

На правах рукописи



Кириллов Николай Федорович

**СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ СО
СПИРОУГЛЕРОДНЫМИ АТОМАМИ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ
РЕФОРМАТСКОГО С УЧАСТИЕМ АЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ
1-БРОМЦИКЛОАЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Специальность 02.00.03 - Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Пермь - 2004

Работа выполнена на кафедре органической химии Пермского государственного университета.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Щепин Василий Викторович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Залесов Владимир Васильевич
кандидат химических наук, доцент
Пименова Елена Валентиновна

Ведущая организация: Институт технической химии
УрО РАН, г. Пермь

Защита состоится 23 сентября 2004 г. в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета jf212.189.04 в Пермском государственном университете по адресу: 614990, г. Пермь, ГСП, ул. Букирева, 15, ПермГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Пермского государственного университета.

Автореферат разослан 20 августа 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета, кандидат химических наук



И.В.Петухов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к химии цинкорганических реагентов - интермедиатов реакции Реформатского. Это обусловлено разработкой новых методик генерирования цинкорганических реагентов, установлением их структурных особенностей, определением условий регулирования их реакционной способности и выявлением новых возможностей их синтетического применения. Найденные методы позволяют осуществлять взаимодействие цинкорганических реагентов практически со всеми электрофилами и получать разнообразные функциональные соединения.

Значительное место в исследованиях по методологии изучаемой реакции занимает синтез циклических и гетероциклических веществ. Внутримолекулярные циклизации промежуточных продуктов реакции Реформатского играют важную роль в синтезе, например, тетрагидронафталинонов, фенантрононов, гидropriренонов, инденонов, тетралонов, бутенолидов, тетрагидрокумаринов, лактамов, изохинолинов, тио- и селенонафтенон и т.д.

Однако в этом плане практически не изучены цинкорганические интермедиаты, полученные на основе алкиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот. Участие таких реагентов в реакции Реформатского позволяет разработать новые подходы для получения новых труднодоступных гетероциклических соединений, содержащих спироуглеродные атомы. Развитие стратегии синтеза новых спиро соединений с гетероциклическими структурными элементами, с использованием алкиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот является актуальной и перспективной задачей синтетической органической химии.

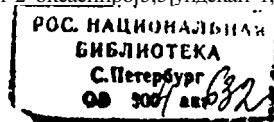
Цель работы. Разработка методов синтеза новых гетероциклических систем, содержащих спироуглеродные атомы, на основе реакции Реформатского.

Научная новизна. Впервые проведено систематическое исследование реакции реактивов Реформатского, образованных из алкиловых эфиров 1-бромциклогексан- и 1-бромциклопентанкарбоновых кислот и цинка, с электрофильными реагентами.

Впервые проведено детальное изучение возможностей использования в данном взаимодействии в качестве электрофилов хлорацетатов. Установлено, что в среде малополярных растворителей осуществляется С-ацилирование хлорацетатами цинкорганических интермедиатов с образованием исключительно замещенных 3-оксоалкановых кислот. На основе указанной реакции разработан новый общий подход к синтезу замещенных 2,3,5,6-тетрагидропирин-2,4-дионов, содержащих в положениях 3 или 5, а также одновременно в положениях 3 и 5 пента- и тетраметиленовые радикалы.

Впервые с целью получения новых типов спиро соединений изучено взаимодействие указанных реактивов Реформатского с рядом карбонильных соединений и их азотсодержащих аналогов - бензоином, салициловым альдегидом, арилглиоксалями, бензиллом, азометинами, азинами, фенил- и бензоилгидразонами ароматических альдегидов. Изучено влияние электронных и стерических факторов на ход и результат реакции. Разработаны подходы к получению различных типов моно- и билактонов, лактамов и пиразолонов, содержащих спироуглеродные атомы.

Практическая ценность работы. Разработаны новые эффективные методы получения 3-11-4,4-диметил-, 3-арил-4-алкил-2'-оксаспиро[5,5]ундекан-1,5-ди-



онов; 14-арил-15-оксадиспиро[5Д,5,3]гексадекан-7,16-, 15-арил-14-оксадиспиро[4,1,5,3]пентадекан-6,13-дионон; 8-Я-9,9-диметил-7чжсаспиро[4,5]декан-6,10-, 13-арил-14-оксадиспиро[4,1,5,3]пентадекан⁶,15-, 12-арил-13-оксадиспиро[4,1,4,3]тетрадекан-6,14-дионон; 5-11-2,2-диметил-4-оксаспиро[5,5]ундекан-1,3-, 10-арил-, 10-арил-2,3-бензо-7,7-диметил-9-оксаспиро[4,5]декан-6,8-дионон; 4-гидрокси-2-окса-3,4-дифенилспиро[4,5]декан- и спиро[4,4]нонан-1-онов, 3,4-бензо-5-гидрокси-2-оксаспиро[5,5]ундекан-1-онов, За-арил-3,3,6,6-бис(пентаметилен)- и За-арил-3,3,6,6-бис(тетраметилен)тетрагидрофуоро[3,2-Ь]фуран-2,5-дионон; метиловых эфиров 1-[1-гидрокси-2-(2,4-диметилфенил)-2-оксоэтил]циклогексан- и циклопентанкарбоновых кислот, 4-гидрокси-3-(1-метоксикарбонилциклогексил)-2-окса-3,4-дифенилспиро[4,5]декан- и 4-гидрокси-3-(1-метоксикарбонилциклопентил)-2-окса-3,4-дифенилспиро[4,4]-нонан-1-онов, 2-аза-2,3-диарилспиро[3,5]нонан- и 2-аза-2,3-Диарилспиро[3,4]октан-1-онов, 3-арил-2-фениламино- и 3-арил-2-бензоиламиноспиро[3,5]нонан- и сииро[3,4]октан-1-онов, 2-фенил-4-фурил-2,3-диазаспиро[4,5]декан-1-она.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены на международных и всероссийских конференциях (Саратов, 2000; Суздаль, 2000; Черноголовка, 2001; Пермь, 2001; Москва, 2003). на международной конференции молодых ученых (Санкт-Петербург, 1999) и на школах (Екатеринбург, 2000, 2002). По материалам диссертации опубликовано 19 работ, из них 6 в центральной печати.

Автор благодарит за проведение квантово-химических расчетов доцента кафедры органической химии ПГУ Шурова С. Н.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим объемом 156 листов машинописного текста состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов собственных исследований (главы 2, 3), экспериментальной части (глава 4), выводов и списка литературы, включающего 242 наименований работ отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 20 таблиц.

Работа поддержана РФФИ (гран*04-03-96036).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

ГЛАВА 1. ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ РЕФОРМАТСКОГО ДЛЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

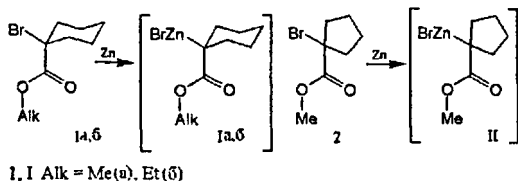
(По литературным данным)

Приведен обзор литературы по гетероциклизации органических соединений с использованием реакции Реформатского, приводящей к образованию замещенных лактонов и лактамов.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ 2,3,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРАН-2,4-ДИОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ В ПОЛОЖЕНИЯХ 3,5 СПИРОУГЛЕРОДНЫЕ АТОМЫ

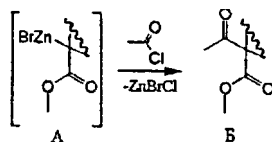
2.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РЕАКТИВОВ РЕФОРМАТСКОГО, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ АЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ 1-БРОМЦИКЛОАЛКАН- КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ЦИНКА, С АЦИЛХЛОРИДАМИ

В качестве объектов исследования были изучены модельные реактивы Реформатского (1а,б, II), полученные из алкиловых эфиров 1-бромциклогексан- (1а,б) или 1-бромциклопентан - (2) карбоновых кислот.

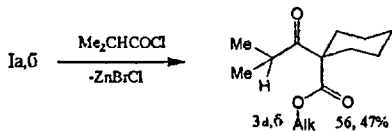


Известно, что реактивы Реформатского преимущественно существуют в карбениатной форме со связью C-ZnBr. Однако их взаимодействие как амбидентных нуклеофилов с «жесткими» электрофильными реагентами, например, с хлорангидридами карбоновых кислот, может протекать как по C-, так и по O-нуклеофильным центрам цинкорганических интермедиатов.

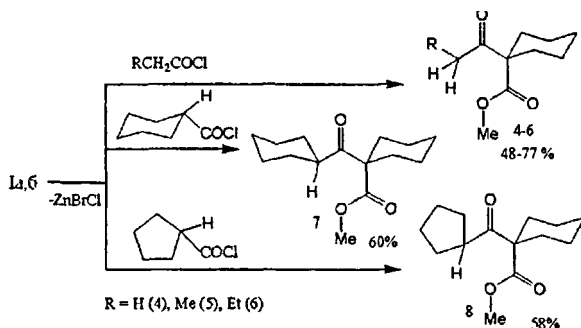
Как показали наши исследования, реакция интермедиатов типа (А) с хлоридами, проведенная в среде малополярных растворителей, проходит по единому реакционному пути и приводит к образованию алкиловых эфиров 3-оксоалкановых кислот типа (Б).



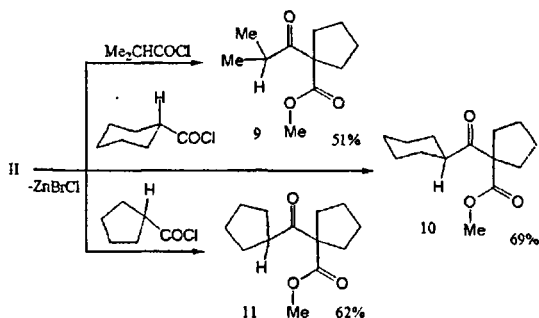
В согласии с этой схемой реактивы Реформатского (1а,б) реагируют с хлорангидридами алкановых кислот, циклогексан- и циклопентанкарбоновых кислот, образуя алкиловые эфиры 3-оксоалкановых кислот, содержащие в положении 2 пентаметиленовый радикал (3 - 6) или в положениях 2, 4 одновременно пента- и тетраметиленовые радикалы (7, 8).



Alk = Me (3а), Et (3б).



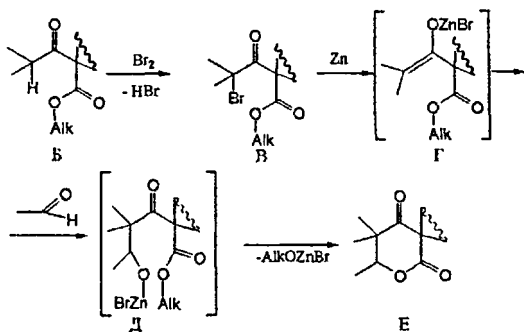
Реактив Реформатского (II) ацилируется хлорангидридами изомасляной кислоты, циклогексан- и циклопентанкарбонových кислот, образуя метиловые эфиры Зчжсоалкановых кислот, содержащие в положении 2 тетраметиловый радикал (9) или в положениях 2, 4 одновременно тетра- и пентаметиленовые радикалы (10,11).



2.2. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2Д5,6-ТЕТРАГИДРОПИРАН-2,4-ДИОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ В ПОЛОЖЕНИИ 3 ИЛИ ОДНОВРЕМЕННО В ПОЛОЖЕНИЯХ 3,5 ПЕНТА- И ТЕТРАМЕТИЛЕНОВЫЕ РАДИКАЛЫ

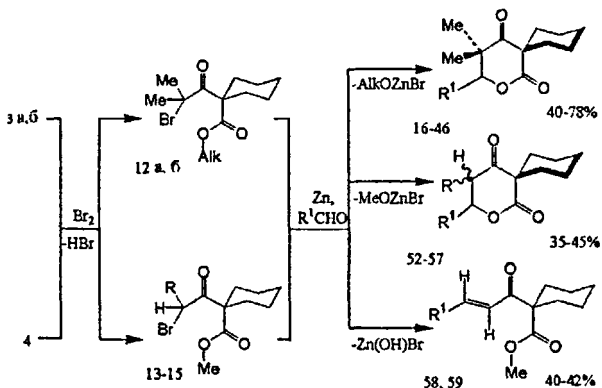
Синтезированные алкиловые эфиры 3-оксоалкановых кислот, содержащие в положении 4 хотя бы один атом водорода, являются ключевыми синтонами для получения замещенных 2,3,5,6-тетрагидропиран-2,4-дионов со спироуглеродными атомами в положении 3 гетероцикла. Разработанный нами подход к целевым продуктам осуществлялся на основе общей схемы.

Бромирование алкиловых эфиров 2-оксоалкановых кислот (Б) приводит к бромпроизводным (В). Последние в условиях реакции Реформатского взаимодействуют с цинком в среде эфир - этилацетат, давая цинк-еноляты (Г), которые, являясь амбидентными нуклеофильными реагентами, присоединяются своим С-нуклеофильным центром к электронодефицитному атому углерода С=О связи альдегида. Образующиеся бромцинкалкоголяты (Д) самопроизвольно циклизируются в конечные продукты (Е).



В рамках общей схемы бромированием эфиров 3-океоалкановых кислот (3аД4) были получены бромпроизводные (12а,б, 13-15).

Установлено, что цинк-еноляты, промежуточно образующиеся из бромпроизводных (12) и цинка, реагируют с широким кругом альдегидов - алифатических, α , β -непредельных, ароматических, гетероциклических, α -кетоальдегидами исключительно по С=О связи альдегидной группы. В результате реакции получают разнообразные замещенные 2,3,5,6-тетрагидропиран-2,4-дионы с пентаметиленовым радикалом в положении 3 гетероцикла или 3-К-4,4-диметил-2-оксаспиро[5,5]ундекан-1,5-дионы (16-46). Разработанный нами метод позволяет реализовать указанное взаимодействие как в условиях реакции Реформатского, т.е. при одновременном прибавлении обоих компонентов к цинку, так и по стадиям. Во втором случае сначала из бромпроизводного (12) и цинка получали цинк-енолят, а затем вводили его в реакцию с альдегидами. Именно так было осуществлено взаимодействие с альдегидами, содержащими нитро- и аминогруппы, гетероциклическими альдегидами, в присутствии которых первая стадия процесса - образование цинк-енолята - не идет.



Alk = Me (12а), Et (12б); R = H (13), Me (14), Et (15); R' = Me₂CH (16), MeCH=CH (17), Ph (18), PhCH=CH (19), 2-FC₆H₄ (20), 4-FC₆H₄ (21), 4-BrC₆H₄ (22), 4-ClC₆H₄ (23), 2,4-Cl₂C₆H₃ (24), 2-Cl-4-FC₆H₃ (25), C₆F₅ (26), 2-NO₂C₆H₄ (27), 3-NO₂C₆H₄ (28), 4-NO₂C₆H₄ (29), 4-Me₂NC₆H₄ (30), 4-

*Et*₂*NC*₆*H*₄ (31), 4-*MeOC*₆*H*₄ (32), 3,4-(*MeO*)₂*C*₆*H*₃ (33), 2-*MeO*-1-нафтл (34), 4-*MeCOOC*₆*H*₄ (35), *PhCO* (37), 4-*BrC*₆*H*₄*CO* (37), 2-фурил (38), 5-*Br*-2-фурил (39), 5-*J*-2-фурил (40), 2-тиенил (41), 1-(3-нитрофенил)-2-пирролил (42), 1-(4-нитрофенил)-2-пирролил (43), 2,3-диметил-1-фенил-5-пиразолон-4-ил (44), 1-ацетиллиндол-3-ил (45), 2-тиридил (46).
R = *Me*, *R*¹ = *Ph* (52), 4-*ClC*₆*H*₄ (53), 2-*FC*₆*H*₄ (54);
R = *Et*, *R*¹ = *Ph* (55), 4-*ClC*₆*H*₄ (56), 4-*FC*₆*H*₄ (57);
R = *H*, *R*¹ = 4-*BrC*₆*H*₄ (58), 4-*ClC*₆*H*₄ (59).

В ИК спектрах веществ (16-46) присутствуют характеристические полосы поглощения 1715-1735 см^{-1} , 1735-1765 см^{-1} , принадлежащих карбонилам кетонной и лактонной групп соответственно. В спектрах ЯМР ¹H имеется характерный сигнал метинового протона в области 4,25 - 6,67 м. д.

Гидролиз ацетокси-группы соединения (35) позволил выделить спиропирандион с гидроксифенильным радикалом (47). При *R* = 2-ацетоксифенил, 3-ацетоксифенил-, 2-ацетокси-5-бромфенил-, 4-ацетокси-3-метоксифенил- выделить замещенные пирандионы удалось только после гидролиза в виде гидроксипроизводных (48-51).

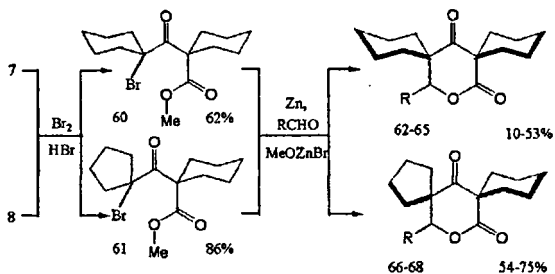
Не столь однозначно протекает взаимодействие цинк-енолятов, образующихся из бромпроизводных (14-15) с альдегидами. В данном случае, кроме циклических продуктов пиранового ряда (52-57), получают, вероятно, примесные жидкие нециклические соединения - метиловые эфиры неопределенных оксоалкановых кислот. Последние затрудняют выделение целевых кристаллических 3-арил-4-алкил-2-оксаспиро[5,5]ундекан-1,5-дионов и несколько снижают их выходы.

При взаимодействии метилового эфира 1-бромацетилциклогексанкарбонной кислоты (13) с цинком и альдегидами выделены только метиловые эфиры 1-(3-арил-1-оксо-2-пропенил)циклогексанкарбонных кислот (58, 59), а соответствующие циклические соединения не обнаружены.

Спектры ЯМР ¹H соединений (52-57) свидетельствуют о том, что они получаются в виде одного геометрического изомера, причем константа спин - спиновой взаимодействия $J_{\text{HC}^5-\text{C}^6\text{H}}$ составляет ≈ 11 Гц.

С целью получения дополнительной информации о строении 5-метил-3,3-пентаметилен-6-фенил-2,3,5,6-тетрагидропиран-2,4-диола (52) проведен расчет геометрических характеристик всех стереоизомерных форм этой молекулы полуэмпирическим методом ССП МО ЛКАО в приближении MNDO-PM3. Согласно расчетам все стереоизомерные формы имеют сопоставимые величины энтальпий образования (АНф), интервал изменения которых находится в пределах ошибки данного приближения. В формах с экваториальной ориентацией метильной и фенильной групп диэдрический угол Н-С(5)-С(6)-Н имеет значения, близкие к 153°, что соответствует величине вициальной константы $J_{\text{HC}^5-\text{C}^6\text{H}} \approx 10,9$ Гц.

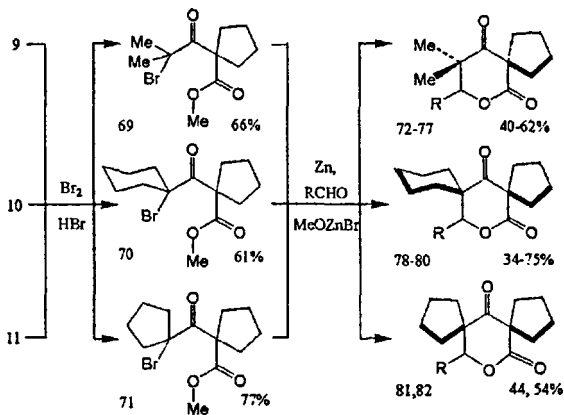
В результате бромирования метиловых эфиров 3-оксоалкановых кислот (7, 8) были выделены бромпроизводные (60, 61), которые подобным образом по вышеприведенной схеме реагируют с цинком и ароматическими альдегидами, приводя к замещенным 2,3,5,6-тетрагидропиран-2,4-диолам, содержащим в положении 3 пентаметиленовый радикал, а в положении 5 - пента- (62-65) или тетраметиленовые радикалы (66-68).



$R = Ph$ (62, 66), 4- FC_6H_4 (63), 4- ClC_6H_4 (64), 2,4- $Cl_2C_6H_3$ (65), 4- BrC_6H_4 (67), 3- $NO_2C_6H_4$ (68).

В ИК спектрах синтезированных 14-арил-15-оксаспиро[5,1,5,3]-гексадекан-7,16-дионов и 15-арил-14>ксаспиро[4,1,5,3]пентадекан-6,13-дионов присутствуют полосы поглощения карбонилв кетонной и лактонной групп при 1715 - 1720 и 1745 - 1760 cm^{-1} соответственно. В спектрах ЯМР 1H имеется сигнал метинового протона в области 5,55 - 5,77 м.д.

Взаимодействием метиловых эфиров 3-оксоалкановых кислот (9-11) с бромом были получены бром производные (69-71). Последние аналогично вступают в реакцию с цинком и ароматическими альдегидами, давая замещенные 2,3,5,6-тетрагидропиран-2,4-дионы с тетраметиленовым радикалом в положении 3 гетероцикла.



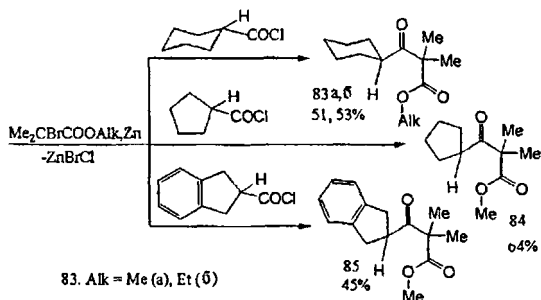
$R = Ph$ (72, 78, 81), 4- BrC_6H_4 (73, 79, 82), 3- $NO_2C_6H_4$ (74, 80), 4- $MeOC_6H_4$ (75), 4- $Me_2NC_6H_4$ (76), 2-фурил (77).

а ИК спектрах 5-арил-9,У-диметил-/оксаспиро[4,3]декан-о,Ш-дионов (*fi*-II), 13-арил-14>ксаспиро[4,1,5,3]пентадекан-6,15-дионов (78-80) и 12-арил-13-оксаспиро[4,1,4,3]тетрадекан-6,14-дионов (81, 82) имеются полосы поглощения в области 1700 - 1720, 1720 - 1760 cm^{-1} , принадлежащие карбонилам ке-

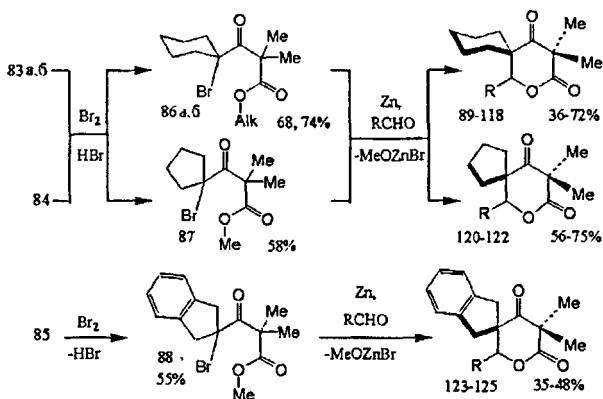
тонной и лактонной групп соответственно. В спектрах ЯМР ^1H сигнал метинового протона находится в области 5,29 - 5,72 м.д.

2.3. СИНТЕЗ 2 $^{\wedge}$,5,6-ТЕТРАПИРОПИРАН-2,4-ДИОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ В ПОЛОЖЕНИИ 5 НЕНТА- ИЛИ ТЕТРАМЕТИЛЕНОВЫЕ РАДИКАЛЫ

С целью расширения возможностей синтеза замещенных 2,3,5,6-тетрагидропирандионов, содержащих в положении 5 гетероцикла спироуглеродный атом, мы разработали общий путь синтеза таких соединений. Сначала взаимодействием реактивов Реформатского, полученных из алкиловых эфиров α -бромизомасляной кислоты и цинка, с хлорангидридами циклогексан-, циклопентан- и бензо[с]циклопентанкарбонových кислот были синтезированы алкиловые эфиры 2,2-диметил-3-оксо-3-циклоалкилпропановых кислот (83 - 85).



Исходя из них, бромированием были получены соответствующие бромпроизводные (86 - 88). Использование последних в реакции Реформатского с альдегидами приводит к целевым гетероциклам с пентаметиленовым или тетраметиленовым радикалами, а именно к 5-арил-2,2-диметил-4-окспиро[5,5]ундекан-1,3-дионам (89 - 118), 10-арил-7,7-диметил-9-окспиро[4,5]декан-6,8-дионам (120 - 122) и 10-арил-2,3-бензо-7,7-диметил-9-окспиро[4,5]декан-6,8-дионам (123 - 125).



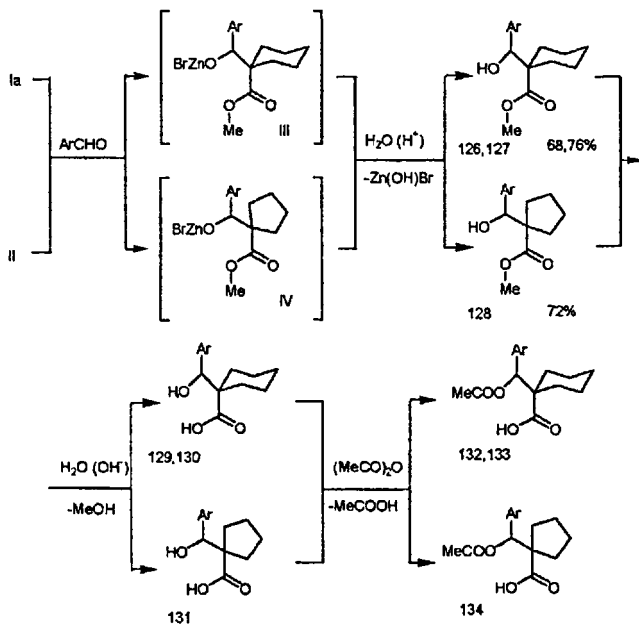
Alk = Me (86a), Et (86b); R = Ph (89, 120, 123), PhCH=CH (90), 2-FC₆H₄ (91), 4-FC₆H₄ (92), 4-BrC₆H₄ (93, 121, 124), 4-ClC₆H₄ (94), 2,4-Cl₂C₆H₃ (95), 2-Cl-4-FC₆H₃ (96), C₆F₅ (97), 2-NO₂C₆H₄ (98), 3-NO₂C₆H₄ (99, 122, 125), 4-NO₂C₆H₄ (100), 4-EtNC₆H₄ (101), 4-MeOC₆H₄ (102), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (103), 2-MeO-1-нафтил (104), 2-MeCOOC₆H₄ (105), 4-MeCOOC₆H₄ (106), PhCO (107), 4-BrC₆H₄CO (108), 2-фурил (109), 5-Br-2-фурил (110), 5-J-2-фурил (111), 2-тиенил (112), 1-(3-нитрофенил)-2-пирролил (113), 1-(4-нитрофенил)-2-пирролил (114), 2,3-диметил-1-фенил-5-пиразолон-4-ил (115), 1-CH₃CO-3-индолил (116), 1-PhCH₂-3-индолил (117), 2-тиридил (118).

В ИК спектрах замещенных пирандионов полосы поглощения карбонила в кетонной группе находятся в области 1705 - 1735 см⁻¹, а в лактонной группе - в области 1730 - 1765 см⁻¹. В ЯМР¹H спектрах сигнал метанового протона лежит в области 5,25 - 6,55 м.д.

ГЛАВА 3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РЕАКТИВОВ РЕФОРМАТСКОГО, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 1-БРОМЦИКЛОАЛКАН-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ЦИНКА, С КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ И ИХ АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ АНАЛОГАМИ

3.1. РЕАКЦИЯ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ.

Реактивы Реформатского (Ia, II) в среде эфир - бензол взаимодействуют с ароматическими альдегидами, образуя интермедиаы (III, IV), которые в этих условиях не циклизуются и выделяются в виде метиловых эфиров 1-(арилгидрокси)циклогексан- (126, 127) и циклопентан- (128) карбоновых кислот.

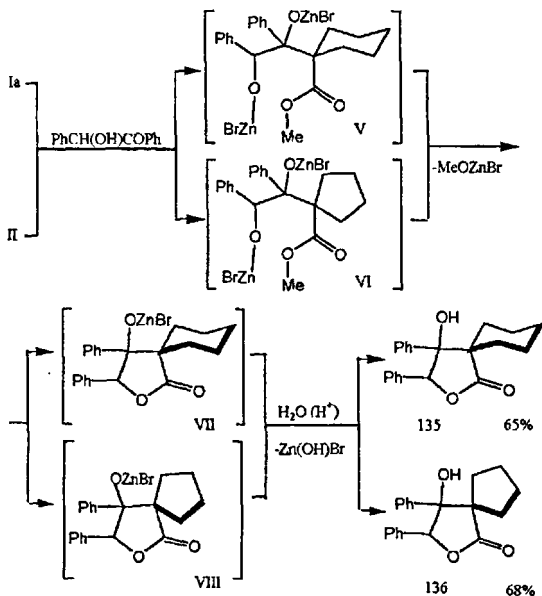


$Ar = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (126, 128, 129, 131, 132, 134); $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (127, 130, 133)

Попытка получения θ -лактонов со спироуглеродным атомом действием в качестве водоотнимающего средства уксусного ангидрида на соответствующие продукты щелочного гидролиза - кислоты (129-131) не привела к успеху. Конечными соединениями оказались O -ацилированные продукты - 1-(арилacetоксиметил)циклогексан - (132, 133) и циклопентан - (134) карбоновые кислоты.

3.2. РЕАКЦИЯ С БЕНЗОИНОМ

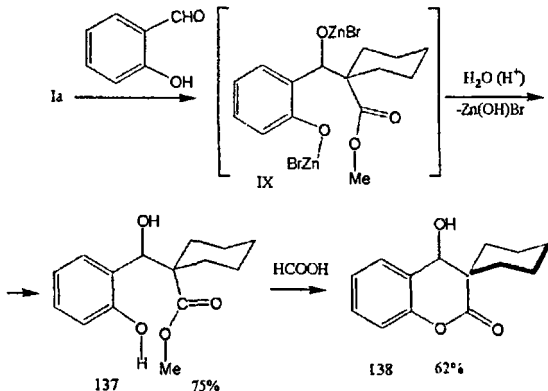
Реактивы Реформатского (Ia, II) в среде эфир - бензол в присутствии ГМФТА присоединяются по карбонильной группе бензоина с образованием промежуточных продуктов (V, VI), которые далее циклизуются, давая интермедиаты (VII, VIII). Гидролиз последних приводит к спиросоединениям - 4-гидрокси-2-окса-3,4-дифенилспиро[4,5]декан- (135) и спиро[4,4]нонан- (136) 1-онам, в ИК спектрах которых присутствуют полосы поглощения карбонила γ -лактонов при $1750\text{-}1755\text{ см}^{-1}$ и гидроксильной группы при $3450\text{-}3455\text{ см}^{-1}$. В ЯМР ^1H спектрах сигналы метанового протона находятся в области $6.25\text{-}6.35$, а протонов гидроксильной группы - $4.69\text{-}4.94$ м. д.



Необходимо отметить, что соединения (135, 136) достаточно стабильны и не дегидратируются как в процессе выделения, так и при действии уксусного ангидрида или при нагревании с *p*-толуолсульфокислотой.

3.3. РЕАКЦИЯ С САЛИЦИЛОВЫМ АЛЬДЕГИДОМ

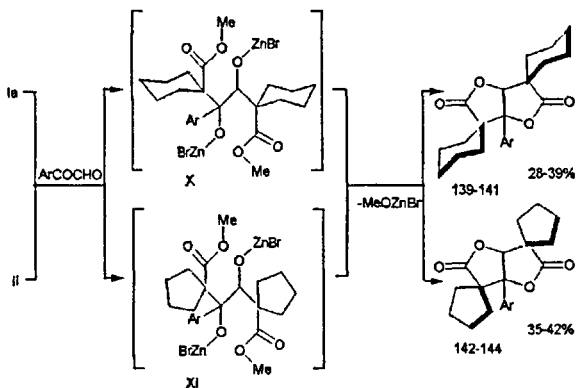
Реактив Реформатского (Ia) также реагирует с салициловым альдегидом, однако интермедиат (IX) не циклизуется в процессе реакции и после гидролиза выделяется в виде метилового эфира 1-(2-гидроксифенилгидрокси)метил)циклогексанкарбоновой кислоты (137). Соединение (137) удалось трансформировать в 3,4-бензо-5-гидрокси-2-оксапиро[5,5]ушечкан-1-он (138) при его нагревании с муравьиной кислотой.



В ИК спектре соединения (137) присутствуют полосы поглощения карбонила сложноэфирной группы при 1685 см^{-1} и две широкие полосы поглощения гидроксильных групп с центром 3310 и 3400 см^{-1} . Низкое значение полосы поглощения карбонила сложноэфирной группы обусловлено образованием водородной связи. В соединении (138) присутствуют полосы поглощения карбонильной группы лактона при 1730 см^{-1} и гидроксигруппы при 3435 см^{-1} . В ЯМР ^1H спектре сигналы метилового протона и протонов гидроксильных групп соединения (137) находятся в области 4,98, 5,31 и 9,31 м. д., а соединения (138) - 4,55 и 2,22 м. д. соответственно.

3.4. РЕАКЦИЯ САРИЛГЛИОКСАЛИЯМИ, 1-ФЕНИЛПРОПАН-ИДИОНОМ И БЕНЗИЛОМ

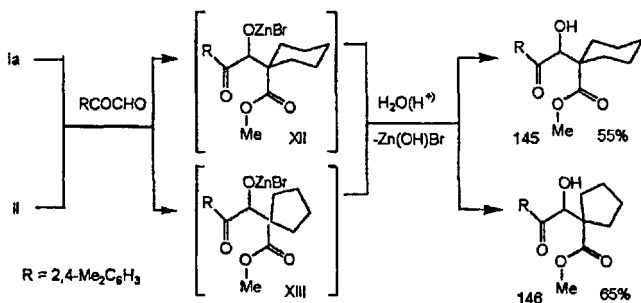
Изучение реакции реактивов Реформатского (Ia, II) с арилглиоксалиями показало, что взаимодействие протекает по обеим карбонильным группам электрофильного субстрата, а промежуточные бромцинкалкоголяты (X, XI) самопроизвольно циклизуются в За-арил-3,3,6,6-бис-(пентаметил)- (139 - 141) и За-арил-3,3,6,6-бис-(тетраметил)- (142 - 144) тетрагидрофуро[3,2-b]фуран-2,5-дионы. В ИК спектрах соединений (139-144) присутствуют полосы поглощения симметричных и асимметричных колебаний карбонильных групп при 1760 - 1780 и 1780 - 1795 см^{-1} . В ЯМР ^1H спектрах сигналы метанового протона находятся в области 5,22 - 5,35 м. д. (соединения 139, 140, 142, 143 сняты в CDCl_3) и 5,52 - 5,78 м. д. (соединения 141, 144 сняты в ДМСО).



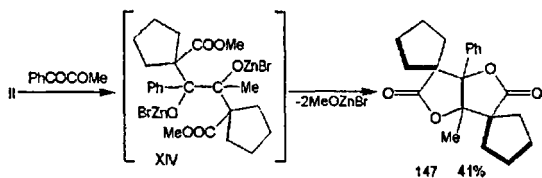
Ar = 4-BrC₆H₄ (139, 142); 4-FC₆H₄ (140, 143); 4-Me₃CC₆H₄ (141, 144).

Возрастание стерических препятствий за счет появления орто-заместителя в 2,4-диметилфенилглиоксале приводит к тому, что в реакции с реактивами Реформатского (Ia, II) участвует только альдегидная группа и процесс останавливается на стадии образования интермедиантов (XII, XIII). В результате в качестве конечных продуктов были выделены метиловые эфиры 1-[1-гидрокси-2-(2,4-диметилфенил)-2-оксоэтил]циклогексан- (145) и циклопентан (146) карбоновых кислот.

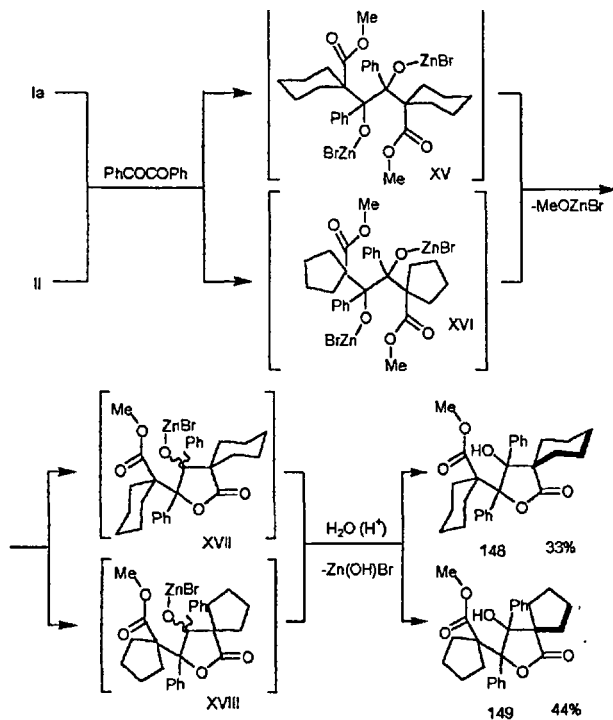
В ИК спектрах соединений (145, 146) присутствуют полосы поглощения карбонилв кетонной и сложноэфирной групп и связи O - H соответственно при 1665 - 1675, 1720 и 3460 - 3470 см⁻¹. В ЯМР ¹H спектрах сигналы протонов метокси-группы находятся в области 3.20 - 3.25 м. д., метиновых протонов - 4.81 - 4.89 м. д., протонов гидроксильной группы - 5.02 - 5.21 м. д.



При взаимодействии реактива Реформатского (II) с 1-фенилпропан-1,2-дионом реагируют обе кетонные группы, образуя интермедиат (XIV), циклизация которого приводит к За-метил-6а-фенил-3,3,6,6-бис-(тетраметилен)-тетрагидрофуру[3,2-В]фуран-2,5-диону (147). В ИК спектре соединения (147) полосы поглощения карбонильных групп находятся в области 1765 и 1785 см⁻¹.

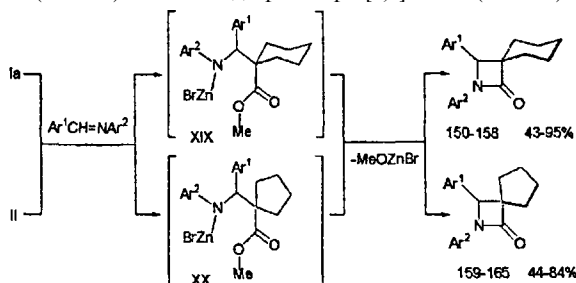


С другой стороны появление двух фенильных радикалов у карбонильных групп в бензиле также не препятствует взаимодействию каждой из них с реактивом Реформатского (Ia, II) с образованием промежуточных бромцинкалкоголятов (XV, XVI). Однако указанные фенильные радикалы затрудняют процесс циклизации соединений (XV, XVI), который ограничивается первой стадией, до интермедиатов (XVII, XVIII), в результате чего получают продукты (148, 149). В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения карбонильных групп сложных эфиров при 1690 и γ -лактонов при 1730 см^{-1} . Низкие значения частот обусловлены наличием водородных связей с гидроксильной группой. В ЯМР ^1H спектрах присутствуют сигналы протонов метоксильной группы сложного эфира в области $3.29 - 3.36$ м.д. и гидроксильной группы в области $8.37 - 8.43$ м.д.



3.& РЕАКЦИЯ С АЗОМЕТИПАМИ ПАЗИИ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

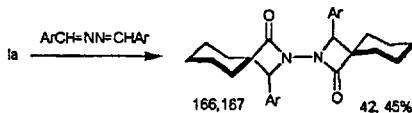
Исследования показали, что реактивы Реформатского (Ia, II) способны как нуклеофилы присоединяться по C = N связи широкого ряда азометинов, причем в отличие от интермедиатов (III, IV) промежуточные соединения (XIX, XX), образуемые из реактивов Реформатского (Ia, II) и азометинов, уже в процессе реакции самопроизвольно циклизируются до β -лактамов - 2-аза-2,3-диарилспиро-[3,5]нонан- (150-158) и 2-аза-2,3-диарилспиро-[3,4]октан- (159-165) 1-онов.



Ar¹, Ar² = 4-BrC₆H₄, Ph (150, 159), 4-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄ (151, 160); 4-BrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄ (152, 161); 4-BrC₆H₄, 1-нафтил (153, 162); 4-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄ (154, 163); 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄ (155, 164), 1-тиенил, 4-BrC₆H₄ (156, 165); 4-BrC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄ (157); 2-НО-5-BrC₆H₃, 4-MeC₆H₄ (158).

В ИК спектрах соединений (150 - 165) присутствуют полосы поглощения карбонила β -лактама в области 1725 - 1765 см⁻¹ (в спектре соединения (157) вследствие водородной связи - 1710 см⁻¹). В ЛМР ¹H спектрах сигналы метиновых протонов находятся в области 4.74 - 5.48 м. д.

По аналогичной схеме протекает взаимодействие реактива (Ia) с азинами. В качестве конечных продуктов в этом случае получают бис(3-арил-2-азаспиро[3,5]нонан-1-он-2-ил)ны (166, 167)



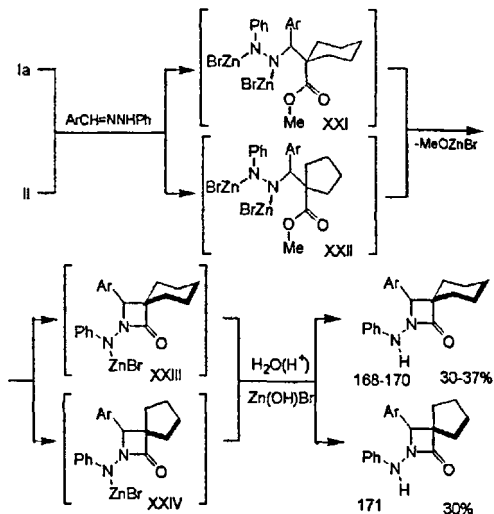
Ar = Ph (166), 4-BrC₆H₄ (167).

В ИК спектрах соединений (166, 167) полосы симметричных и асимметричных колебаний карбонильных групп лежат в области 1750 и 1775 - 1790 см⁻¹. В ЯМР ¹H спектрах сигналы метановых протонов находятся в области 4.68 - 4.72 м. д.

3.6. РЕАКЦИЯ С ФЕНИЛ- И БЕОИЛГИДРАЗОНАМИ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

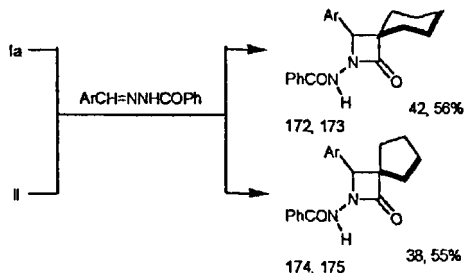
Взаимодействие реактивов Реформатского (Ia, II) протекает и с фенилгидразонами. В получающихся интермедиатах возможно осуществление нуклео-

фильной внутримолекулярной атаки обоих атомов азота по атому углерода метоксикарбонильной группы. Опыты показали, что основным путем модификации интермедиатов (XXI, XXII) является процесс, приводящий к промежуточным соединениям (XXIII, XXIV), а затем к 3-арил-2-фениламиноспиро[3,5]нонан- (168-170) и 3-арил-2-фениламиноспиро[3,4]октан- (171) -1-онам соответственно.



$\text{Ar} = \text{Ph}$ (168); 4- BrC_6H_4 (169, 171); 4- MeOC_6H_4 (170)

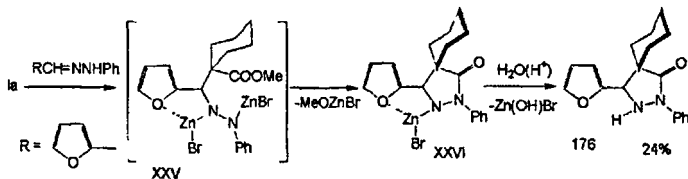
В ИК спектрах соединений (168-171) присутствуют полосы поглощения карбонила Р-лактамного цикла при $1750 - 1755 \text{ см}^{-1}$ и связи N - H при $3280 - 3285 \text{ см}^{-1}$. В ЯМР ^1H спектрах синглетные сигналы метинового протона соединений (168 - 170) лежат в области 4.05 - 4.10 м.д., соединения (171) - 4.25 м.д., а протонов у атома азота в области 8.20 - 8.32 м.д. Подобным образом идет реакция между реактивами Реформатского (Ia, II) с бензоилгидразонами.



$\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (172, 174); 4- ClC_6H_4 (173, 175).

В ИК спектрах соединений (172 - 175) присутствуют полосы поглощения карбонильных групп амидов и Р-лактамов соответственно при 1665 - 1675 и 1780-1795 см^{-1} и связи N - Н при 3255 - 3265 см^{-1} . В ЯМР ^1H спектрах синглетные сигналы метиновых протонов лежат в области 4.94 - 5.08 м. д., а протонов у атомов азота в области 10.85 - 10.95 м. д.

При взаимодействии фенилгидраза фурфурола с реактивом Реформатского (1a) происходит циклизация интермедиата (XXV) за счет второго атома азота, что приводит к промежуточному соединению (XXVI), производному пиразолона, после гидролиза которого выделен 2-фенил-4-фурил-2,3-дiazаспиро-[4,5]декан-1-он(176).



В ИК спектре соединения (176) полоса поглощения карбонильной группы пиразолона находится при 1660 см^{-1} , а связи N - Н при 3225 см^{-1} . В ЯМР ^1H спектре дублет метинового протона - при 4.48 м. д., а дублет протона у атома азота - при 6.48 м. д.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что реактивы Реформатского, полученные из алкиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка, взаимодействуют с хлорангидридами алкановых, циклогексан- и циклопентанкарбоновых кислот с образованием алкиловых эфиров 3-оксоалкановых кислот, содержащих в положении 2 или одновременно в положениях 2,4 пента- и тетраметиленовые радикалы.

2. Разработан новый общий метод синтеза замещенных 2,3,5,6-тетрагидропиран-2,4-дионов, содержащих в положении 3 или одновременно в положениях 3, 5 пента- и тетраметиленовые радикалы. Он заключается во взаимодействии алкиловых эфиров замещенных 4-бром-3-оксоалкановых кислот с цинком и альдегидами.

3. Найдено, что взаимодействие реактивов Реформатского, полученных из алкиловых эфиров α -бромизомасляной кислоты и цинка, с хлорангидридами циклогексан-, циклопентан- и бензо[с]циклопентанкарбоновых кислот приводит к алкиловым эфирам 2,2-диметил-3-оксо-3-циклоалкилпропановых кислот. В результате бромирования последних и дальнейшей реакции с цинком и альдегидами были получены замещенные 2,3,5,6-тетрагидропиран-2,4-дионы с пента-, тетраметиленовыми и *o*-ксилиленильным радикалами в положении 5 гетероцикла.

4. Выяснено, что реакция изучаемых реактивов Реформатского с ароматическими альдегидами дает нециклические продукты - метиловые эфиры 1-(арилгидроксиметил)циклогексан- и циклопентанкарбоновых кислот. В случае оксикарбонильных соединений - бензоина и салицилового альдегида были получены циклические спиролактоны - 4-гидрокси-2-окса-3,4-дифенилспиро[4,5]декан-1-

он и -спиро[4,4]нонан-1-он и 3,4-бензо-5-гидрокси-2-оксаспиро[5,5]ундекан-1он соответственно.

5. Обнаружено, что реакция Реформатского с участием α -дикарбонильных соединений, не имеющих орто-заместителей, - арилглиоксалией и 1-фенилпропан-1,2-диона протекает по обеим карбонильным группам с образованием спирибилактонов - 3а-арил-3,3,6,6-бис-(пентаметилен)- и 3а-арил-3,3,6,6-бис-(тетраметилен)тетрагидрофуоро[3,2-Ь]фуран-2,5-дионов и 3а-метил-3,3,6,6-бис-(тетраметилен)-6а-фенилтетрагидрофуоро[3,2-Ь]фуран-2,5-диона. При наличии орто-заместителя реакция останавливается на первой стадии и после циклизации приводит к метиловым эфирам 1-[1-гидрокси-2-(2,4-диметилфенил)-2-оксоэтил]циклогексан- и циклопентанкарбонновых кислот. В случае бензила взаимодействие идет по двум карбонильным группам, однако циклизация промежуточных соединений ограничивается лишь образованием спиримонолактонов - 4-гидрокси-3-(1-метоксикарбонилциклогексил)-2-окса-3,4-дифенилспиро[4,5]декан-1чн) и 4-гидрокси-3-(1-мстоксикарбонилциклопентил)-2-окса-3,4-дифенилспиро[4,4]-нонан-1-она.

6. Обнаружено, что исходные реактивы Реформатского вступают во взаимодействие с C=N связью азометинных и азинов ароматических альдегидов. Продуктами реакций являются спиримоно- и билагамы - 2-аза-2,3-диарилспиро[3,5]нонан- и 2-аза-2,3-Диарилспиро[3,4]октан-1-оны и бис-(2-аза-3-арилспиро[3,5]нонан-1-он-2-ил)ы соответственно.

7. Определено, что в качестве продуктов реакции исследуемых реактивов Реформатского с фенил- и бензоилгидразами ароматических альдегидов получают монолагамы - 3-арил-2-фенил(и бензоил)аминоспиро[3,5]нонан- и 3-арил-2-фенил(и бензоил)аминоспиро[3,4]октан-1-оны соответственно. В случае фенилгидраза фурфурола циклизация промежуточного продукта протекает иным образом и приводит к производному спирипиразолону - 2-фенил-4-фурил-2,3-диазаспиро[4,5]декан-1-ону.

МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. Кириллов Н.Ф., Щепин В.В., Литвинов Д.Н. / Синтез 3-К-4,4-диметил-2-окса-спиро[5,5]ундекан-1,5-дионов // ЖОрХ. 2000. Т. 36. Вып. 7. С. 1010 - 1012.
2. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф. / Синтез 3-арил-4,4-диметил-2-окса-спиро[5,5]ундекан-1,5-дионов реакцией Реформатского // ХГС. 2000. № 9. С. 1273.
3. Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. / Синтез 5-арил-2,2-диметил-4-окса-спиро[5,5]ундекан-1,3-дионов реакцией Реформатского // ЖОрХ. 2001. Т. 37. Вып. 6. С. 858 - 860.
4. Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. / Синтез 16-арил-15-оксади-спиро[5,1,5,3]-гексадекан-7,14-дионов реакцией Реформатского // ЖОрХ. 2001. Т. 37. Вып. 9. С. 1290 - 1291.
5. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Недугов А.Н. / Реакции метиловых эфиров 1-(2-бромизобутирил)циклогексанкарбонновой кислоты или 3-(1-бромциклогексил)-2,2-диметил-3-оксопропановой кислоты с цинком и арилглиоксалиями // ЖОХ. 2003. Т. 73. Вып. 8. С. 1339-1341.
6. Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. / Взаимодействие метиловых эфиров 1-(2-бромизобутирил)циклопентанкарбонновой кислоты и 3-(1-бромциклопентил)-2,2-диметил-3-оксопропановой кислот с цинком и ароматическими альдегидами // ЖОрХ. 2004. Т. 40. Вып. 4. С. 606 - 608.

7. Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. / Синтез 5-арил-2,2-диметил-4-оксаспиро[5,5]ундекан-1,3-дионов // В сб. «Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений». Саратов. Изд. Саратовского университета. 2000. С. 90 - 91.
8. Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. / Синтез 16-арил-15-оксаспиро[5,1,5,3]гексадекан-7,14- дионов // В сб. «Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений». Саратов. Изд. Саратовского университета. 2000. С. 91-92.
9. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф. / Синтез замещенных 2,3,5,6-тетрагидро-2,4-пирядионов со спироуглеродными атомами в положениях 3 и 5 пиранового кольца // Тез.докл.1-ой Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста. Суздаль. 2000. С. 425.
10. Кириллов Н.Ф., Щепин В.В., Пепеляев В.Л. / Новые производные N-ацетиллиндола, содержащие в положении 3 тетрагидропирандионовый цикл со спироуглеродными атомами // Тез. докл. конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов». Москва. 2001. Т. 2. С. 142.
11. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф. / Синтез 2,3,5,6-тетрагидропиран-2,4-дионов, содержащих в положениях 3,5 спироуглеродные атомы // Труды Второй Международной конференции "Химия и биологическая активность кислород- и серосодержащих гетероциклов". Москва. 2003. Т. 2. С. 230.
12. Щепин В.В, Кириллов Н.Ф., Фотин Д.В. / Синтез замещенных За-арилтетрагидрофуро[3,2-Ь]фуран-2,5-дионов // Труды Второй Международной конференции "Химия и биологическая активность кислород- и серосодержащих гетероциклов". Москва. 2003. Т. 2. С. 231.
13. Щепин В.В, Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. / Реакция цинк-сколятов, образованных из алкиловых эфиров 1-(2-бромацил- или 2,2-дибромацил)циклогексанкарбоневой кислоты с альдегидами // В сб. «Перспективы развития естественных наук в высшей школе». Труды международной научной конференции. Пермь. 2001. Т. 1. С. 40 - 42.
14. Щепин В.В, Кириллов Н.Ф., Пепеляев В.Н, Вахрин М.И. / Синтез бигетероциклов, состоящих из фуранового цикла и тетрагидропирандионного цикла со спироуглеродными атомами // В сб. «Перспективы развития естественных наук в высшей школе». Труды международной научной конференции. Пермь. 2001. Т. 1. С. 115.
15. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. / Разработка методов получения 3-арил-4,4-диметил-4-оксаспиро[5,5]ундекан-1,5-дионов и 5-арил-2,2-диметил-4-оксаспиро[5,5]ундекан-1,3-дионов // В сб. «Перспективы развития естественных наук в высшей школе». Труды международной научной конференции. Пермь. 2001. Т. 1. С. 117.
16. Глухов А.А., Литвинов Д.Н., Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. / Разработка метода синтеза 3-арил-4,4-диметил-2-жхаспиро[5,5]>идекан-1,5-дионов // Материалы II Международной конференции молодых ученых «Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры». Санкт-Петербург. 1999. С. 63.
17. Пепеляев В.Н, Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. / Синтез 3-(5-К-2-фурил)-4,4-диметил-2-оксаспиро[5,5]ундекан-1,5-дионов // Тез. докл. молодежной научной школы по органической химии. Екатеринбург. 2000. С. 164.
18. Калинина И.Л., Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. / Синтез 10-арил-7,7-Диметил-9-оксаспиро[4,5]декан-6,8-дионов // Тез. докл. V молодежной научной школы-конференции по органической химии. Екатеринбург. 2002. С. 214.
19. Шаяхметова А.С, Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. / Синтез %-&piu-9,9-арол<ати 1-7-оксаспиро[4,5]декан-6,10-дионов // Тез. докл. V молодежной научной школы-конференции по органической химии. Екатеринбург. 2002. С. 484.

Подписано в печать «13» августа 2004. Формат 60х84/16. Бум.офс.
Усл. печ. л. Тираж 100 экз. Заказ № 235.

Отпечатано на ризографе в ООО «Полиграф-комплекс»,
614990, Пермь, ул. Генкеля, 4

15789