

^1H объясняются существованием между данными группами в соединениях **9** межмолекулярных водородных связей.

Было проведено рентгеноструктурное исследование соединения **9a**, структура представлена на рис. 2.

Соединение **9a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Геометрия молекул соединений **9a** и **5a** весьма близка. В соединении **9a** азетидиноновый цикл – плоский в пределах 0.01 Å, циклогексанный цикл находится в конформации *кресло*, как и в соединении **5a**. *n*-Гидроксифенильный заместитель развернут под несколько большим углом (12.7°) к азетидиноновому циклу. Расположение гидроксильной группы в *para*-положении не позволяет ей участвовать в образовании ВВС с карбонильной группой. При этом в кристалле возникают межмолекулярные водородные связи $\text{O}^2\text{---H}^2\text{---O}^1$ [$x, 1.5-y, -0.5+z$] с карбонильными группами соседних молекул: $\text{O}^2\text{---H}^2$ 0.93(4), $\text{H}^2\text{---O}^1$ 1.86(4), $\text{O}^1\text{---O}^2$ 2.768(3) Å, угол $\text{O}^2\text{H}^2\text{O}^1$ 163(3)°.

Исследована анальгетическая активность соединения **5a** и установлено, что оно проявляет активность, превышающую таковую для препарата сравнения метамизола натрия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измерены на приборе MP-70 фирмы Mettler Toledo (Швейцария). ИК спектры синтезированных соединений сняты в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре Spectrum Two фирмы PerkinElmer (США). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 (Швейцария) [рабочая частота 400 (^1H) и 100 (^{13}C) МГц] в CDCl_3 , внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполнен на анализаторе vario MICRO cube (Германия).

РСА соединений **5a** и **9a** выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent, США) с CCD-детектором по стандартной методике (MoK_α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [8]. Структуры расшифрованы с помощью программы SHELXS [9] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном

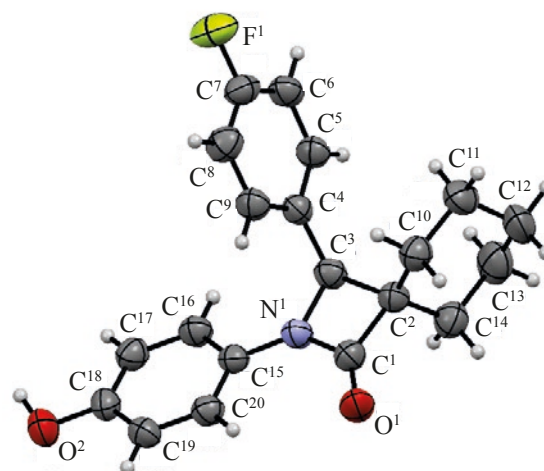


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **9a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [10] с графическим интерфейсом OLEX2 [11]. Атомы водорода групп OH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*.

Соединение **5a**: сингония кристалла ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, M 307.38) ромбическая, пространственная группа $Pbca$, a 10.352(2) Å, b 16.529(4) Å, c 19.005(6) Å, V 3251.8(14) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.256 г/см³, μ 0.081 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0533 [для 2534 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1401 (для всех 3862 независимых отражений), S 1.022.

Соединение **9a**: сингония кристалла ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$, M 325.37) моноклинная, пространственная группа $P2_1/c$, a 9.965(4) Å, b 9.651(3) Å, c 17.833(7) Å, β 105.01(4)°, V 1656.5(11) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.305 г/см³, μ 0.091 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0635 [для 2104 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1946 (для всех 3885 независимых отражений), S 1.061.

Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номерами CCDC 2091032 (**5a**), 2091036 (**9a**) и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

Исходный метиловый эфир 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты синтезировали последовательным взаимодействием циклогексанкар-

боновой кислоты с тионилхлоридом, бромом и метанолом по ранее описанным методикам [12]. 2-(4-)(Арилметилендиамино)фенолы **2** и **6** получали взаимодействием *o*- или *p*-аминофенолов, соответственно, с ароматическими альдегидами по известной методике [13]. Все исходные соединения были синтезированы из коммерчески доступных реагентов (Acros Organics, Alfa Aesar, Sigma Aldrich, ВЕКТОН).

3-Арил-2-(2-гидроксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны 5a–f и **3-арил-2-(4-гидроксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны 9a–d** (общая методика). Смесь 3 г измельченного в мелкую стружку цинка, каталитического количества сулемы, 20 мл безводного толуола, 2 мл ГМФТА, 2.65 г (12 ммоль) метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и 5 ммоль основания Шиффа (**2** или **6**) кипятили 4 ч, охлаждали, гидролизовали 5%-ной уксусной кислотой, органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали этилацетатом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворители отгоняли и продукт перекристаллизовывали из этилацетата.

2-(2-Гидроксифенил)-3-фенил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (5a). Выход 1.21 г (79%), т.пл. 167–168°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3391 (ОН), 1699 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.10–2.12 м [10H, (CH₂)₅], 4.86 с (1H, CH), 6.43–7.38 м (9H_{аром}), 9.98 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.18, 23.45, 25.27, 27.79, 33.68, 56.74 (C_{циклогексан}), 66.58 (CH); 118.14, 119.12, 119.64, 125.57, 126.53, 127.30, 128.57, 128.85, 134.27, 148.11 (C_{аром}), 172.97 (CO). Найдено, %: C 78.02; H 6.95; N 4.64. C₂₀H₂₁NO₂. Вычислено, %: C 78.15; H 6.89; N 4.56.

2-(2-Гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (5b). Выход 1.04 г (64%), т.пл. 127–128°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3381 (ОН), 1698 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.08–2.12 м [10H, (CH₂)₅], 4.85 с (1H, CH), 6.42 д (1H, 2-НОС₆H₄, *J* 8.4 Гц), 6.59–6.66 м (1H, 2-НОС₆H₄), 7.00–7.02 м (2H, 2-НОС₆H₄), 7.05 т (2H, 4-FC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.23 д.д (2H, 4-FC₆H₄, *J* 8.4, 5.2 Гц), 9.92 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.16, 23.39, 25.18, 27.75, 33.54, 56.75 (C_{циклогексан}), 65.84 (CH), 115.83, 116.05, 118.01, 119.17, 119.67, 125.32, 126.63, 128.88, 128.97, 130.00, 130.03, 148.11,

161.59, 164.05 (C_{аром}), 172.79 (CO). Найдено, %: C 73.98; H 6.27; N 4.36. C₂₀H₂₀FNO₂. Вычислено, %: C 73.83; H 6.20; N 4.30.

2-(2-Гидроксифенил)-3-(3-хлорфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (5c). Выход 1.35 г (79%), т.пл. 149–150°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3195 (ОН), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.14–2.14 м [10H, (CH₂)₅], 4.80 с (1H, CH), 6.41 д (1H, 2-НОС₆H₄, *J* 8.8 Гц), 6.61–6.66 м (1H_{аром}), 7.00–7.03 м (2H_{аром}), 7.11 д (1H_{аром}, *J* 6.8 Гц), 7.24–7.27 м (1H_{аром}), 7.30–7.33 м (2H_{аром}), 9.88 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.28, 23.43, 25.20, 27.89, 33.67, 57.00 (C_{циклогексан}); 65.87 (CH); 117.88, 119.28, 119.77, 125.32, 126.74, 127.39, 128.89, 130.21, 135.02, 136.63, 148.05 (C_{аром}); 172.68 (CO). Найдено, %: C 70.43; H 5.78; N 4.05. C₂₀H₂₀ClNO₂. Вычислено, %: C 70.27; H 5.90; N 4.10.

3-(3-Бромфенил)-2-(2-гидроксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (5d). Выход 1.43 г (74%), т.пл. 168–170°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3155 (ОН), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.14–2.12 м [10H, (CH₂)₅], 4.79 с (1H, CH), 6.41 д (1H, 2-НОС₆H₄, *J* 8.4 Гц), 6.60–6.66 м (1H, 2-НОС₆H₄), 6.99–7.05 м (2H, 2-НОС₆H₄), 7.15 д, 7.22 т, 7.40 с, 7.46 д (4H, 3-BrC₆H₄, *J* 7.6 Гц), 9.87 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.30, 23.44, 25.21, 27.93, 33.68, 57.03 (C_{циклогексан}), 65.81 (CH), 117.88, 119.29, 119.78, 123.09, 125.31, 125.76, 126.76, 130.31, 130.47, 131.85, 136.89, 148.05 (C_{аром}), 172.68 (CO). Найдено, %: C 62.28; H 5.28; Br 20.47; N 3.70. C₂₀H₂₀BrNO₂. Вычислено, %: C 62.19; H 5.22; Br 20.69; N 3.63.

2-(2-Гидроксифенил)-3-(4-диметиламинофенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (5e). Выход 1.03 г (59%), т.пл. 131–132°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3379 (ОН), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.08–2.08 м [10H, (CH₂)₅], 2.95 с (6H, Me₂N), 4.78 с (1H, CH), 6.49 д (1H, 2-НОС₆H₄, *J* 8.4 Гц), 6.57–6.64 м (1H, 2-НОС₆H₄), 6.97–7.01 м (2H, 2-НОС₆H₄), 6.70 д, 7.10 д (4H, 4-Me₂NC₆H₄, *J* 8.8 Гц), 10.08 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.19, 23.42, 25.30, 27.68, 33.51, 56.56 (C_{циклогексан}), 40.56 (Me), 66.54 (CH), 112.56, 118.37, 118.86, 119.57, 125.72, 126.26, 128.20, 148.13, 150.35 (C_{аром}), 173.27 (CO). Найдено, %: C 75.52; H 7.41; N 8.06. C₂₂H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: C 75.40; H 7.48; N 7.99.

3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-(2-гидрокси-фенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (5f). Выход 1.41 г (80%), т.пл. 171–172°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3390 (ОН), 1694 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.13–2.09 м [10H, (CH₂)₅], 4.76 с (1H, CH), 5.95 д.д (2H, OCH₂O, J 5.6, 1.6 Гц), 6.47 д, 6.70 с, 6.72 д [3H, 3,4-(OCH₂O)C₆H₃, J 8.0 Гц], 6.62–6.66 м (1H, 2-НОС₆H₄), 6.73 д.д (1H, 2-НОС₆H₄, J 8.0, 1.6 Гц), 6.98–7.03 м (2H, 2-НОС₆H₄), 9.94 с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.25, 23.40, 25.26, 27.63, 33.57, 56.76 (С_{циклогексан}), 66.40 (CH), 101.47 (OCH₂O), 107.45, 108.63, 118.10, 119.08, 119.63, 120.93, 125.49, 126.52, 128.00, 147.96, 148.10, 148.27 (С_{аром}), 172.95 (CO). Найдено, %: С 71.63; Н 5.94; N 4.07. С₂₁H₂₁NO₄. Вычислено, %: С 71.78; Н 6.02; N 3.99.

2-(4-Гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (9a). Выход 1.06 г (65%), т.пл. 214–215°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3312 (ОН), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.00–2.09 м [10H, (CH₂)₅], 4.70 с (1H, CH), 5.66 уш.с (1H, ОН), 6.73 д, 7.16 д (4H, 4-НОС₆H₄, J 8.8 Гц), 7.04 т (2H, 4-FC₆H₄, J 8.4 Гц), 7.22 д.д (2H, 4-FC₆H₄, J 8.4, 5.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.30, 23.64, 25.37, 27.73, 33.57, 59.93 (С_{циклогексан}), 66.12 (CH), 115.67, 115.88, 115.97, 118.79, 128.93, 129.01, 131.34, 131.37, 131.55, 152.07, 161.49, 163.94 (С_{аром}), 170.93 (CO). Найдено, %: С 73.67; Н 6.29; N 4.41. С₂₀H₂₀FNO₂. Вычислено, %: С 73.83; Н 6.20; N 4.30.

2-(4-Гидроксифенил)-3-(3-хлорфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (9b). Выход 1.20 г (70%), т.пл. 173–174°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3333 (ОН), 1711 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.00–2.10 м [10H, (CH₂)₅], 4.68 с (1H, CH), 5.25 уш.с (1H, ОН), 6.76 д, 7.14 д (4H, 4-НОС₆H₄, J 8.8 Гц), 7.14 д, 7.26 д, 7.27 т, 7.29 с (4H, 3-ClC₆H₄, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.29, 23.59, 25.26, 27.68, 33.54, 60.00 (С_{циклогексан}), 66.17 (CH), 116.11, 118.82, 125.47, 127.44, 128.53, 130.02, 130.93, 134.81, 137.81, 152.71 (С_{аром}), 171.05 (CO). Найдено, %: С 70.41; Н 5.77; N 3.98. С₂₀H₂₀ClNO₂. Вычислено, %: С 70.27; Н 5.90; N 4.10.

3-(4-Бромфенил)-2-(4-гидроксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (9c). Выход 1.04 г (54%), т.пл. 174–175°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3394 (ОН), 1711 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.98–2.09 м [10H,

(CH₂)₅], 4.68 с (1H, CH), 5.66 уш.с (1H, ОН), 6.75 д, 7.13 д (4H, 4-НОС₆H₄, J 9.0 Гц), 7.12 д, 7.48 д (4H, 4-BrC₆H₄, J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.27, 23.60, 25.27, 27.65, 33.50, 59.89 (С_{циклогексан}), 66.21 (CH), 116.08, 118.82, 122.23, 129.04, 130.99, 131.93, 134.64, 152.62 (С_{аром}), 171.06 (CO). Найдено, %: С 62.05; Н 5.11; Br 20.33; N 3.56. С₂₀H₂₀BrNO₂. Вычислено, %: С 62.19; Н 5.22; Br 20.69; N 3.63.

2-(4-Гидроксифенил)-3-(3,4-диметокси-фенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (9d). Выход 1.01 г (55%), т.пл. 171–172°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3182 (ОН), 1699 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.00–2.05 м [10H, (CH₂)₅], 3.77 с (3H, MeO), 3.85 с (3H, MeO), 4.66 с (1H, CH), 5.76 уш.с (1H, ОН), 6.72 с, 6.81 д, 6.84 д [3H, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, J 8.4 Гц], 6.73 д, 7.16 д (4H, 4-НОС₆H₄, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.30, 23.61, 25.32, 27.54, 33.47, 59.65 (С_{циклогексан}), 56.03 (MeO), 56.18 (MeO), 66.72 (CH), 110.61, 111.51, 115.93, 118.88, 120.07, 127.94, 131.11, 149.05, 149.22, 152.72 (С_{аром}), 171.51 (CO). Найдено, %: С 71.78; Н 6.77; N 3.78. С₂₂H₂₅NO₄. Вычислено, %: С 71.91; Н 6.86; N 3.81.

ВЫВОДЫ

Взаимодействие оснований Шиффа на основе *o*- и *p*-аминофенолов с реактивом Реформатского, полученным из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, происходит с образованием спироазетидин-2-онов, содержащих гидроксифенильные заместители. Структура продуктов исследована методом РСА. Проведено исследование анальгетической активности соединения **5a** и установлено, что оно проявляет анальгетическую активность, превосходящую активность препарата сравнения.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Пермского края.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никифорова Елена Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0871-9154>

Байбародских Даниил Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9228-7496>

Зверев Дмитрий Павлович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6060-7678>

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

Кириллов Николай Федорович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6149-6829>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gilman H., Speeter M. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2255–2256. doi 10.1021/ja01251a503
- Dardoize F., Moreau J.-L., Gaudemar M. *C. R. Acad. Sci., Ser. C.* **1969**, *268*, 2228–2230.
- Mehta P.D., Sengar N.P.S., Pathak A.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5541–5560. doi 10.1016/j.ejmech.2010.09.035
- Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. *ЖОХ.* **2005**, *75*, 629–631. [Kirillov N.F., Shchepin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 590–592.] doi 10.1007/s11176-005-0277-z
- Щепин В.В., Мелехин В.С., Кириллов Н.Ф. *ЖОрХ.* **2007**, *43*, 1637–1639. [Shchepin V.V., Melekhin V.S., Kirillov N.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1632–1634.] doi 10.1134/S1070428007110085
- Bari S.S., Bhalla A. *Heterocyclic Scaffolds I. Topics in Heterocyclic Chemistry*, Berlin, Heidelberg: Springer. **2010**, *22*, 49–99. doi 10.1007/7081_2009_8
- Singh G.S., D'hooghe M., De Kimpe N. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 1989–2012. doi 10.1016/j.tet.2011.01.013
- CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
- Beilst.* 4 Aufl. Bd. 9, 9.
- Tauer E., Grellmann K.H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4252–4258. doi 10.1021/jo00334a029

Reaction of 2- and 4-(Arylmethylimino)phenols with Methyl 1-Bromocyclohexanecarboxylate and Zinc

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

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

*e-mail: vikro@ya.ru

Received March 22, 2021; revised March 29, 2021; accepted March 31, 2021

2- and 4-(Arylmethylideneamino)phenols react with Reformatsky reagent, obtained from methyl ester of 1-bromocyclohexanecarboxylic acid and zinc, to form 3-aryl-2-(2-(or 4-)hydroxyphenyl)-2-azaspiro[3.5]nonane-1-ones. The formation of the latter occurs through the intramolecular cyclization of products of the initial addition of the organozinc reagent as a result of the nucleophilic attack of the nitrogen atom on the carbonyl carbon atom of the ester group. Structures of the products were confirmed by X-ray diffraction.

Keywords: Reformatsky reaction, 1-bromocycloalkancarboxylates, 1-bromocyclohexanecarboxylate, spiroheterocycles, azetidin-2-ones, β -lactams, Schiff bases, aminophenol