

На правах рукописи



Никифорова Елена Александровна

**Взаимодействие алициклических реактивов  
Реформатского с соединениями, содержащими двойную  
углерод-углеродную связь, активированную двумя  
электроноакцепторными группами**

Специальность 02.00.03-Органическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Новосибирск - 2013

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Научный руководитель: кандидат химических наук  
**Кириллов Николай Федорович**,  
доцент кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Официальные оппоненты: доктор химических наук, доцент  
**Глушков Владимир Александрович**,  
старший научный сотрудник Лаборатории биологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института технической химии УрО РАН

кандидат химических наук  
**Ковтонюк Владимир Николаевич**,  
старший научный сотрудник Лаборатории галоидных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»

Защита состоится «06» декабря 2013 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д003.049.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН по адресу: 630090, Новосибирск-90, проспект Академика Лаврентьева, 9, НИОХ СО РАН.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан «05» ноября 2013 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
доктор химических наук



Шульц Эльвира  
Эдуардовна

## Введение

**Актуальность исследования.** В настоящее время одним из важнейших направлений развития органической химии является поиск новых путей синтеза различных классов нециклических, карбо- и гетероциклических соединений, которые могут обладать полезными свойствами. Особенно интересными представляются способы синтеза, позволяющие «конструировать» молекулы, содержащие нужные заместители в заданных положениях. Одним из таких способов является реакция Реформатского, которая дает возможность получать соединения, содержащие различные гетероатомы в цикле, спироуглеродные атомы, функциональные группы.

В современной органической химии классическая и модифицированная реакция Реформатского широко используется для образования углерод-углеродной связи в ходе как межмолекулярных, так и внутримолекулярных реакций. Преимущества данного метода – проведение синтеза в мягких условиях, сравнительно легкое предсказание структуры конечных продуктов, возможность влиять на направление протекания реакции посредством изменения времени реакции, использования различных растворителей и катализаторов. Реакцию Реформатского можно рассматривать как относительно простой, удобный и универсальный способ построения молекул.

Таким образом, разработка новых способов получения различных классов соединений при помощи реакции Реформатского представляется перспективной и актуальной задачей.

**Цель работы.** Изучение взаимодействия алициклических реактивов Реформатского с соединениями, содержащими двойную углерод-углеродную связь, активированную двумя электроноакцепторными группами.

Расширение возможностей реакции Реформатского в области синтеза спирогетероциклических систем, а именно дигидропиран-2-онов и N-замещенных 4-арил-2,6-диоксопиперидин-3-карбонитрилов со спироуглеродным атомом, а также 3-замещенных 2-оксо-4-(1-метоксикарбонилциклоалкил)-хроманов, метил 1-[арил-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)метил]- и N-замещенных метил-1-(3-амино-1-арил-3-оксо-2-цианопропил)циклоалканкарбоксилатов.

**Научная новизна.** Реакцией Реформатского впервые синтезированы 4-арил-5-бензоил-6-фенилспиродигидропиран-2-оны, 4-арил-6-(диэтилэтоксикарбонилметил)спиродигидропиран-2-оны.

Впервые получены 4-арил-2*H*-спиро[индено[1,2-*b*]пиран-3,1'-циклоалкан]-2,5(4*H*)-дионы и метил-1-[арил-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)метил]циклоалканкарбоксилаты.

Реакцией Реформатского впервые осуществлен синтез различных N-замещенных 4-арил-2,6-диоксопиперидин-3-карбонитрилов, содержащих в положении 5 гетероцикла спироуглеродный атом, и N-замещенных метил-1-(3-амино-1-арил-3-оксо-2-цианопропил)циклоалканкарбоксилатов.

Впервые синтезированы 2-оксохроманы, содержащие в положении 4 гетероцикла 1-метоксикарбонилциклоалкильный заместитель, а в положении 3 – алкоксикарбонильную, ароильную, пиперидин-1-илкарбонильную, морфолин-4-илкарбонильную или циклогексилкарбамоильную группу.

**Практическая значимость.** Разработаны новые методы синтеза 10-арил-9-бензоил-8-фенил-7-оксаспиро[4.5]дец-8-ен-6-онов, 5-арил-4-бензоил-3-фенил-2-оксаспиро[5.5]ундец-3-ен-1-онов, 4-арил-2*H*-спиро[индено[1,2-*b*]пиран-3,1'-циклоалкан]-2,5(4*H*)-дионов, метил-1-[арил-(1,3-диоксо-

2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)метил]циклоалканкарбоксилатов, этил  
2-(10-арил-6-оксо-7-оксаспиро[4.5]дец-8-ен-8-ил)-2-этилбутаноатов, этил  
2-(5-арил-1-оксо-2-оксаспиро[5.5]ундец-3-ен-3-ил)-2-этилбутаноатов, 5-арил-  
2-*R*-1,3-диоксо-2-азаспиро[5.5]удекан-4-карбонитрилов, 10-арил-7-*R*-  
6,8-диоксо-7-азаспиро[4.5]декан-9-карбонитрилов, *N*-замещенных метиловых  
эфиров 1-(3-амино-1-арил-3-оксо-2-цианопропил)циклоалканкарбоновых ки-  
слот, метиловых эфиров 1-(3-ароил-2-оксохроман-4-ил)циклоалканкар-  
боновых кислот, алкиловых эфиров, циклогексиламинов, морфолидов и пи-  
периидов 4-(1-(метоксикарбонил)циклоалкил)- и 6-бром-4-(1-(метокси-  
карбонил)циклоалкил)-2-оксохроман-3-карбоновых кислот, 3-циклогексил-  
спиро(хромено[3,4-*c*]пиридин-1,1'-циклопентан)-2,4,5(3*H*4*aH*10*bH*)-трионов.  
Обнаружено, что ряд полученных соединений проявляет анальгетическую  
активность, сравнимую с эталонным препаратом – анальгином, а некоторые  
из них превосходят его по анальгетическому действию.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 5 статей в  
центральной печати и 15 тезисов докладов на международных, всероссий-  
ских и региональных научных конференциях, получены 2 патента РФ.

**Апробация работы.** Основные результаты исследований доложены на  
XLVI Международной научной студенческой конференции «Студент и науч-  
но-технический прогресс» (Новосибирск, 2008), Молодежной научно-  
практической школы-конференции, посвященной 75-летию со дня рождения  
Ю.С. Андрейчикова «Химия поликарбонильных соединений» (Пермь, 2009),  
Всероссийской молодежной конференции-школе «Идеи и наследие А.Е. Фа-  
ворского в органической и металлоорганической химии XXI века» (Санкт-  
Петербург, 2010), International Symposium on Advanced Science in Organic  
Chemistry (Miskhor, Crimea, 2010), Второй Международной научной конфе-  
ренции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Же-  
лезноводск, 2011), Школе-конференции молодых ученых, посвященной 80-  
летию химического факультета ПГНИУ (Пермь, 2011), Международной на-  
учной конференции «Синтез знаний в естественных науках. Рудник будуще-  
го: проекты, технология, оборудование» (Пермь 2011), II Всероссийской на-  
учной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва,  
2012), XV молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа,  
2012), Всероссийской школе-конференции «Химия биологически активных  
веществ» молодых учёных, аспирантов и студентов с международным уча-  
стием «ХимБиоАктив-2012» (Саратов, 2012), I студенческой школе-  
конференции «Современные аспекты химии» (Пермь, 2012).

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из  
введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов собствен-  
ных исследований (глава 2), экспериментальной части (глава 3), выводов,  
списка литературы и приложений. Библиография насчитывает 209 наимено-  
ваний работ отечественных и зарубежных авторов. Работа изложена на 215  
страницах текста, содержит 23 таблицы и 6 рисунков.

Автор выражает глубокую благодарность руководителю группы рент-  
геноструктурного анализа Института органического синтеза им. И. Я. По-  
стовского УрО РАН (г. Екатеринбург) к. х. н. Слепухину П. А. за проведение  
рентгеноструктурных исследований, доценту Пермской государственной  
фармацевтической академии к. ф-м. н. Вахрину М. И. за проведение исследо-  
ваний спектроскопии ЯМР, научному сотруднику Института технической  
химии УрО РАН к. х. н. Горбунову А. А. за проведение хромато-масс-

спектрометрических исследований, профессору Пермского государственного национального исследовательского университета д. х. н. Шурову С. Н. за проведение квантово-химических расчетов ряда синтезированных соединений, к. фарм. н. Махмудову Р. Р. (Естественно-научный институт, ПГНИУ, г. Пермь) за проведение исследований аналгетической активности, ведущему инженеру кафедры органической химии Пермского государственного национального исследовательского университета Шавриной Т. В. за проведение исследований спектроскопии ИК.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 07-03-96035 и № 13-03-96010), Минобрнауки РФ (проект 3.3925.2011).

### Основное содержание работы.

#### Глава 1. Взаимодействие реактивов Реформатского с соединениями, содержащими активированную двойную углерод-углеродную связь (литературный обзор)

Содержит обзор литературных данных о взаимодействии реактивов Реформатского с различными типами соединений, содержащих двойную активированную углерод-углеродную связь.

#### Глава 2. Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с соединениями, содержащими активированную двойную углерод-углеродную связь

Реакцией метил 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоксилатов с цинком получены соответствующие реактивы Реформатского (I, II) (схема 1).

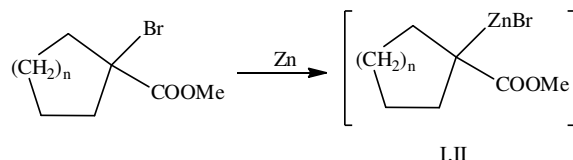


Схема 1

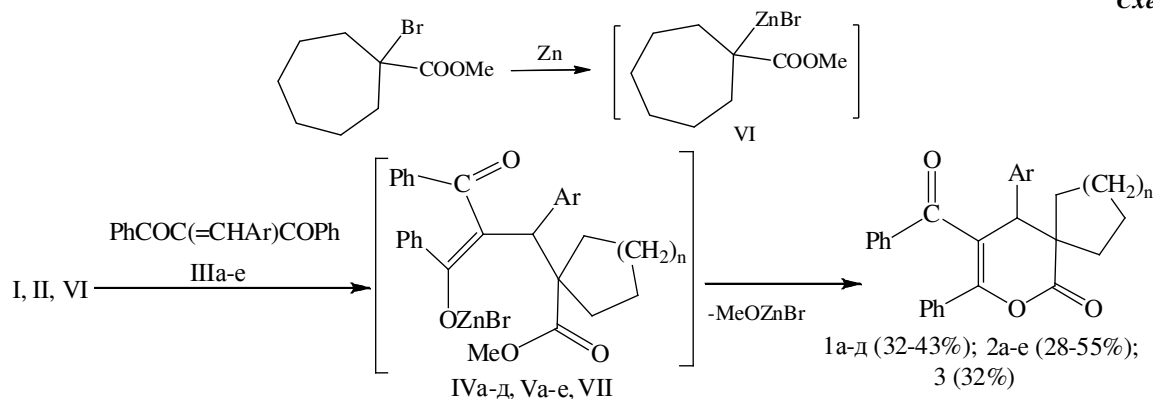
n = 1 (I), 2 (II)

#### 2.1 Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с 2-арилметил-1,3-дифенилпропан-1,3-диолами

Цинкорганические реагенты (I, II, VI) присоединяются к непредельным дикетонам (III) в положение 1-4 фрагмента (C=C-C=O) с образованием интермедиатов (IV, V, VII). Последние в ходе реакции циклизуются с выделением бромцинкметилата, образуя, соответственно, 10-арил-9-бензоил-8-фенил-7-окса Spiro[4.5]дец-8-ен-6-оны (1а-д), 5-арил-4-бензоил-3-фенил-2-окса Spiro[5.5]ундец-3-ен-1-оны (2а-е) и 4-бензоил-3-фенил-5-(4-хлорфенил)-2-окса Spiro[5.6]додец-3-ен-1-он (3) (схема 2).

Наличие *o*-заместителя в ароматическом радикале снижает выходы продуктов реакции.

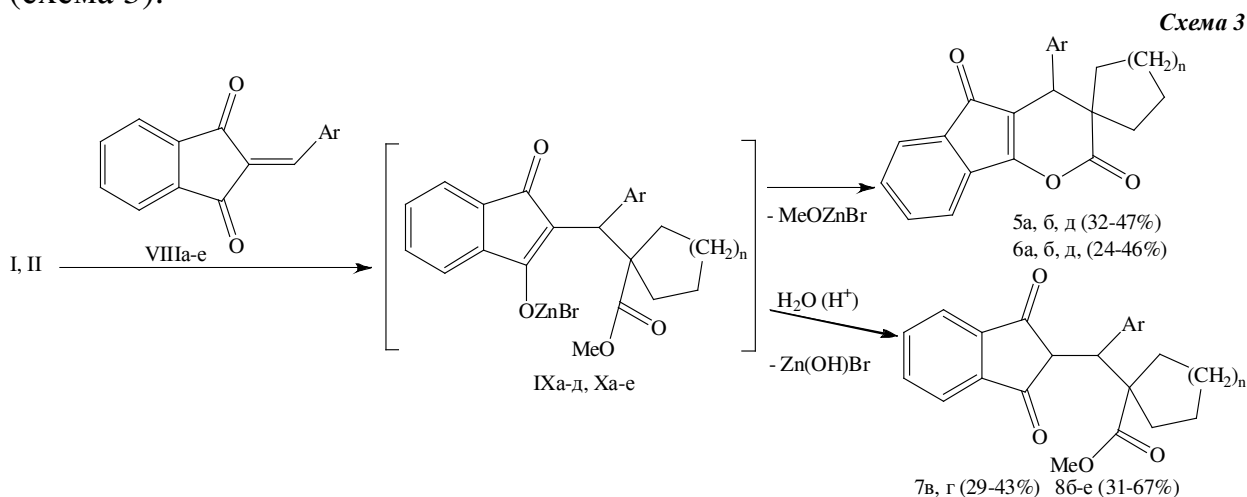
В ИК спектрах соединений (1а-д, 2а-е, 3) присутствуют характерные полосы C=C связей в области 1610-1625 см<sup>-1</sup> и карбонилонных групп в областях 1630-1645 и 1765-1790 см<sup>-1</sup>, соответственно. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наиболее характерным является синглет метинового протона в области 4.00-4.87 м.д.



IV, 1:  $n=1$ ; V, 2:  $n=2$ ; VII, 3:  $n=3$ ; III-V, 1, 2: Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (г), 2-Cl-4-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (д). III, V, 2: 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е); VII, 3 Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

## 2.2 Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с 2-арилметилениндан-1,3-диоами

Как показали исследования, реактивы Реформатского (I, II) присоединяются к непредельным циклическим дикетонам (VIIIa-e) в положение 1,4 фрагмента (C=C-C=O) с образованием промежуточных соединений (IXa-д, Xa-e). В результате реакции были выделены или продукты циклизации интермедиатов (IX, X) – 4-арил-2*H*-спиро[индено[1,2-*b*]пиран-3,1'-циклопентан]-2,5(4*H*)-дионы (5а,б,д) и 4-арил-2*H*-спиро[индено[1,2-*b*]пиран-3,1'-циклогексан]-2,5(4*H*)-дионы (6а, б, д), соответственно, или образующиеся при гидролизе соединений (IX, X) метил-1-[арил-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)метил]циклопентанкарбоксилаты (7в, г) и метил-1-[арил-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)метил]циклогексанкарбоксилаты (8б-е) (схема 3):



IX, 5, 7:  $n=1$ ; X, 6, 8:  $n=2$ ; VIII-X, 5-8: Ar=Ph (а), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 3,4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (д), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е).

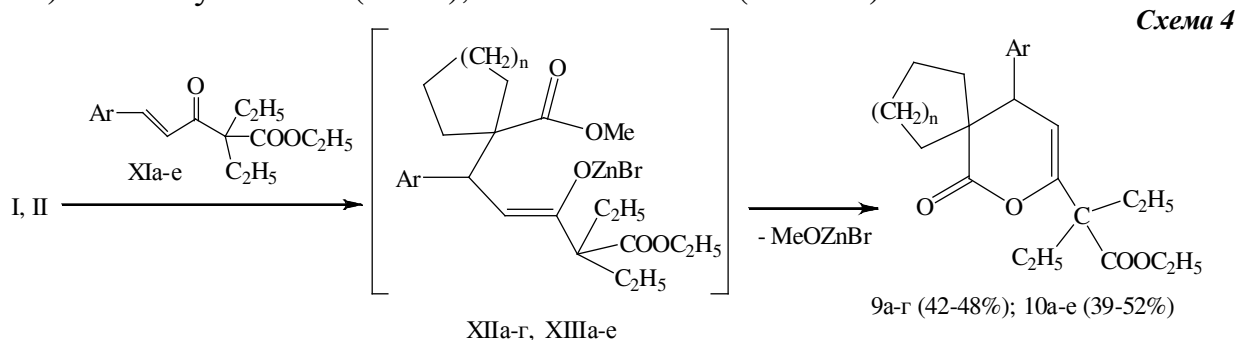
В ИК спектрах соединений (5а,б,д, 6а,б,д) присутствуют полосы поглощения карбонилонных и лактонных групп в областях 1715-1724 см<sup>-1</sup> и 1775-1789 см<sup>-1</sup> соответственно. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наиболее характерными являются синглеты метиновых протонов в области 3.65-3.88 м.д.

В ИК спектрах соединений (7в,г, 8б-е) присутствуют характерные полосы карбонилонных и эфирных групп в областях 1705-1717 см<sup>-1</sup> и 1737-1742 см<sup>-1</sup> соответственно. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наиболее характерными

являются синглеты метоксильных групп в области 3.61-3.79 м.д. и дублеты метиновых протонов в областях 3.55-3.66 и 3.63-4.18 м.д. ( $J < 2.5$  Гц).

### 2.3 Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с этил 5-арил-3-оксо-2,2-диэтилпент-4-еноатами

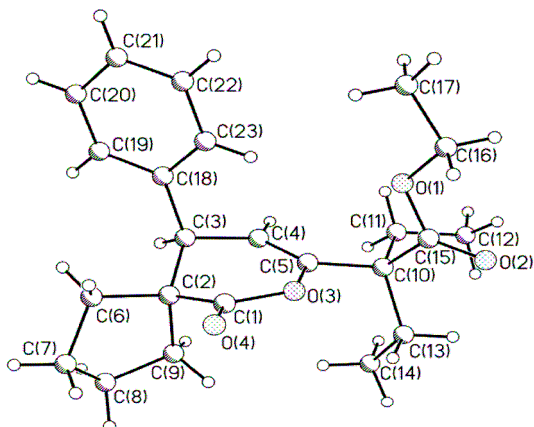
Цинкорганические реагенты (I, II) присоединяются к соединениям (XIa-e) в положение 1-4 фрагмента (C=C-C=O) с образованием интермедиатов (XIIa-г, XIIIa-e). В ходе реакции эти промежуточные продукты циклизируются, образуя этил 2-(10-арил-6-оксо-7-оксаспиро[4.5]дец-8-ен-8-ил)-2-этилбутаноаты (9a-г) и этил 2-(5-арил-1-оксо-2-оксаспиро[5.5]ундец-3-ен-3-ил)-2-этилбутаноаты (10a-e), соответственно (схема 4):



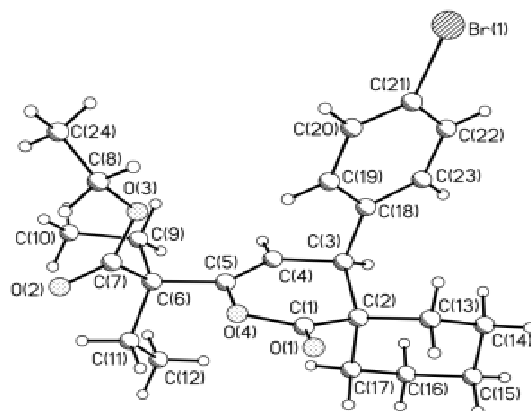
XII, 9:  $n = 1$ , XIII, 10:  $n = 2$ ; XI-XIII, 9, 10: Ar = Ph (а), 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (б), 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$  (в), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (г). XI, XIII, 10: Ar = 3- $\text{BrC}_6\text{H}_4$  (д), 2- $\text{FC}_6\text{H}_4$  (е).

В ИК спектрах соединений (9a-г, 10a-e) присутствуют характерные полосы C=C связей в области  $1675\text{-}1695\text{ см}^{-1}$  и карбониллов сложноэфирных и лактонных групп в областях  $1735\text{-}1750\text{ см}^{-1}$  и  $1755\text{-}1775\text{ см}^{-1}$  соответственно. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наиболее характерными являются дублеты протонов дигидропиранового цикла в областях 3.22-3.38 и 5.25-5.41 м.д. ( $J$  6.0-6.6 Гц).

Строение соединений 9a и 10в исследовано методом РСА (рис. 1, 2). По данным РСА, соединения кристаллизуются в centrosymmetric пространственной группе симметрии  $P2_1/c$  моноклинной сингонии с близкими параметрами элементарной ячейки. Длины связей и валентные углы полученных циклических эфиров близки к стандартным.



**Рисунок 1.** Структура 2-(6-оксо-10-фенил-7-оксаспиро[4.5]дец-8-ен-8-ил)-2-этилбутаноата (9a) по данным РСА.



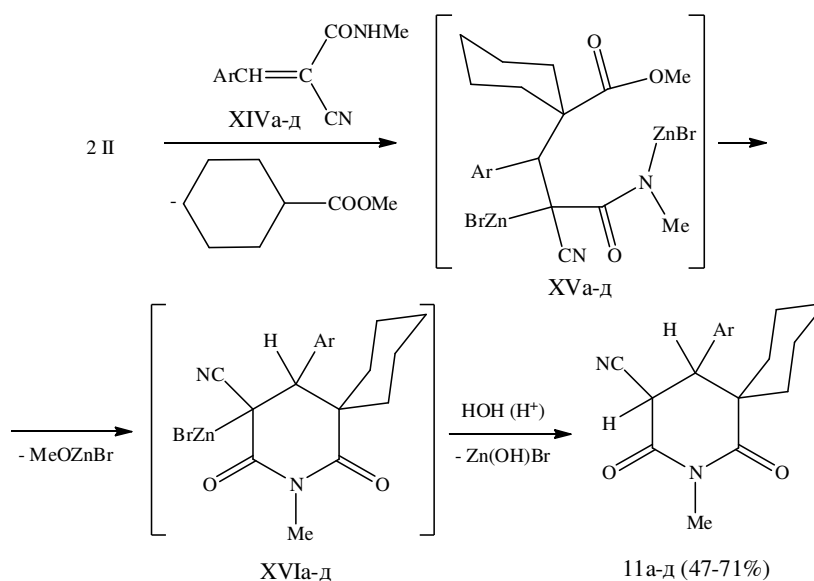
**Рисунок 2.** Структура 2-(5-(4-бромфенил)-1-оксо-2-оксаспиро[5.5]ундец-3-ен-3-ил)-2-этилбутаноата (10в) по данным РСА.

## 2.4 Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с амидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот

### 2.4.1 Взаимодействие метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка с амидами и метиламидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот

Как показали наши исследования, реактив Реформатского (II) при нагревании в среде бензол – этилацетат – ГМФТА присоединяется к двойной связи метиламидов (XIVa-д), образуя интермедиаты (XVa-д). Последние в результате нуклеофильной атаки атомом азота амидной группы карбонильного атома углерода сложноэфирной группы циклизируются с образованием промежуточных соединений (XVIa-д). После гидролиза выделены 5-арил-2-метил-1,3-диоксо-2-азаспиро[5.5]ундекан-4-карбонитрилы (11a-д) (схема 5).

Схема 5

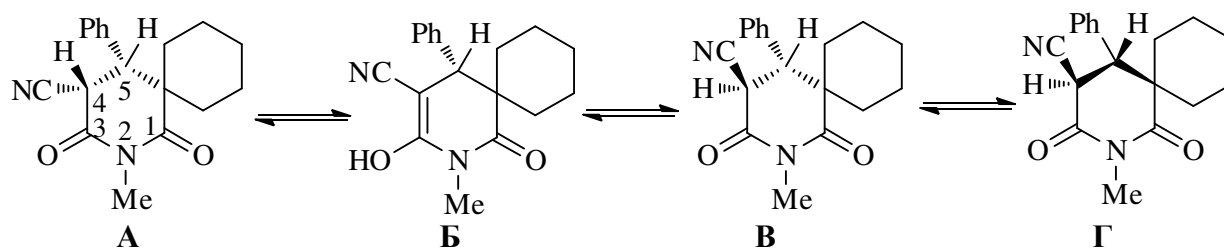


XIV-XVI, 11: Ar = Ph (a), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (д).

В ИК спектрах соединений (11a-д) присутствуют полосы поглощения в областях 1668 – 1672, 1718 – 1724 см<sup>-1</sup>, принадлежащие карбонильным группам имидного фрагмента и полоса поглощения группы CN в области 2255-2258 см<sup>-1</sup>. Один набор сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H, снятых в CDCl<sub>3</sub>, показывает, что соединения (11a-д) выделены в виде рацемической смеси одного диастереомера. Наиболее характерными сигналами в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H являются дублеты протонов у 4 и 5 атомов углерода в областях 3.54-3.64 и 4.16-4.52 м. д. (*J* 5.7 Гц). В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения 11г, снятом в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, обнаружено два набора сигналов, что связано с появлением второго изомера (КССВ *J*<sub>H-C4-C5-H</sub> = 12.9 Гц).

С целью объяснения полученных результатов был проведен расчет [B3LYP/6-31(d)] геометрических характеристик и полных энергий [E<sub>tot.</sub>, а.е. (атомные единицы)] различных форм соединения 11a. Мы предполагаем, что в ДМСО-*d*<sub>6</sub> форма А через енольную форму Б, превращается в форму В с S/S или R/R конфигурацией хиральных центров, которая за счет инверсии пиперидинового цикла дает форму Г с трансoidalной ориентацией связей Н-С<sup>4</sup> и Н-С<sup>5</sup>.





$$E_{\text{tot.}} = -951.9343 \text{ a.e.}$$

$$J_{\text{H-C4-C5-H}} = 5,1 \text{ Гц}$$

$$E_{\text{tot.}} = -951.9119 \text{ a.e.}$$

$$-$$

$$E_{\text{tot.}} = -951.9340 \text{ a.e.}$$

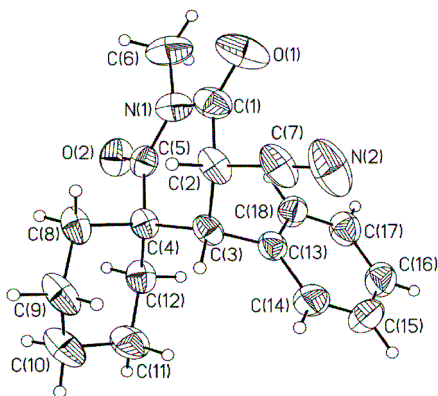
$$J_{\text{H-C4-C5-H}} = 2,0 \text{ Гц}$$

$$E_{\text{tot.}} = -951.9271 \text{ a.e.}$$

$$J_{\text{H-C4-C5-H}} = 12,9 \text{ Гц}$$

Как следует из сравнения рассчитанных величин полных энергий, наиболее стабильна форма **A** этого соединения, у которой хиральные центры, атомы углерода  $C^4$  и  $C^5$ , имеют конфигурацию *S/R* и *R/S*, соответственно. Значение КССВ  $J_{\text{H-C4-C5-H}}$  было оценено по уравнению Карплуса с параметрами Ботнера-Бая.

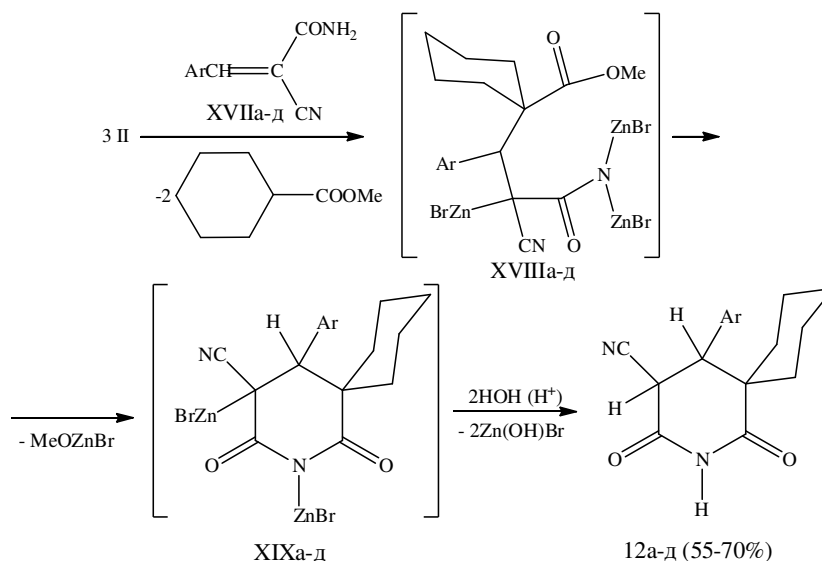
Было проведено исследование монокристалла соединения **11a** методом рентгеноструктурного анализа (рис. 3). Данные РСА подтверждают соответствие строения соединения **11a** расчетной структуре **A**.



**Рисунок 3.** Структура 2-метил-1,3-диоксо-5-фенил-2-азаспиро[5.5]ундекан-4-карбонитрила (**11a**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Подобным же образом идет взаимодействие реактива Реформатского (II) с амидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот (XVIIa-д), в результате чего через интермедиаты (XVIIIa-д) и (XIXa-д) образуются 5-арил-1,3-диоксо-2-азаспиро[5.5]ундекан-4-карбонитрилы (**12a-д**) (схема 6).

**Схема 6**



XVII, XVIII, XIX, 12: Ar = Ph (a), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (г), 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (д).

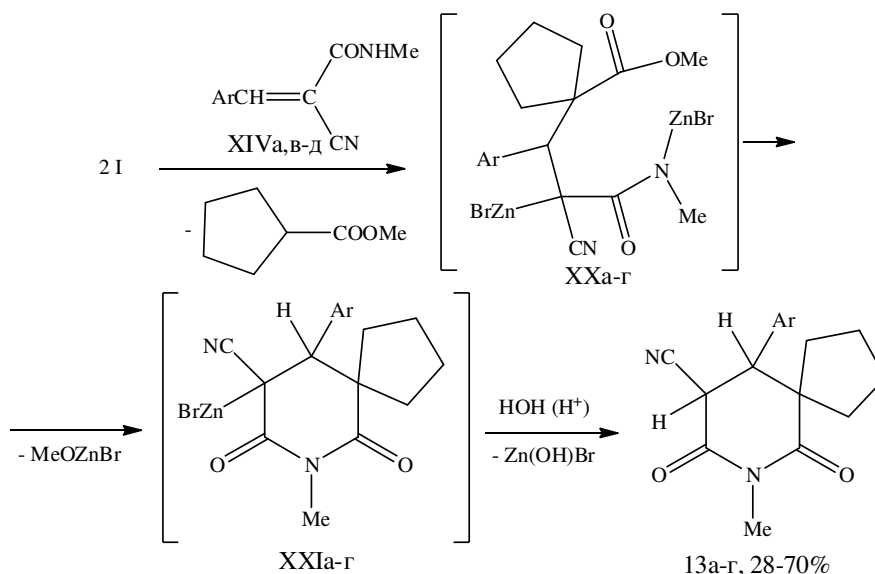
В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах соединений (12) присутствуют характеристические сигналы протонов 5 и 4 атомов углерода в областях 3.56-3,62 м.д. и 4,37-4,40 м.д. для спектров, снятых в  $\text{CDCl}_3$  и 3.49-4.44 м.д. и 4.52-4.80 м.д. для спектров, снятых в  $\text{DMSO-d}_6$ , соответственно. Один набор сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений (12а, в, г), снятых в  $\text{CDCl}_3$ , показывает, что эти соединения выделены в виде рацемической смеси одного диастереомера. Так как соединения (12б, д) практически не растворяются в  $\text{CDCl}_3$ , то в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{DMSO-d}_6$  зафиксировано наличие двух изомеров по причине, приведенной выше.

В ИК спектрах соединений (12а-д) присутствуют полосы поглощения в областях 1682 – 1710, 1723 – 1725  $\text{cm}^{-1}$ , принадлежащие карбонильным группам имидного фрагмента, полосы поглощения связи  $\text{C}\equiv\text{N}$  в области 2234-2257  $\text{cm}^{-1}$  и связи  $\text{NH}$  в области 3160-3211  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2.4.2 Взаимодействие метилового эфира 1-бромциклопентанкарбонной кислоты и цинка с амидами и метиламидами 3-арил-2-цианопреноновых кислот

Цинкорганическое соединение (I) присоединяется к двойной связи метиламидов (XIVа, в-д), образуя промежуточные соединения (XXа-г), которые в ходе реакции циклизируются и образуют после гидролиза 10-арил-7-метил-6,8-диоксо-7-азаспиро[4.5]декан-9-карбонитрилы (13а-г) (схема 7).

Схема 7



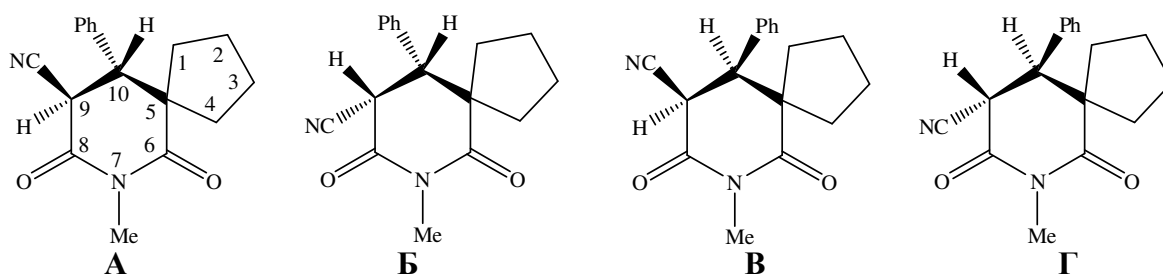
XIV: Ar = Ph (а), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (в), 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (г), 3,4-( $\text{MeO}$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$  (д).

XX, XXI, 13: Ar = Ph (а), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (б), 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (в), 3,4-( $\text{MeO}$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$  (г).

В ИК спектрах соединений (13а-г) присутствуют полосы поглощения в областях 1666-1670 и 1720-1727  $\text{cm}^{-1}$ , принадлежащие карбонильным группам имидного фрагмента и полосы поглощения в области 2253-2258  $\text{cm}^{-1}$ , принадлежащие цианогруппам. Один набор сигналов в спектрах соединений (13а-г) ЯМР  $^1\text{H}$  показывает, что они выделены в виде рацемической смеси одного диастереомера. Наиболее характерными сигналами в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  являются дублеты протонов у 9 и 10 атомов углерода в областях 3.45-3.55 и 4.12-4.24 м. д. с  $\text{KCCl}_3$  10,1-10,8 Гц.

Для установления структуры выделенных продуктов был проведен рас-

чет [B3LYP/6-31(d)] геометрических характеристик и полных энергий [ $E_{\text{tot}}$ , а.е. (атомные единицы)] различных стереоизомерных форм соединения 13а.

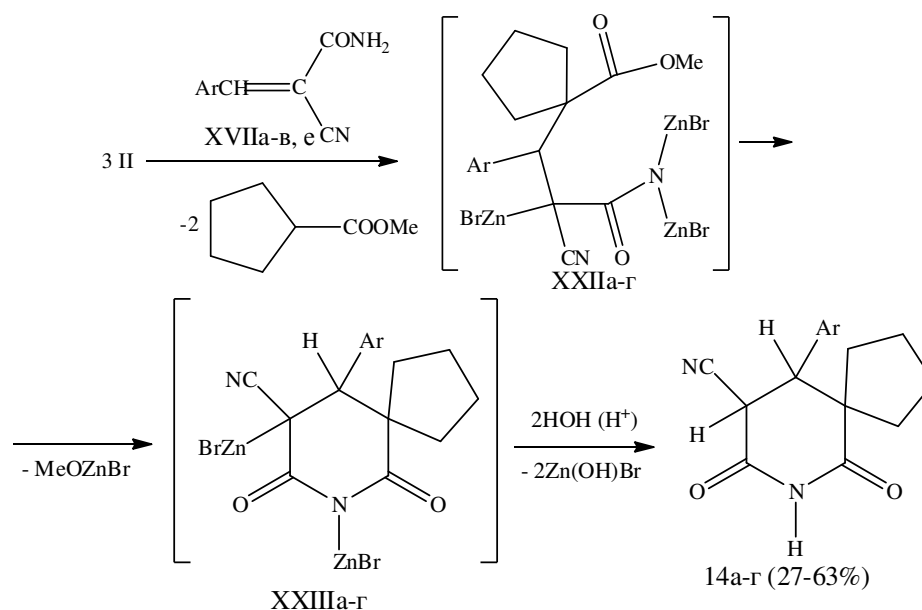


$E_{\text{tot}}=-918.6088$  а.е.     $E_{\text{tot}}=-918.6071$  а.е.     $E_{\text{tot}}=-918.6072$  а.е.     $E_{\text{tot}}=-918.6067$  а.е.  
 $J_{\text{H-C9-C10-H}}=13.0$  Гц     $J_{\text{H-C9-C10-H}}=3,1$  Гц     $J_{\text{H-C9-C10-H}}=4,7$  Гц     $J_{\text{H-C9-C10-H}}=2,2$  Гц

Наиболее стабильным, как следует из расчета, является Е-изомер, в котором фенильный заместитель ориентирован экваториально (форма А). Рассчитанная КССВ для этой формы составляет  $J_{\text{H-C9-C10-H}}=13.0$  Гц, что удовлетворительно совпадает с экспериментом.

Аналогичным образом идет взаимодействие реактива Реформатского (I), с амидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот (XVIIa-в, е), в результате чего образуются 10-арил-6,8-диоксо-7-азаспиро[4.5]декан-9-карбонитрилы (14а-г) (схема 8).

Схема 8

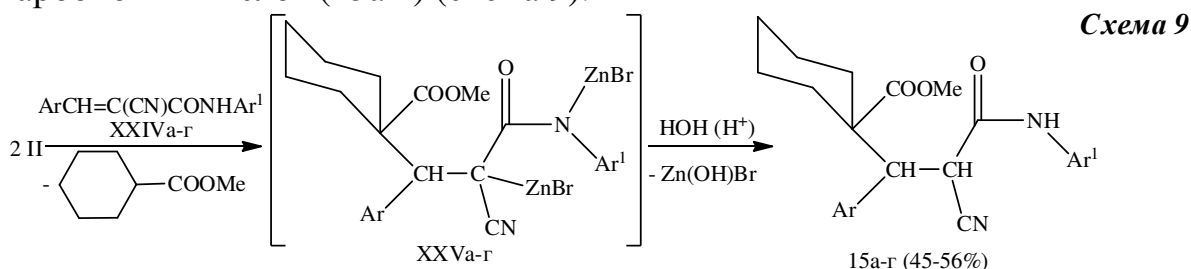


XVII: Ar = Ph (а), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е).  
 XXII, XXIII, 14: Ar = Ph (а), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г).

В ИК спектрах соединений (14а-г) присутствуют полосы поглощения в областях 1694-1704 и 1723-1736 см<sup>-1</sup>, принадлежащие карбонильным группам имидного фрагмента, полосы поглощения связи CN в области 2252-2260 см<sup>-1</sup> и полосы связи NH в области 3192-3240 см<sup>-1</sup>. В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах соединений (14) наиболее характерными являются дублеты протонов у 10 и 9 атомов углерода в областях 3.30-3.61 м.д. и 4.21-4.35 м.д. (CDCl<sub>3</sub>), и 3.42-3.91 м.д. и 4.85-5.18 м.д. (DMCO-d<sub>6</sub>).

### 2.4.3 Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с ариламидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот

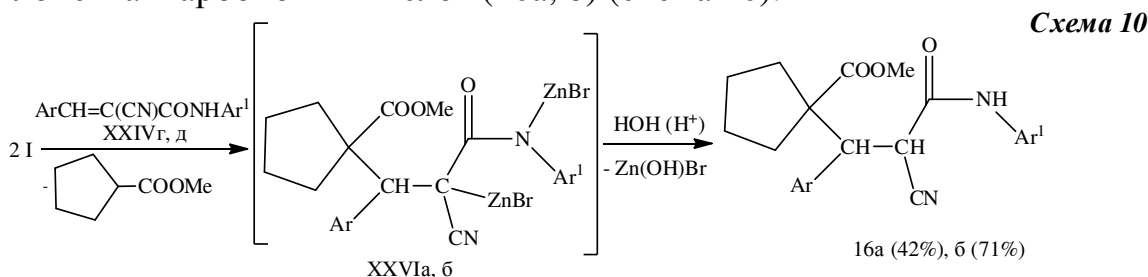
Реактив Реформатского (II) в смеси бензол – этилацетат – ГМФТА присоединяется к соединениям (XXIVa-г) с образованием интермедиатов (XXVa-г). Однако, вследствие больших стерических препятствий, создаваемых как циклогексильным заместителем, так и арильным заместителем у атома азота, не происходит циклизация промежуточных соединений (XXVa-г), в результате чего после разложения реакционной массы были выделены метиловые эфиры 1-(1-арил-3-ариламино-3-оксо-2-цианопропил)циклогексанкарбоновых кислот (15a-г) (схема 9):



XXIV, XXV, 15: Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph (а); Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph (б); Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в); Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г).

В ИК спектрах соединений (15a-г) присутствуют характеристические полосы карбониллов амидных и сложноэфирных групп в областях 1659 – 1666 и 1709 – 1742 см<sup>-1</sup>, цианогруппы в области 2337 – 2339 см<sup>-1</sup> и связи N–H в области 3253 – 3313 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H имеется один набор сигналов, среди которых наиболее характерными являются дублеты метиновых протонов в области 3.60-3.63 и 4.15-4.19 м. д. (KCCB J 3,3 Гц).

Дальнейшие исследования показали, что реактив Реформатского (I) при кипячении в смеси бензол-этилацетат-ГМФТА присоединяется к соединениям (XXIVг, д) с образованием интермедиатов (XXVIг, д). После гидролиза выделены метиловые эфиры 1-(1-арил-3-ариламино-3-оксо-2-цианопропил)-циклопентанкарбоновых кислот (16а, б) (схема 10).

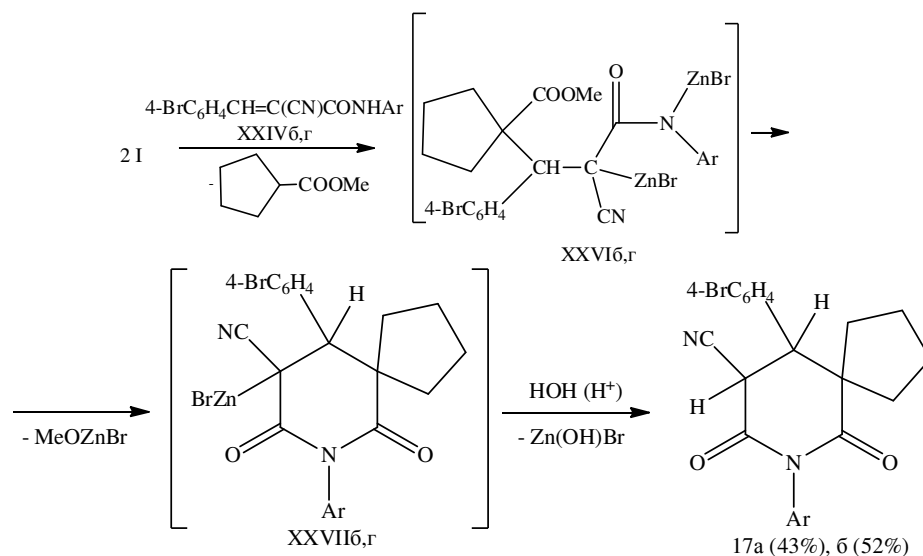


XXIV, XXVI: Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); Ar = Ph, Ar<sup>1</sup> = Ph (д)  
16: Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а); Ar = Ph, Ar<sup>1</sup> = Ph (б)

В ИК спектрах присутствуют характеристические полосы карбониллов амидных групп при 1669 и 1660 см<sup>-1</sup>, сложноэфирных групп при 1720 и 1732 см<sup>-1</sup>, цианогруппы при 2248 и 2238 см<sup>-1</sup> и связи N–H при 3288 и 3361 см<sup>-1</sup> для соединений 16а и 16б, соответственно. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H имеется один набор сигналов, среди которых наиболее характерными являются дублеты метиновых протонов с химическими сдвигами 3.70 м. д. и 4.26 м. д. (J 5,7 Гц) для 16а и 3.71 м. д. и 4.21 м. д. (J 4,8 Гц) для 16б.

При увеличении температуры реакционной смеси (ксилол – ГМФТА) в ходе реакции происходит циклизация промежуточных соединений (XXVIб,г). После гидролиза реакционной массы выделены 7-арил-10-(4-

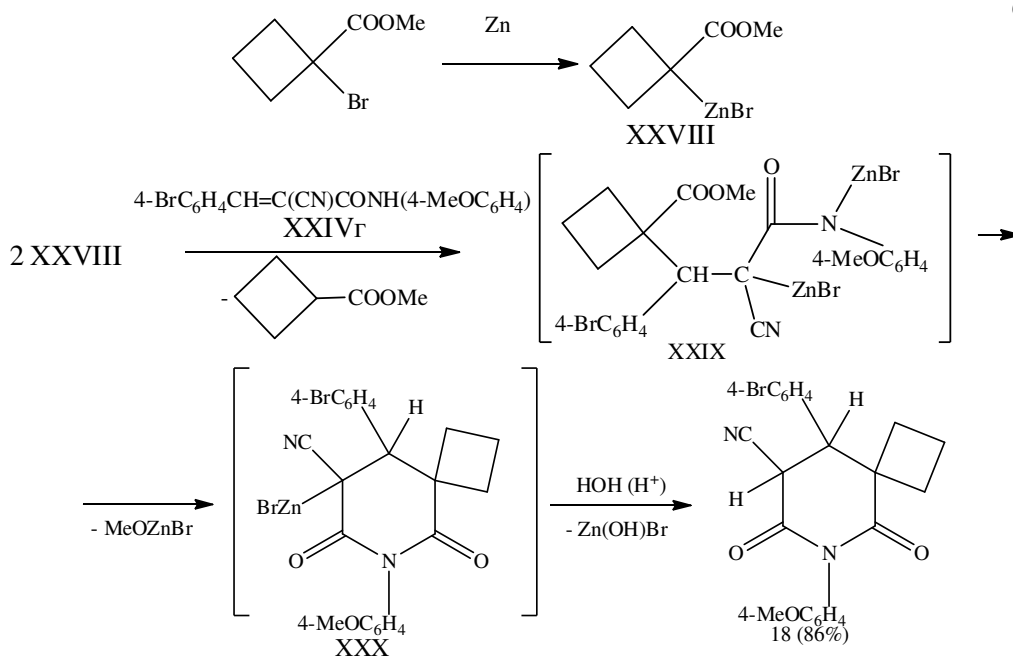
бромфенил)-6,8-диоксо-7-азаспиро[4.5]декан-9-карбонитрилы (17а,б) (схема 11).



XXIV, XXVI, XXVII: Ar = Ph (б), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (r).  
17: Ar = Ph (а), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б).

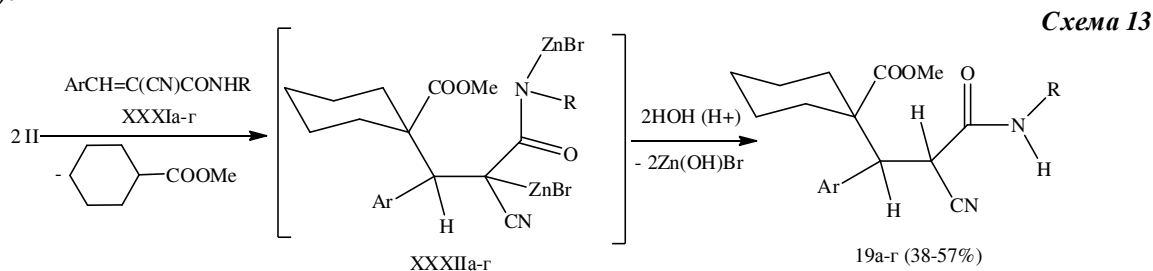
В ИК спектрах этих соединений присутствуют характеристические полосы карбониллов амидных групп при 1682 и 1735 см<sup>-1</sup> для 17а и 1682 и 1738 см<sup>-1</sup> для 17б и связи С≡N при 2258 см<sup>-1</sup> (17а) и 2259 см<sup>-1</sup> (17б). Два набора сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H свидетельствуют о присутствии двух диастереомеров. Наиболее характерными сигналами в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H являются дублеты метиновых протонов в областях 3.39 – 3.72 и 4.33 – 4.55 м. д. с КССВ *J* 5,4-5,7 Гц (*Z*-изомер) и *J* 10,2-10,5 Гц (*E*-изомер).

В случае взаимодействия соединения XXIV<sub>г</sub> с реактивом Реформатского (XXVIII), циклизация интермедиата происходит уже при использовании в качестве растворителя смеси бензол-этилацетат-ГМФТА, что связано с малым размером циклобутанового заместителя. Выделен 9-(4-бромфенил)-6-(4-метоксифенил)-5,7-диоксо-6-азаспиро[3.5]нонан-8-карбонитрил (18) (схема 12).



#### 2.4.4 Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с бензил- и циклогексиламидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот

Реактив Реформатского (II) в среде кипящего бензола присоединяется к непредельным амидам (XXXIa-г) с образованием интермедиатов (XXXIIa-г), после гидролиза выделены метил-1-(1-арил-3-бензиламино-3-оксо-2-цианопропил)циклогексанкарбоксилаты (19a,б) или метил-1-(1-арил-3-оксо-2-циано-3-циклогексиламинопропил)циклогексанкарбоксилаты (19в,г) (схема 13).

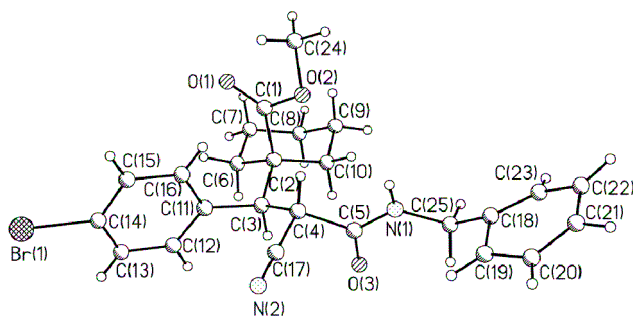


XXXI-XXXII, 19: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), Ar = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); R=C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Ar=Ph (в), Ar = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г).

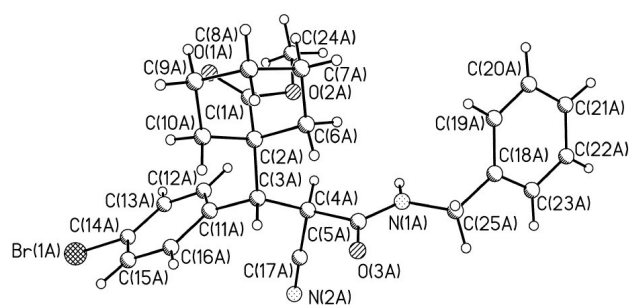
Как и в случае взаимодействия реактива Реформатского (II) с соединениями (XXIV), циклизация продуктов присоединения не произошла, несмотря на большую нуклеофильность атома азота бензил- и циклогексиламидного фрагментов по сравнению с ариламидным. Вероятно, это объясняется большим объемом циклогексильного заместителя, связанного со сложноэфирной группой, и заместителей у атома азота в интермедиатах (XXXIIa-г).

В ИК спектрах соединений (19a-г) присутствуют полосы поглощения амидных и сложноэфирных карбонильных групп в областях 1653 – 1665, 1718 – 1750 см<sup>-1</sup>, цианогрупп в области 2236 – 2238 см<sup>-1</sup> и связи N–H в области 3271 – 3302 см<sup>-1</sup>. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, снятые в CDCl<sub>3</sub>, позволяют сделать вывод, что соединения (19a-г) выделены в виде рацемической смеси одного из двух возможных диастереомеров. Наиболее характерными сигналами являются дублеты дублетов неэквивалентных метиленовых протонов бензильного заместителя в амидном фрагменте соединений (19a,б) в областях 4.11 – 4.17 и 4.45 – 4.46 м.д. и дублеты протонов оксопропильного заместителя в областях 3.48 – 3.55 и 3.92 – 4.04 м.д. (*J* = 3,0 – 3,3 Гц).

С целью установления строения полученных соединений было проведено исследование соединения (19a) методом рентгеноструктурного анализа. Согласно данным РСА, 2 кристаллографически независимые молекулы кристаллизуются в хиральной пространственной группе симметрии *P*1 триклинной системы. Номерам атомов второй молекулы присвоен дополнительный индекс «А». Молекулы имеют близкие значения длин связей и валентных углов, но различную абсолютную конфигурацию, в частности, атомы С(4) и С(3) имеют конфигурацию *S*, а атомы С(4А) и С(3А) конфигурацию *R* (рис. 4, 5).

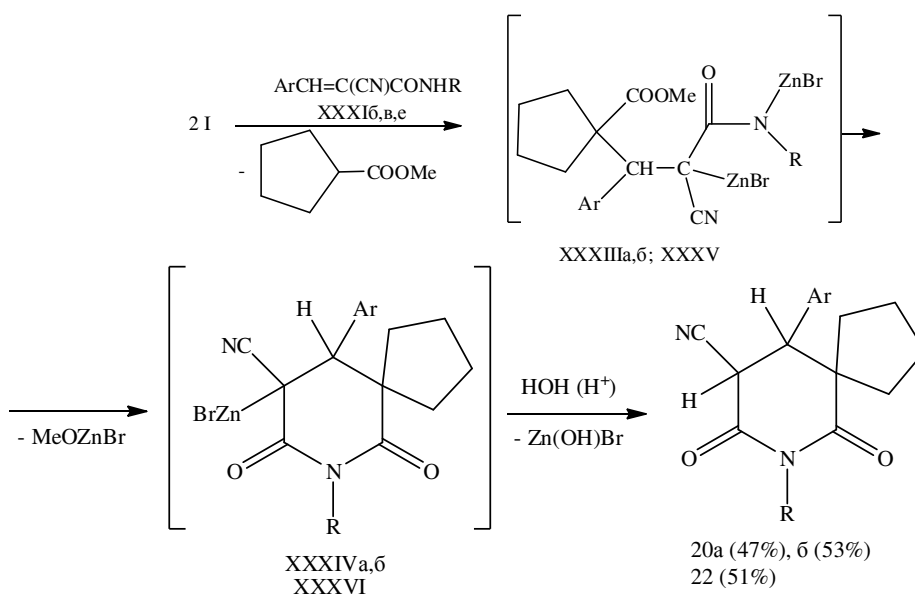


**Рисунок 4.** Шаростержневая модель метил-1-(3-бензиламино-1-(4-бромфенил)-3-оксо-2-цианопропил)циклогексанкарбоксилата (19а) (1-я молекула) по данным РСА.



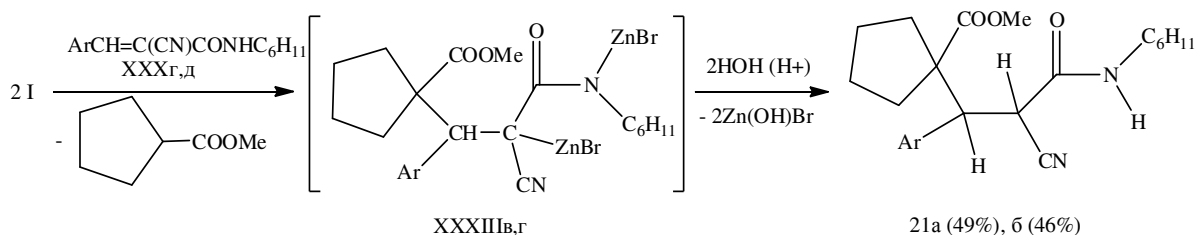
**Рисунок 5.** Шаростержневая модель метил-1-(3-бензиламино-1-(4-бромфенил)-3-оксо-2-цианопропил)циклогексанкарбоксилата (19а) (2-я молекула) по данным РСА.

Однако, взаимодействие циклогексиламидов 3-фенил-2-цианопропеновой и 3-(4-метилфенил)-2-цианопропеновой кислот (XXXIV,е) и бензиламида 3-(3-бромфенил)-2-цианопропеновой кислоты (XXXIб) с реактивом Реформатского (I) в тех же условиях приводит уже к гетероциклическим продуктам – 6,8-диоксо-10-фенил-7-циклогексил-7-азаспиро[4.5]декан-9-карбонитрилу, 10-(4-метилфенил)-6,8-диоксо-7-циклогексил-7-азаспиро[4.5]декан-9-карбонитрилу (20а,б) 7-бензил-10-(3-бромфенил)-6,8-диоксо-7-азаспиро[4.5]декан-9-карбонитрилу (22) (схема 14):



XXXIV,е: R=C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; Ar=Ph(в), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(е). XXXIII, XXXIV, 20: R=C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; Ar=Ph(а), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б).  
 XXXIб, XXXV, XXXVI, 22: R = CH<sub>2</sub>Ph, Ar = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

В то же время, взаимодействие циклогексиламидов 3-(3-бромфенил)- и 3-(4-хлорфенил)-2-цианопропеновой кислот (XXXIг,д) с реактивом Реформатского (I) в среде кипящего бензола происходит с образованием метил-1-(1-(3-бромфенил)-3-оксо-2-циано-3-циклогексиламинопропил)циклопентанкарбоксилата и метил-1-(3-оксо-1-(4-хлорфенил)-2-циано-3-циклогексиламинопропил)циклопентанкарбоксилата соответственно (21а,б) (схема 15).



XXXI: Ar = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д). XXXIII: Ar = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з). 20: Ar = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б).

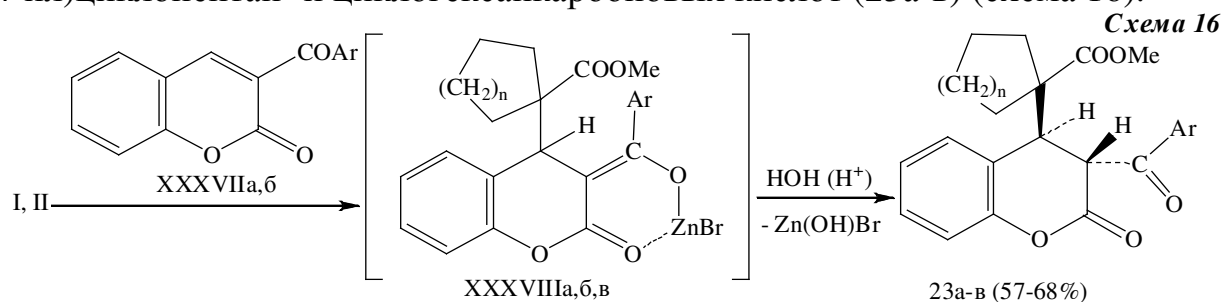
В ИК спектрах соединений (20а,б, 22) присутствуют полосы поглощения в областях 1670-1673 и 1722-1731 см<sup>-1</sup>, принадлежащие карбонильным группам имидного фрагмента и в области 2251-2253 см<sup>-1</sup>, принадлежащие циано-группам. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наиболее характерными сигналами являются дублеты метиновых протонов в областях 3.22-3.49 и 4.13-4.38 м.д., а также дублеты неэквивалентных протонов группы CH<sub>2</sub> бензильного заместителя для соединения 22 с химическими сдвигами 5.01 м.д. и 5.11 м.д. и КССВ J 14.0 Гц.

В ИК спектрах соединений (21а,б) присутствуют полосы поглощения амидных карбонильных групп при 1651 и 1653 см<sup>-1</sup>, сложноэфирных карбонильных групп при 1736 и 1737 см<sup>-1</sup>, полосы при 2239 и 2238 см<sup>-1</sup>, принадлежащие цианогруппам, и полосы поглощения связей N-H при 3282 и 3273 см<sup>-1</sup>. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, снятые в CDCl<sub>3</sub>, свидетельствуют, что соединения (21а,б) выделены в виде рацемической смеси одного из двух возможных диастереомеров. Наиболее характерными сигналами являются дублеты протонов оксопропильного заместителя при 3.65 и 3.96 м.д. для (21а) и при 3.69 и 3.95 м.д. для (21б) с КССВ J = 3,6 Гц.

## 2.5 Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с 3-замещенными кумаринами и 2-замещенными 3Н-бензо[f]хромен-3-онами

### 2.5.1 Взаимодействие метиловых эфиров 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка с 3-бензоилкумарином, 3-(3-бромбензоил)кумарином и 2-бензоил-3Н-бензо[f]хромен-3-оном

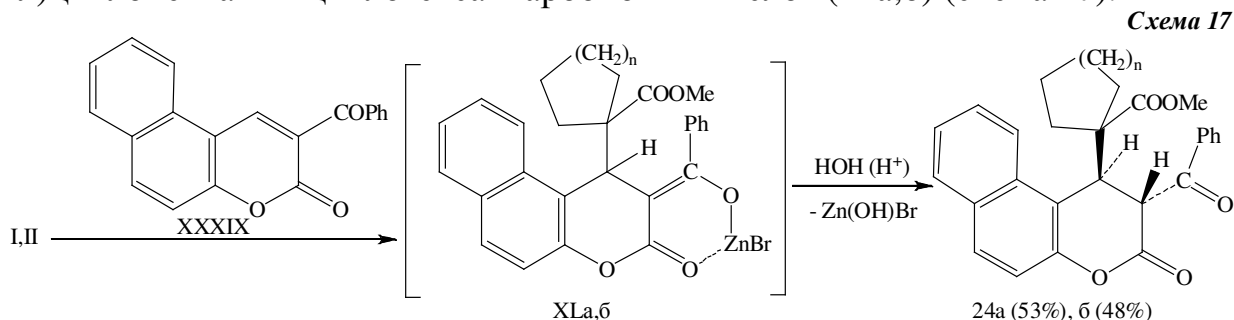
Цинкорганические реагенты (I, II) присоединяются к 3-ароилкумарином (XXXVIIа,б) в положение 1-4 фрагмента (C=C-C=O) с образованием интермедиатов (XXXVIIIа-в). После гидролиза реакционной массы выделены соответственно метиловые эфиры 1-(3-ароил-2-оксохромен-4-ил)циклопентан- и циклогексанкарбоновых кислот (23а-в) (схема 16).



XXXVII: Ar = Ph (а), 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), XXXVIIIа, 23а: n = 1; XXXVIIIб,в, 23б,в: n = 2; XXXVIII, 23: Ar = Ph (а,б), 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в)



Аналогичным образом протекает взаимодействие 2-бензоил-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-она (XXXIX) с реактивами Реформатского (I, II). Выделены метиловые эфиры 1-(2-бензоил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*f*]хромен-1-ил)циклопентан- и циклогексанкарбоновых кислот (24а,б) (схема 17).

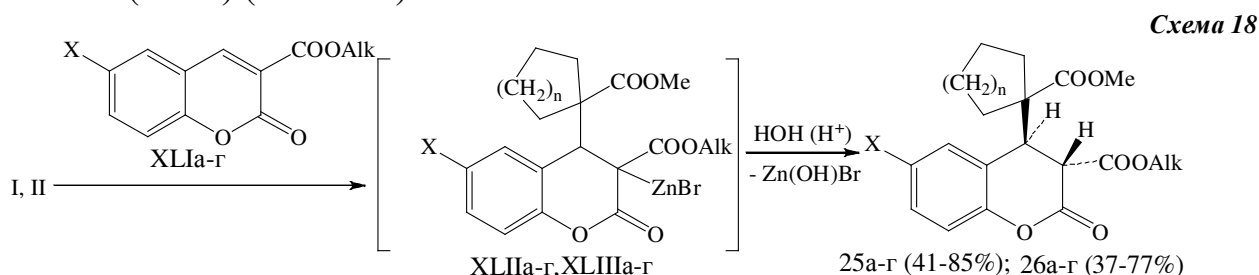


XLa, 24a:  $n = 1$ ; XLб, 24б:  $n = 2$

В ИК спектрах соединений 23, 24 наблюдаются полосы поглощения карбонилон кетонной, эфирной и лактонной групп в областях 1672-1691, 1700-1736 и 1758-1783 см<sup>-1</sup> соответственно. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наиболее характерными являются дублеты метиновых протонов в лактонном цикле в областях 3,26-4,56 и 4,86-5,03 м. д. с КССВ  $J$  0.6-0.9 Гц.

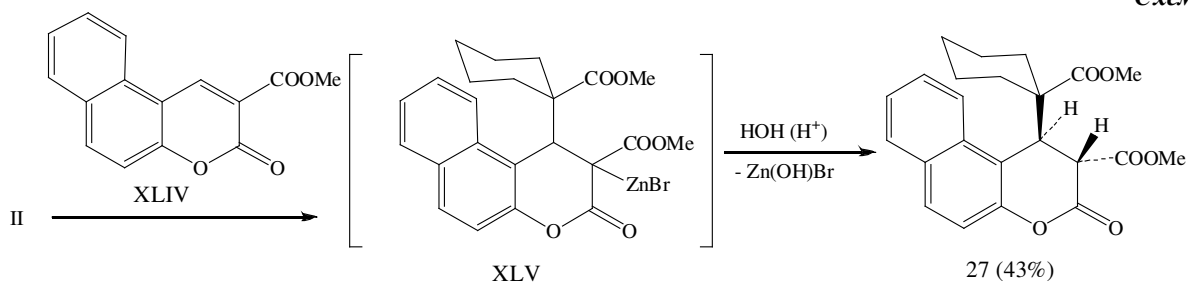
### 2.5.2 Взаимодействие метиловых эфиров 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка с алкиловыми эфирами 2-оксохромен-3-карбоновых кислот и метиловым эфиром 3-оксо-3*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбоновой кислоты

Цинкорганические реагенты (I, II) присоединяются к метиловым и этиловым эфирам 2-оксохромен- и 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот (XLIIa-г) по двойной углерод-углеродной связи с образованием интермедиатов (XLIIa-г и XLIIIa-г), которые после гидролиза дают, соответственно, метиловые и этиловые эфиры 4-(1-(метоксикарбонил)циклопентил)- и 6-бром-4-(1-(метоксикарбонил)циклопентил)-2-оксохроман-3-карбоновых кислот (25а-г) и метиловые и этиловые эфиры 4-(1-(метоксикарбонил)циклогексил)- и 6-бром-4-(1-(метоксикарбонил)циклогексил)-2-оксохроман-3-карбоновых кислот (26а-г) (схема 18).



XLII, 25:  $n = 1$ ; XLIII, 26:  $n = 2$ ; XLI-XLIII, 25, 26: X = H, Alk = Me (а), Alk = Et (б); X = Br, Alk = Me (в), Alk = Et (г)

Аналогичным образом протекает взаимодействие метилового эфира 3-оксо-3*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбоновой кислоты (XLIV) с реактивом Реформатского (II). Выделен метиловый эфир 1-(1-(метоксикарбонил)циклогексил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбоновой кислоты (27) (схема 19).



В ИК спектрах полученных соединений наблюдаются полосы поглощения эфирной и лактонной групп в областях 1706-1746 и 1772-1785  $\text{см}^{-1}$  соответственно. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений (25-27) присутствует один набор сигналов, что свидетельствует о выделении данных соединений в виде одного диастереомера. Наиболее характерными сигналами являются дублеты метиновых протонов в лактонном цикле в областях 3,41-4,07 и 3,88-4,34 м. д. с КССВ  $J \leq 1.5$  Гц.

### 2.5.3 Взаимодействие метиловых эфиров 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка с замещенными амидами 2-оксохромен-3-карбоновых кислот

В среде бензол – этилацетат – ГМФТА цинкорганические реагенты (I, II) присоединяются к 3-(пиперидин-1-карбонил)-, 3-(морфолин-4-карбонил)-, 6-бром-3-(пиперидин-1-карбонил)- и 6-бром-3-(морфолин-4-карбонил)-2H-хромен-2-онам (XLVIa-г) по двойной углерод-углеродной связи с образованием промежуточных соединений (XLVIIa-г и XLVIIIa-г). После гидролиза реакционной массы выделены, соответственно, метиловые эфиры 1-(2-оксо-3-(пиперидин-1-карбонил)хроман-4-ил)-, 1-(3-(морфолин-4-карбонил)-2-оксохроман-4-ил)-, 1-(6-бром-2-оксо-3-(пиперидин-1-карбонил)хроман-4-ил)- и 1-(6-бром-3-(морфолин-4-карбонил)-2-оксохроман-4-ил)циклопентан- и циклогексанкарбоновых кислот (28a-г и 29a-г) (схема 20).

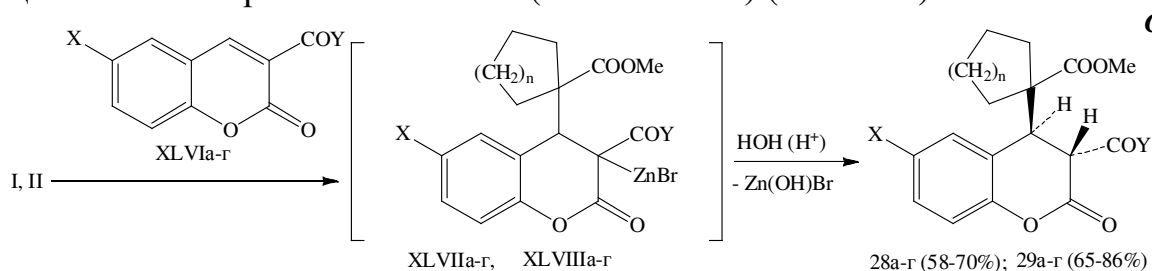
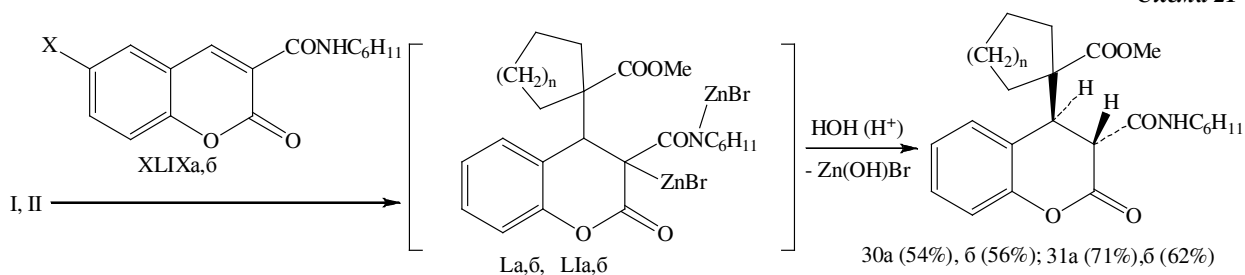


Схема 20

XLVII, 28:  $n = 1$ ; XLVIII, 29:  $n = 2$ ; XLVI-XLVIII, 28, 29: X = H, Y = пиперидин-1-ил (а), Y = морфолин-4-ил (б); X = Br, Y = пиперидин-1-ил (в), Y = морфолин-4-ил (г)

Аналогично протекает взаимодействие реагентов Реформатского (I, II) с 2-оксо-N-циклогексил- и 6-бром-2-оксо-N-циклогексил-2H-хромен-3-карбоксамиды (XLIXa,б). В результате реакции выделены метиловые эфиры 1-(2-оксо-3-(циклогексилкарбамоил)хроман-4-ил)- и 1-(6-бром-2-оксо-3-(циклогексилкарбамоил)хроман-4-ил)циклопентанкарбоновых кислот (30a,б) и метиловые эфиры 1-(2-оксо-3-(циклогексилкарбамоил)хроман-4-ил)- и 1-(6-бром-2-оксо-3-(циклогексилкарбамоил)хроман-4-ил)циклогексанкарбоновых кислот (31a,б) (схема 21).

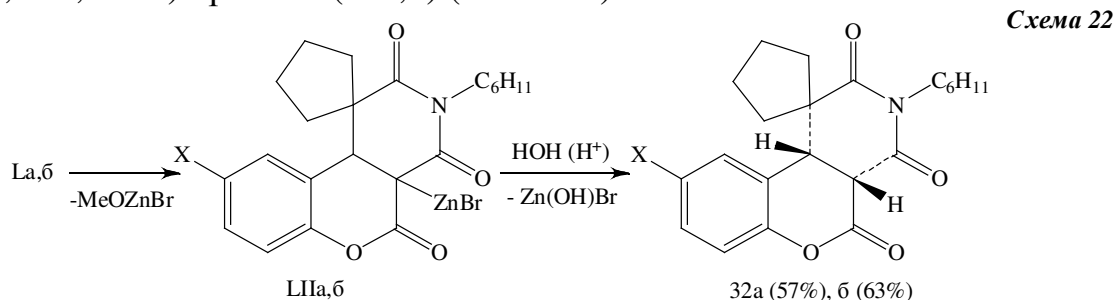
Схема 21



L, 30:  $n = 1$  (a); LI, 31:  $n = 2$ ; XLIX-LI, 30, 31: X = H (a), X = Br (б)

В ИК спектрах соединений 28, 29 наблюдаются полосы поглощения амидной, эфирной и лактонной групп в областях 1627-1638, 1706-1724 и 1759-1778  $\text{см}^{-1}$  соответственно. В ИК спектрах соединений 30, 31 также присутствуют полосы поглощения амидной, эфирной и лактонной групп в областях 1660-1675, 1707-1722 и 1756-1772  $\text{см}^{-1}$  соответственно, а также полоса поглощения связи N–H в области 3366-3399  $\text{см}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наиболее характерными сигналами являются дублеты метиновых протонов в областях 3,08-3,48 и 4,13-4,23 м. д. для соединений 28, 29 и 3,67-3,85 и 3,84-3,89 м. д. для соединений 30, 31 (КССВ  $J \leq 0.9$  Гц).

При увеличении температуры реакции (использование в качестве растворителя смеси толуол – ГМФТА 30:1) интермедиаты La,б в ходе реакции подвергаются циклизации, давая после гидролиза 3-циклогексилспиро- и 9-бром-3-циклогексилспиро(хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклопентан)-2,4,5(3H,4aH,10bH)-трионы (32a,б) (схема 22):



L, LI, 32: X = H (a), X = Br (б)

При взаимодействии циклогексиламидов XLIXa, б с реактивом Реформатского (II) в этих условиях не происходит циклизация интермедиатов LI, что, очевидно, связано с большим объемом циклогексильного заместителя по сравнению с циклопентильным. После гидролиза реакционной массы выделены продукты 31a, б.

В ИК спектрах соединений 32 наблюдаются полосы поглощения кетонных групп имидного фрагмента при 1673 и 1724  $\text{см}^{-1}$  (32a); 1676 и 1723  $\text{см}^{-1}$  (32б), и полоса поглощения лактонной группы при 1766 (32a) и 1770 (32б)  $\text{см}^{-1}$ . В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах данных соединений наиболее характерными являются дублеты метиновых протонов с химическими сдвигами 3,57 и 3,95 м.д. для соединения 32a и 3,55 и 3,92 м.д. для соединения 32б и КССВ  $J = 6,3$  Гц.

### Глава 3. Экспериментальная часть

В данной главе приведены методики синтеза полученных соединений.

## Приложения

В приложениях приведены данные об анальгетической активности синтезированных соединений, прогнозы возможной биологической активности, полученные при помощи программы PASS, и ЯМР  $^1\text{H}$  спектры некоторых синтезированных соединений.

## Выводы

1. Установлено, что при взаимодействии метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка с 2-арилметил-1,3-дифенилпропан-1,3-дионами образуются 4-арил-5-бензоил-6-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-оны, содержащие цикlopentanовый, циклогексановый или циклогептановый фрагмент.
2. Обнаружено, что при реакции метил 1-бромциклоалканкарбоксилатов и цинка с 2-арилметилениндан-1,3-дионами образуются 4-арил-2*H*-спиро[индено[1,2-*b*]пиран-3,1'-циклоалкан]-2,5(4*H*)-дионы или метил-1-[арил-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)метил]циклоалканкарбоксилаты.
3. Установлено, что при взаимодействии метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка с 5-арил-3-оксо-2,2-диэтилпент-4-еноатами образуются 4-арил-6-(1-этил-1-этоксикарбонилпропил)-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-оны, содержащие цикlopentanовый или циклогексановый фрагменты.
4. Обнаружено, что при реакции метил 1-бромциклоалканкарбоксилатов и цинка с амидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот образуются в зависимости от условий реакции и заместителя при амидном атоме азота *N*-замещенные 4-арил-2,6-диоксопиперидин-3-карбонитрилы или *N*-замещенные амиды 3-арил-3-(1-метоксикарбонилциклоалкил)-2-цианопропановых кислот.
5. Установлено, что при взаимодействии метиловых эфиров 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоновых кислот и цинка с 3-замещенными 2-оксохроменами образуются метиловые эфиры 1-(3-*R*-2-оксохроман-4-ил)циклоалканкарбоновых кислот.
6. Исследована анальгетическая активность ряда полученных соединений. Установлено, что большинство из этих соединений проявляют анальгетическую активность на уровне эталонного препарата – метамизола натрия, а некоторые значительно превосходят его.

## Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Кириллов, Н. Ф. Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского 2-арилметил-1,3-дифенилпропан-1,3-дионами / Н. Ф. Кириллов, Е. А. Никифорова, М. И. Вахрин // ЖОХ. — 2011. — Т. 81, вып. 6. — С. 1050–1052.
2. Кириллов, Н. Ф. Взаимодействие метил 1-бромциклоалканкарбоксилатов с цинком и этил-5-арил-3-оксо-2,2-диэтилпент-4-еноатами / Н. Ф. Кириллов, Е. А. Никифорова, П. А. Слепухин, М. И. Вахрин // ЖОХ. — 2012. — Т. 82, вып. 5. — С. 788–792.
3. Кириллов, Н. Ф. Взаимодействие метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты с цинком и амидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот / Н. Ф. Кириллов, Е. А. Никифорова, С. Н. Шуруп [и др.] // ЖОХ. — 2012. — Т. 82, вып. 7. — С. 1124–1128.
4. Кириллов, Н. Ф. Синтез и анальгетическая активность метил-1-(1-арил-3-ариламино-3-оксо-2-цианопропил)-циклогексанкарбоксилатов / Н. Ф. Кириллов, Р. Р. Махмудов, Е. А. Никифорова, Л. Г. Марданова // ХФЖ. — 2012. — Т. 46, №9. — С. 29–30.
5. Кириллов, Н. Ф. Взаимодействие метил 1-бромциклогексанкарбоксилата с

- цинком и бензил- или циклогексиламидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот / Н. Ф. Кириллов, Е. А. Никифорова, П. А. Слепухин, М. И. Вахрин // ЖОХ. — 2013. — Т. 83, вып. 6. — С. 936–939.
6. Никифорова, Е. А. Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с замещенными 3-бензоилхромен-2-онами / Е.А. Никифорова, Д.В. Байбародских, Н.Ф. Кириллов, М.И. Вахрин // Вестник Пермского университета. Химия. — 2012, № 4(8). — С. 73–75.
7. Никифорова, Е. А. Взаимодействие метилового эфира 1-бромциклопентанкарбоновой кислоты с цинком и производными 2-оксохромен- и 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот / Е.А. Никифорова, Е.Ю. Зелина, Н.Ф. Кириллов, М.И. Вахрин // Вестник Пермского университета. Химия. — 2012, № 4(8). — С. 69–72.
8. Этил 2-этил-2-(1-оксо-5-фенил-2-оксаспиро[5.5]ундец-3-ен-3-ил)бутанат, проявляющий анальгетическую активность, и способ получения : пат. 2453542 Рос. Федерация : МПК<sup>8</sup> С 07 D 311/96 / Н. Ф. Кириллов, Р. Р. Махмудов, Е.А. Никифорова, Л. Г. Марданова ; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный университет». — № 2010141921/04 ; заявл. 14.10.10 ; опубл. 20.06.12 , Бюл. № 17. — 5 с.
9. Способ получения 5-арил-2-метил-1,3-диоксо-2-азаспиро[5.5]ундекан-4-карбонитрилов и средство, проявляющее анальгетическую активность : пат. 2455284 Рос. Федерация : МПК<sup>8</sup> С 07 D 221/20, А 61 К 31/438, А 61 Р 29/00 / Н. Ф. Кириллов, Р. Р. Махмудов, Е. А. Никифорова, Л. Г. Марданова ; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный университет». — № 2011109763/04 ; заявл. 15.03.11 ; опубл. 10.07.12 , Бюл. № 19. — 2 с.
10. Никифорова, Е. А. Взаимодействие метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты с цинком и 2-арилметил-1,3-дифенилпропан-1,3-дионами / Е. А. Никифорова, А. Г. Гаврилов // Студент и научно-технический прогресс : материалы XLVI Международной научной студенческой конференции, г. Новосибирск, 26–30 апр. 2008 г. — Новосибирск, 2008. — С. 36.
11. Никифорова, Е. А. Взаимодействие метилового эфира 1-бромциклопентанкарбоновой кислоты с цинком и 2-арилметил-1,3-дифенилпропан-1,3-дионами / Е. А. Никифорова, Н. Ф. Кириллов // Химия поликарбонильных соединений : материалы молодежной научно-практической школы-конференции, посвященной 75-летию со дня рождения Ю.С. Андрейчикова, г. Пермь 15-17 июн. 2009 г. — Пермь, 2009. — С. 68.
12. Никифорова, Е. А. Взаимодействие метил-1-бромциклоалканкарбоксилатов с цинком и этил-5-арил-2,2-диэтил-3-оксопент-4-еноатами / Е. А. Никифорова, Н. Ф. Кириллов // Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века : материалы всероссийской молодежной конференции-школы, г. Санкт-Петербург, 23–26 мар. 2010 г. — Санкт-Петербург, 2010. — С. 204.
13. Никифорова, Е. А. Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с амидами и метиламидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот / Е. А. Никифорова, Н. Ф. Кириллов, М. И. Вахрин // International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry : Abstracts, Miskhor, Crimea, 21–25 июн. 2010. — Miskhor, Crimea, 2010. — С-160.
14. Никифорова, Е. А. Взаимодействие метилового эфира 1-бромциклопентанкарбоновой кислоты с цинком и амидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот / Е.

- А. Никифорова, Н. Ф. Кириллов // Новые направления в химии гетероциклических соединений : тез. Второй Международной научной конференции, г. Железноводск, 25–30 апр. 2011г. — Железноводск, 2011. — С-108. С. 200.
15. Никифорова, Е. А. Взаимодействие метил 1-бромциклогексанкарбоксилата с цинком и 2-арилметилениндан-1,3-диолами / Е.А. Никифорова, Н.Ф. Кириллов // Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии : материалы школы-конференции молодых ученых, посвященной 80-летию химического факультета ПГНИУ, г. Пермь, 20 окт. 2011г. — Пермь, 2011. — С. 72.
16. Никифорова, Е. А. Взаимодействие реактивов Реформатского с амидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот / Е. А. Никифорова, Н. Ф. Кириллов // Синтез знаний в естественных науках. Рудник будущего: проекты, технология, оборудование в 2 т. Т. II.: материалы международной научной конференции, г. Пермь, 21-25 ноября 2011г. — Пермь, 2011. — С. 479–483.
17. Никифорова, Е. А. Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с 2-арилметилениндан-1,3-диолами / Е.А. Никифорова, Н.Ф. Кириллов, М.С. Решетникова // Успехи синтеза и комплексообразования. Часть 1. Секция «Органическая химия» : тез. докл. II Всероссийской научной конференции (с международным участием) г. Москва, 23–27 апр. 2012 г. — Москва. Российский университет дружбы народов, 2012. — С. 145.
18. Кириллов, Н. Ф. Взаимодействие метил-1-бромциклоалканкарбоксилатов с цинком и производными замещенных 2-оксохромен-3-карбоновых кислот / Н.Ф. Кириллов, Е.А. Никифорова, М.В. Дмитрюк // Успехи синтеза и комплексообразования. Часть 1. Секция «Органическая химия» : тез. докл. II Всероссийской научной конференции (с международным участием) г. Москва, 23–27 апр. 2012 г. — Москва. Российский университет дружбы народов, 2012. — С. 227.
19. Байбародских, Д. В. Взаимодействие метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот с цинком и замещенными 3-арил-2-оксохромен-2-онами / Д. В. Байбародских, Е. А. Никифорова, Н. Ф. Кириллов // Тез. докл. XV молодежной школы-конференции по органической химии, г. Уфа, 31 мая – 2 июня 2012 г. — Уфа, «Гилем», 2012. — С. 98.
20. Байбародских, Д. В. Анальгетическая активность метил 1-(3-*R*-карбонил-2-оксохромен-4-ил)циклоалканкарбоксилатов / Д. В. Байбародских, Е. А. Никифорова, Р. Р. Махмудов, Н. Ф. Кириллов // Химия биологически активных веществ : межвузовский сборник научных трудов Всероссийской школы-конференции молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием "ХимБиоАктив-2012", г. Саратов, 24–28 сен. 2012 г. — Саратов, 2012. — С. 42–43.
21. Зелина, Е. Ю. Анальгетическая активность замещенных спиропиперидин-2,6-диононов / Е. Ю. Зелина, Е. А. Никифорова, Р. Р. Махмудов, Н. Ф. Кириллов // Химия биологически активных веществ : межвузовский сборник научных трудов Всероссийской школы-конференции молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием "ХимБиоАктив-2012", г. Саратов, 24–28 сен. 2012 г. — Саратов, 2012. — С. 282–283.
22. Зелина, Е. Ю. Прогнозирование биологической активности замещенных спиропиперидин-2,6-диононов / Е. Ю. Зелина, Е. А. Никифорова, Н. Ф. Кириллов // Современные аспекты химии : материалы I студенческой школы-конференции, г. Пермь, 19-21 ноября 2012 г. — Пермь, 2012. — С. 18–19.

Подписано в печать 31.10.2013 г. Формат 60\*84/16  
Усл. печ. л. 1,39. Тираж 110 экз. Заказ 281

Типография Пермского государственного национального  
исследовательского университета.  
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

