

УДК 547.813 + 547.642 + 546.47 + 547.595.2

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3,3'-(1,4-ФЕНИЛЕН)- БИС[1-(АРИЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНОВ] С МЕТИЛ- 1-БРОМЦИКЛОГЕКСАНКАРБОКСИЛАТОМ И ЦИНКОМ

© 2022 г. Е. А. Никифорова*, Д. В. Байбародских, С. Н. Шуров,
Е. В. Кусакина, М. В. Дмитриев

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

Поступила в редакцию 20.09.2021 г.

После доработки 12.10.2021 г.

Принята к публикации 14.10.2021 г.

В результате взаимодействия 3,3'-(1,4-фенилен)бис[1-(арил)проп-2-ен-1-онов] с реактивом Реформатского, полученным из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, происходит присоединение двух молекул реагента к сопряженным системам связей C=C–C=O субстрата. Продукты присоединения подвергаются внутримолекулярной циклизации в результате нуклеофильной атаки енолятных атомов кислорода на карбонильные атомы углерода, и после гидролиза реакционной смеси выделены соединения, содержащие 2 спиро-3,4-дигидропиран-2-оновых фрагмента. Структура продуктов подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: реакция Реформатского, алициклические реактивы Реформатского, метил-1-бромциклогексанкарбоксилат, α,β -непредельные карбонильные соединения, халконы, дигидропиран-2-оны, спираны, терефталевоый альдегид, рентгеноструктурный анализ

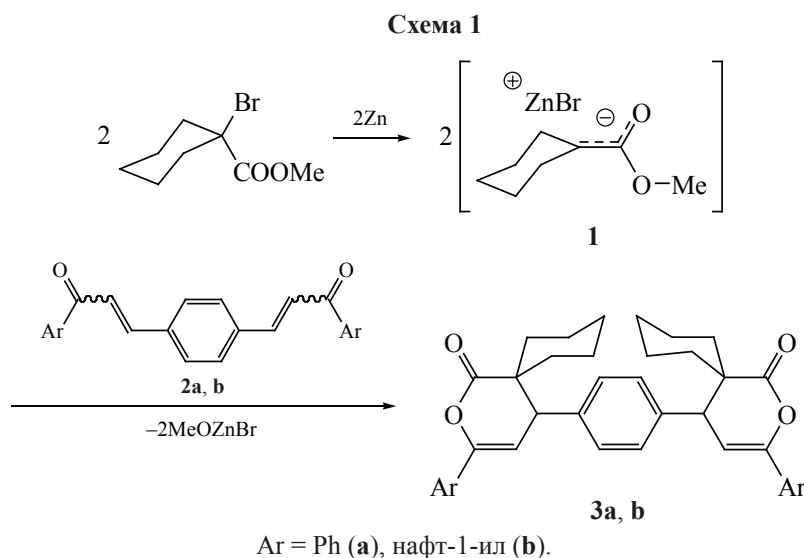
DOI: 10.31857/S0514749222020136

Реактивы Реформатского взаимодействуют с α,β -непредельными карбонильными соединениями с образованием продуктов 1,2-присоединения в случае стерически не загруженных субстратов [1, 2]. В случае же наличия стерических затруднений, как например для 1,3-диарилпроп-2-ен-1-онов (халконов) происходит 1,4 присоединение, причем первоначальные продукты присоединения подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием замещенных 3,4-дигидропиран-2-онов [3], карбоциклические реактивы Реформатского образуют, в свою очередь, производные спиро-3,4-дигидропиран-2-онов, обладающие анальгетической активностью [4–6], аналогично происходит взаимодействие и с другими α,β -непредельными кар-

бонильными соединениями, полученные в результате продукты также обладают анальгетической активностью [7, 8].

С целью получения новых потенциально биологически активных соединений нами было изучено взаимодействие реактива Реформатского (**1**), полученного из метил-1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка, и 3,3'-(1,4-фенилен)бис[1-(арил)проп-2-ен-1-онов] **2a, b**.

Было установлено, что происходит присоединение к халконам **2** двух молекул реактива Реформатского, а образующиеся продукты присоединения подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием продуктов **3a, b** (схема 1).



Структура полученных соединений **3** установлена на основании данных спектроскопии ИК и ЯМР ^1H и рентгеноструктурного анализа. В ИК спектрах соединений **3a, b** присутствуют полосы поглощения лактонных карбонильных групп – в области $1760\text{--}1752\text{ см}^{-1}$, соответственно, и двойных углерод-углеродных связей лактонных циклов в области $1670\text{--}1657\text{ см}^{-1}$, соответственно. В спектрах ЯМР ^1H этих соединений присутствуют характеристические дублеты протонов лактонных циклов при атомах углерода C^5 с химическими сдвигами 3.40 и 3.55 м.д. и C^4 с химическими сдвигами 5.78 и 5.63 м.д., соответственно для **3a** и **3b**, а интегральная интенсивность мультиплетов, принадлежащих протонам циклогексановых фрагментов, в области 0.99–1.87 м.д. соответствует 20 протонам.

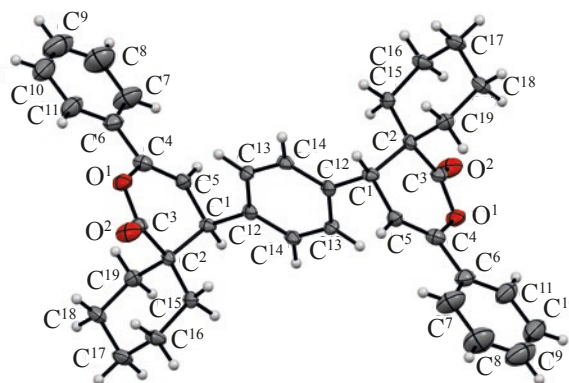
Для однозначного установления структуры продуктов **3** был проведен рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения **3a**, который показал, что оно представляет собой 5,5'-(1,4-фенилен)бис(3-фенил-2-оксаспиро[5.5]ундец-3-ен-1-он) (см. рисунок).

Соединение **3a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с хлороформом в соотношении 1:2 (молекулы хлороформа на рисунке не изображены). Молекула **3a** centrosymmetricна: кристаллографически независимой является только половина молекулы. Циклогексановые кольца находятся в конформации кресло, пирановые – в

конформации искаженная ванна. Атомы $\text{O}^1\text{C}^4\text{C}^5\text{C}^1$ лежат в одной плоскости, атомы C^3 и C^2 отклоняются от нее на 0.15 и 0.78 Å соответственно.

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

Соединения 3a, b (общая методика). Смесь 3 г цинка, 5 ммоль 3,3'-(1,4-фенилен)бис[1-(арил)проп-2-ен-1-она] (**2**), 12 ммоль метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты, каталитического количества сулемы, 2 мл ГМФТА и 30 мл толуола кипятили 4 ч, охлаждали, сливали с избытка цинка, гидролизовали 5%-ной уксусной кислотой, органический слой отделяли, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из хлороформа. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворители отгоняли и получали дополнительно некото-



Общий вид молекулы 5,5'-(1,4-фенилен)бис(3-фенил-2-оксаспиро[5.5]ундец-3-ен-1-она) (**3a**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности

ИК спектры синтезированных соединений получены на Фурье-спектрометре Spectrum Two (PerkinElmer, США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H растворов этих соединений в CDCl_3 записаны 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 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_α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [9]. Сингония кристалла ($\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{O}_4 \cdot 2\text{CHCl}_3$, M 797.42) моноклинная, пространственная группа $P-1$, a 6.145(2) Å, b 8.0728(17) Å, c 20.807(6) Å, α 90.43(2)°, β 91.43(3)°, γ 105.22(3)°, V 995.6(5) Å³, Z 1, $d_{\text{выч}}$ 1.330 г/см³, μ 0.470 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [10] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [11] с графическим интерфейсом OLEX2 [12]. При уточнении атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.1304 [для 1879 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.4091 (для всех 4584 независимых отражений, R_{int} 0.0610), S 1.096. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2110908 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие 3,3'-(1,4-фенилен)бис[1-(арил)проп-2-ен-1-онов] с метил-1-бромциклоалканкарбоксилатом и цинком включает присоединение к молекуле субстрата двух молекул реактива Реформатского и циклизацию продуктов присоединения, и приводит к новым потенциально биологически активным бис(спиро- δ -лактонам). Предложена схема образования полученных продуктов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-33-90037).

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>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bloodworth A.J., Bothwell B.D., Collins A.N., Maidwell N.L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1885–1888. doi 10.1016/0040-4039(96)00143-8
2. Sato A., Ogiso A., Noguchi H., Mitsui S., Kaneko I., Shimada Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1509–1525. doi 10.1248/cpb.28.1509
3. Kohler E.P., Heritage G.L., Macleod A.L. *Am. Chem. J.* **1911**, *46*, 217–236.
4. 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
5. 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
6. 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., Vakhurin M.I. *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47*, 40–41.] doi 10.1007/s11094-013-0892-7
7. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 804–807. [Kirillov N.F., Nikiforova E.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 786–789.] doi 10.1134/S1070428014060049
8. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Вахрин М.И. *ЖОХ.* **2011**, *81*, 1050–1052. [Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Vakhurin M.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1243–1244.] doi 10.1134/S1070363211060302
9. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).

10. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
11. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
12. 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

Interaction of 5,5'-(1,4-Phenylene)bis(3-aryl-2-oxaspiro[5.5]undec-3-en-1-ones) with Methyl 1-Bromocyclohexanecarboxylate and Zinc

E. A. Nikiforova*, D. V. Baibarodskikh, S. N. Shurov, E. V. Kusakina, and M. V. Dmitriev

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

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

Received September 20, 2021; revised October 12, 2021; accepted October 14, 2021

As a result of the interaction of 3,3'-(1,4-phenylene)bis(1-phenylprop-2-en-1-ones) with the Reformatsky reagent, obtained from methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate and zinc, two molecules of the reagent add to the conjugated systems of C=C–C=O bonds of the substrate. The intermediates undergo intramolecular cyclization as a result of a nucleophilic attack of enolate oxygen atoms on carbonyl carbon atoms, and bis(spiro-3,4-dihydropyran-2-ones) 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, α,β -unsaturated carbonyl compounds, chalcones, dihydropyran-2-ones, spiranes, terephthaldehyde, X-ray diffraction