

На правах рукописи

Степанян



Степанян Юлия Геворковна

**РЕАКЦИИ ЦИНКОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПРОИЗВОДНЫМИ 2-
ЦИАНОПРОПЕНОВОЙ КИСЛОТЫ, 2-АРИЛМЕТИЛЕНИНДАН-1,3-
ДИОНАМИ И 5-АРИЛМЕТИЛЕН-2,2-ДИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСАН-4,6-
ДИОНАМИ**

Специальность 02 00 03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Пермь-2007

Работа выполнена на кафедре органической химии Пермского государственного университета

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Щепин Василий Викторович

Официальные оппоненты доктор химических наук, с н с
Абашев Георгий Георгиевич

доктор химических наук, доцент
Машевская Ирина Владимировна

Ведущая организация Уральский государственный университет
(УрГУ), г. Екатеринбург

Защита состоится «29» мая 2007 г в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212 189 04 в Пермском государственном университете по адресу 614990, г Пермь, ГСН, ул. Букирева, 15, ПермГУ

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Пермского государственного университета

Автореферат разослан «__» апреля 2007 г

Ученый секретарь диссертационного
совета



И В Петухов

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Циклопропановые соединения как важная часть алициклов нашла широкое применение в органической химии. Особый интерес представляют циклопропаны с функциональными группами. С помощью функционально замещенных циклопропанов легко осуществляется в органическом синтезе переход к разнообразным, зачастую труднодоступным, гетероциклическим соединениям. Использование циклопропановых соединений позволяет простыми способами формировать новые углерод-углеродные связи, проводить спироаннелирование и аннелирование. Широкое применение находят кетоны ряда циклопропана и другие функциональные производные в синтезе многих природных веществ, в частности, аттрактантов, ферромонов, простагландинов.

Функционально замещенные циклопропаны широко распространены в природе. Циклопропановое кольцо входит в состав многочисленных как простых функционально замещенных циклопропанов, так и сложных конденсированных систем. Эти вещества обладают разнообразной физиологической активностью и выполняют важные функции в растительных организмах, бактериях, грибах, насекомых и являются в ряде случаев важными промежуточными продуктами биосинтеза.

Приведенные в литературе разнообразные методы синтеза циклопропанов с функциональными группами не универсальны, а кроме того, обладают рядом недостатков – труднодоступностью исходных соединений, низкими выходами продуктов, отсутствием регио- и стереоселективности, что приводит к образованию смеси конечных продуктов или их изомеров. Поэтому разработка новых простых и удобных методов циклопропанирования органических молекул на основе циклопропановых интермедиатов, характеризующихся регио- и стереоселективностью, представляется своевременной и актуальной задачей органического синтеза.

Цель работы. 1. Изучение взаимодействия циклопропановых реагентов, образованных из α -бром- и α,α -дибромкарбонилсодержащих соединений и цинка, с производными 2-цианопропеновой кислоты, 2-арилметилениндан-1,3-диолами и 5-арилметил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диолами. 2. Разработка методов синтеза циклопропановых систем на основе реакции циклопропановых соединений с субстратами, содержащими в своем составе активированную двойную связь.

Научная новизна. Изучены реакции динитрилов 2-арилметилениндан-1,3-диола и алкиловых эфиров 3-арил-2-цианопропеновой кислоты с циклопропановыми реагентами, образованными из 1-арил-2-бромалканонов и эфиров броммалоновой кислоты и цинка, а так же – с бромсодержащими циклопропановыми реагентами, образованными из α,α -дибромпиридина, 1-арил-2,2-дибромалканонов, 2,2-диброминданона и 2,2-дибромтетралона и алкиловыми эфирами диброммалоновой кислоты и цинка. Показано, что в реакции замещенных амидов 3-арил-2-цианопропеновых кислот с 1-арил-2-бромалканами и цинком образуются 1- R^2 -4,6-диарил-6-гидрокси-5,5-диметил-2-оксопиперидин-3-карбонитрилы, а при взаимодействии с алкиловыми или ариловыми эфирами броммалоновой кислоты и цинком – эфиры 1- R^2 -4-арил-2,6-диоксо-5-цианопиперидин-3-карбонных кислот или 3-замещенных алкиловых или ариловых эфиров 6-арил-2,4-диоксо-5-циано-3-аза-бицикло[3.1.0]гексан-1-карбонных кислот – в зависимости от условий проведения синтеза. Выяснено, что в результате реакции между *N*-замещенными амидами 3-арил-2-цианопропеновой кислоты, метиловым эфиром 4,4-дибром-3-оксопентановой кислоты и цинком образуется 6-(4-бромфенил)-5-циано-3-циклогексил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-дион.

Разработаны новые подходы к синтезу циклопропанов, содержащих одновременно у цикла две геминальные алкоксикарбонильные группы или две геминальные цианогруппы, а так же циклопропанов с одним и двумя спироатомами при помощи циклопропановых реагентов. Впервые методами одномерной и двумерной ЯМР 1H и ^{13}C спектроскопии установлены конфигурации образующихся продуктов.

Практическая ценность Разработаны методы синтеза 1-R²-4,6-диарил-6-гидрокси-5,5-диметил-2-оксо-пиперидин-3-карбонитрилов, эфиров 1-R²-4-арил-2,6-диоксо-5-цианопиперидин-3-карбоновых кислот, нитрилов, эфиров, N-замещенных амидов 2-алкил-3-арил-2-арил- и 3-арил-2-(2,2-диметилпропаноил)-1-цианоциклопропан-1-карбоновых, 3-арил-2-циано-1'-оксоспиро[циклопропан-1,2'-индан]- и 3-арил-2-циано-1'-оксо-1',2',3',4'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-2-карбоновых кислот, спиро[циклопропан-2,2'-индан]-1',3'-дионов, 2,3,8,9-дibenzo-12-фенилди-спиро[4,0,5,1]додекан-1,4,7-триона, спиро[2.5]октан-4,8-дионов, 6-(4-бромфенил)-5-циано-3-циклогексил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-дионон, а так же 3-замещенных алкиловых и ариловых эфиров 6-арил-2,4-диоксо-5-циано-3-аза-бицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновых кислот

Публикации По материалам работы опубликовано 7 статей в центральной печати и 9 тезисов докладов всероссийских и международных конференций

Апробация. Основные результаты исследований были представлены на IV всероссийской научной Internet-конференции "Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии" (Уфа, 2005), III международной конференции "Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов" (СВС2006) (Черноголовка, 2006), IX молодежной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006), международном симпозиуме "Advanced Science in Organic Chemistry" (ASOC) (Судак, 2006)

Структура и объем диссертации Диссертационная работа общим объемом 175 страниц состоит из введения, литературного обзора (глава 1), собственных исследований автора (глава 2), экспериментальной части (глава 3), выводов, списка литературы и приложения. Список литературы включает 99 наименований работ отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 22 таблицы и 31 рисунок.

Благодарность Автор выражает благодарность старшему научному сотруднику кандидату химических наук Коделу Михаилу Исааковичу за проведение исследования целевых соединений методами ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии (Институт органического синтеза, ЦКП «Урал-ЯМР», г Екатеринбург)

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 07-03-96035)

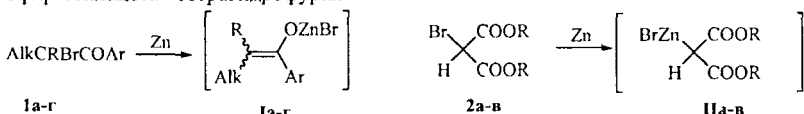
Содержание работы

Глава 1 Данная глава является литературным обзором по методам синтеза соединений с циклопропановым фрагментом

Глава 2 Взаимодействие цинкорганических реагентов, образованных из α-бром- и α,α-дибромкарбонилсодержащих соединений и цинка, с производными 2-цианопропеновой кислоты, 2-арилметилениндан-1,3-диолами и 5-арилметилен-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диолами

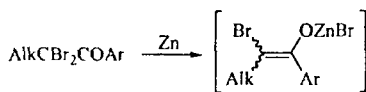
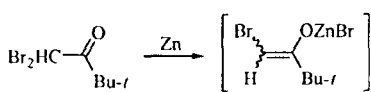
2.1 Синтез цинкорганических соединений реакцией α-бром- и α,α-дибромкарбонилсодержащих соединений с цинком

Цинк-еноляты **Ia-г**, были получены из 1-арил-2-бромалканонов (**Ia-г**) и цинка, а цинкорганические соединения **IIa-в** - из эфиров броммалоновой кислоты (**2a-в**) и цинка в среде эфир-этилацетат-тетрагидрофуран

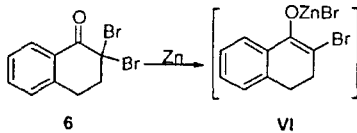
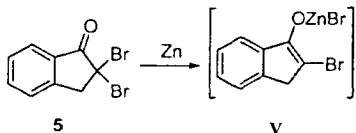


- 1, I, Alk=CH₃ R=CH₃, Ar=C₆H₅ (а), 4-BrC₆H₄ (б), 4-CH₃C₆H₄ (в), Alk=C₂H₅, R=H, Ar=4-CH₃C₆H₄ (г)
 2, II, R=CH₃ (а), C₂H₅ (б) 4-BrC₆H₄ (в)

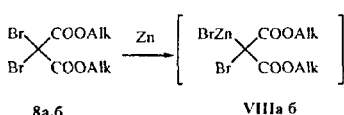
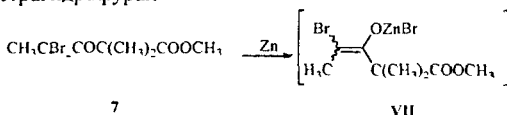
Синтез цинкорганических интермедиатов – бромсодержащих цинк-енолятов **III**, **IVa-к**, **V** и **VI** был осуществлен взаимодействием α,α-дибромпинаколина (**3**), 1-арил-2,2-дибромалканонов (**4a-к**), 2,2-диброминданона (**5**) и 2,2-дибромтетралона (**6**) соответственно, с цинком в среде эфир-этилацетат



3, IV Alk=CH₃ Ar=C₆H₅ (a) 4-BrC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в) 4-FC₆H₄ (г), 4-CH₃C₆H₄ (д) Alk=C₂H₅, Ar=C₆H₅ (е) 4-BrC₆H₄ (ж), 4-ClC₆H₄ (з) 4-FC₆H₄ (и) 4-CH₃C₆H₄ (к)



Цинкорганические соединения VII и VIIIa,б получали реакцией метилового эфира 4,4-дибром-2,2-диметил-3-оксопентановой кислоты 7 и диалкиловых эфиров диброммалоновой кислоты 8a,б, соответственно, с цинком в среде эфир-этилацетат-тетрагидрофуран

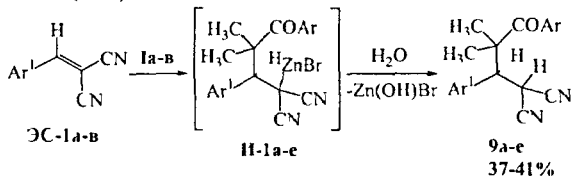


8, VIII, Alk=CH₃ (a), C₂H₅ (б)

2.2 Взаимодействие цинкорганических реагентов, образованных из α-бром- и α,α-дибромкарбонилсодержащих соединений и цинка, с динитрилами 2-R-метиленмалоновой и эфирами 3-арил-2-цианопропеновой кислот

2.2.1 Синтез нитрилов 3-арил-5-арил-4,4-диметил-2-циано-5-оксопентановых кислот

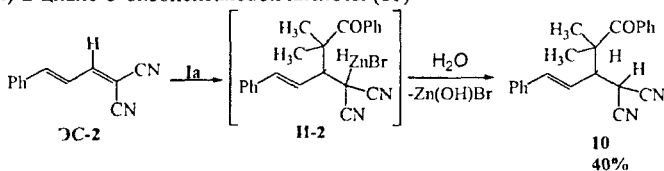
Опыты показали, что цинк-еноляты Ia-в региоспецифично присоединяются по двойной связи электрофильного субстрата ЭС-Ia-в, давая интермедиаты II-Ia-е, после гидролиза которых образуют конечные продукты - нитрилы 3-арил-5-арил-4,4-диметил-2-циано-5-оксопентановых кислот (9a-е)



ЭС-I, Ar¹ = 3-BrC₆H₄ (a), 4-ClC₆H₄ (б), 4-BrC₆H₄ (в) 9, Ar = C₆H₅ Ar¹ = 4-ClC₆H₄ (a), 4-BrC₆H₄ (б), Ar = 4-BrC₆H₄, Ar¹ = 4-ClC₆H₄ (в), 4-BrC₆H₄ (г) Ar = 4-MeC₆H₄, Ar¹ = 4-ClC₆H₄ (д) 3-BrC₆H₄ (е)

2.2.2 Синтез нитрила 4,4-диметил-5-фенил-3-(фенилвинил)-2-циано-5-оксопентановой кислоты

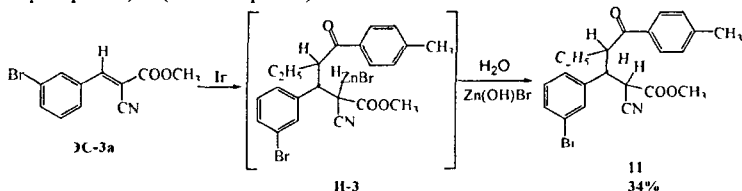
Субстрат ЭС-2, имеющий в молекуле две сопряженные двойные связи, реагирует с цинк-енолятом Ia исключительно по атому С³ с образованием интермедиата II-2, после гидролиза которого образуется конечный продукт - нитрил 4,4-диметил-5-фенил-3-(фенилвинил)-2-циано-5-оксопентановой кислоты (10)



Константа спин-спинового взаимодействия протонов двойной связи J_{HH} равна 15,5 Гц, что свидетельствует об их *trans*-расположении

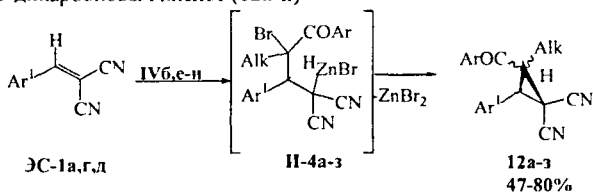
2.2.3 Синтез метилового эфира 3-(3-бромфенил)-5-(4-метилфенил)-2-циано-4-этил-5-оксопентановой кислоты

Несмотря на понижение электрофильности двойной связи, вследствие замены одной нитрильной группы на сложноеэфирную, субстрат ЭС-3а реагирует с цинк-енолятом Iг, давая интермедиат II-3, в результате гидролиза которого образуется конечный продукт - метиловый эфир 3-(3-бромфенил)-5-(4-метилфенил)-2-циано-4-этил-5-оксопентановой кислоты (II)



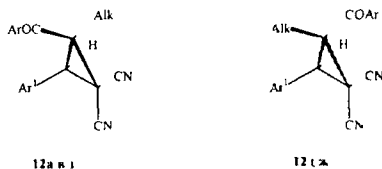
2.2.4 Синтез динитрилов 2-алкил-3-арил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот

Цинк-еноляты IVб,е-п присоединяются к двойной связи электрофильного субстрата ЭС-1а,г,д, по-видимому, с образованием интермедиатов II-4а-з, которые в условиях реакции циклизуются, давая производные циклопропанов - динитрилы 2-алкил-3-арил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот (12а-п)



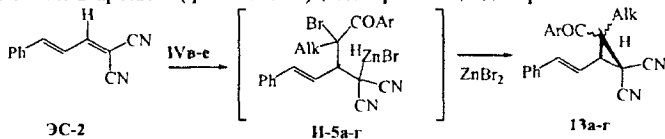
ЭС-1, Ar¹ = 3-BrC₆H₄ (а) C₆H₅ (г), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (д), II-4, 12, Alk = CH₃, Ar = 4-BrC₆H₄, Ar¹ = Ph (а), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (б), Alk = Et, Ar¹ = Ph, Ar = Ph (в), 4-ClC₆H₄ (г) Ar = 4-ClC₆H₄, Ar¹ = 3-BrC₆H₄ (а), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (е) Ar = 4-ClC₆H₄, Ar¹ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (ж), Ar = 4-FC₆H₄, Ar¹ = Ph (з)

С целью подтверждения структуры полученных соединений и установления их конфигурации соединение 12з было изучено методами ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, включая 2D эксперименты ¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC В спектрах ЯМР ¹H соединений 12а-в,з наблюдается характерный сигнал в области 3 27-3 36, принадлежащий циклопропановому протону (CH), а в соединениях 12д-ж этот сигнал наблюдается в области 3 70-3 86 мд Продукты реакции 12а-в,д-з выделяются в виде одного геометрического изомера, о чем свидетельствует один набор сигналов Исключением является соединение 12г, в спектре ЯМР ¹H которого наблюдается оба набора сигналов - в частности - величины химические сдвиги метиновых протонов при 3 31 и 3 73м д, что позволяет сделать вывод о выделении его в виде смеси двух изомеров в соотношении ~ 3 : 1 Согласно величине КССВ между метиновым протоном и углеродом CH₂-группы этильного заместителя, равной $J_{\text{CH}}=5$ 6 Гц, данные фрагменты молекулы соединения 12з находятся в *cis*-положении относительно плоскости циклопропанового кольца Сравнение ПМР спектров модельного соединения 12з и соединений 12а-в позволяет приписать последним конфигурацию аналогичную конфигурации соединения 12з, т е *cis*-, а соединениям 12д-ж - *trans*-конфигурацию



2 2 5 Синтез динитрилов 2-алкил-2-арил-3-(фенилвинил)циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот

При переходе к динитрилу 2-(фенилвинил)метиленадикарбоновой кислоты, имеющему в молекуле две сопряженные двойные связи, направление реакции не меняется и субстрат ЭС-2 реагирует с цинк-енолятами IVв-е исключительно по атому C³. Вероятно, на первой стадии образуются интермедиаты II-5а-г, которые в условиях реакции циклизуются, превращаясь в динитрилы 2-алкил-2-арил-3-(фенилвинил)циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот (13а-г)

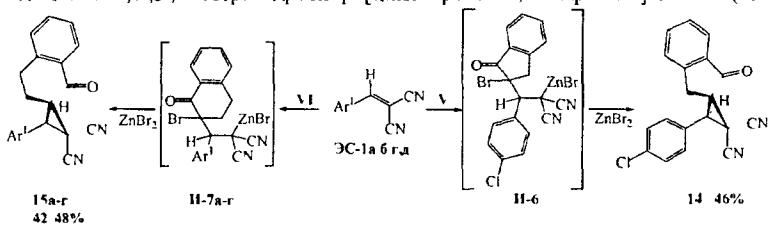


II-5, 13, Alk = Me, Ar¹ = 4-ClC₆H₄ (а), 4-FC₆H₄ (б) 4-MeC₆H₄ (в), Alk = Et, Ar¹ = C₆H₅ (г)

Сравнение величин химических сдвигов метинового протона 33,6 мд для соединения 12з и 32,4-33,4 мд для соединений 13а-г позволяет сделать предположение о подобии их конфигураций, т.е. *cis*-расположение алкильной группы и циклопропанового протона Константа спин-спинового взаимодействия протонов двойной связи ³J_{HH} равна 15,5 Гц, что свидетельствует об их *trans*-расположении

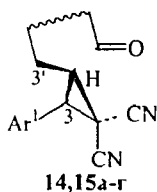
2 2 6 Синтез 3-(4-хлорфенил)-2,2-дицианоспиро[циклопропан-1,2'-индан]-1'-она и 3-арил-2,2-дициано-1',2',3',4'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-1'-оно

С целью разработки нового подхода к синтезу циклопропанов со спироуглеродным атомом, было изучено взаимодействие между цинк-енолятами V, VI и динитрилами 2-арилметиленадикарбоновой кислоты. По-видимому, цинкорганические реагенты V, VI присоединяются к двойной связи субстрата ЭС-1а, б, г, д с образованием интермедиатов II-6 и II-7а-г, которые в условиях реакции циклизуются, приводя к образованию целевых продуктов – 3-(4-хлорфенил)-2,2-дицианоспиро[циклопропан-1,2'-индан]-1'-она (14) и 3-арил-2,2-дициано-1',2',3',4'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-1'-оно (15а-г)



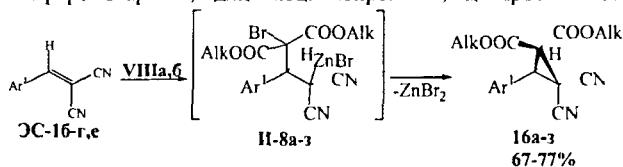
ЭС-1, Ar¹ = 3-BrC₆H₄ (а) 4-ClC₆H₄ (б) C₆H₅ (г), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (д) II-7, 15, Ar¹ = C₆H₅ (а), 4-ClC₆H₄ (б), 3-BrC₆H₄ (в), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (г)

Конфигурация полученных соединений была определена с помощью данных двумерных спектров NOESY. В спектрах NOESY соединений 14 и 15б не наблюдаются кросс-пики между протоном при C³ и неэквивалентными протонами при C². Следовательно, можно предположить, что в этих соединениях имеет место такая ориентация двух спироциклов, в которой протон при C³ и углерод C³ находятся по разные стороны относительно плоскости циклопропана.



2 2 7 Синтез диалкиловых эфиров 3-арил-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот

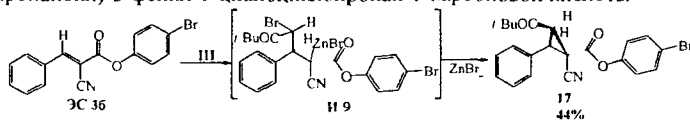
Вероятно, в среде эфир-тетрагидрофуран-ГМФТА на первой стадии взаимодействия циклоорганическое соединение **VIIIa,б** атакует атом углерода C^3 электрофильного субстрата **ЭС-16-г,е**, в результате чего образуются интермедиаты **II-8a-з**, которые в условиях реакции самопроизвольно циклизуются, что приводит к образованию соответствующих циклопропанов – эфиров 3-арил-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **16a-з**



ЭС-1, $Ar^1 = 4-ClC_6H_4$ (**б**), $4-BrC_6H_4$ (**в**), C_6H_5 (**г**), $4-CH_3OC_6H_4$ (**е**), **II-8**, **16**, $Alk = CH_3$, $Ar^1 = C_6H_5$ (**а**) $4-BrC_6H_4$ (**б**), $4-ClC_6H_4$ (**в**), $4-MeOC_6H_4$ (**г**), $Alk = CH_2CH_3$, $Ar^1 = C_6H_5$ (**д**) $4-BrC_6H_4$ (**е**) $4-ClC_6H_4$ (**ж**), $4-MeOC_6H_4$ (**з**)

2 2 8 Синтез 4-бромфенилового эфира 2-(2,2-диметилпропаноил)-3-фенил-1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты

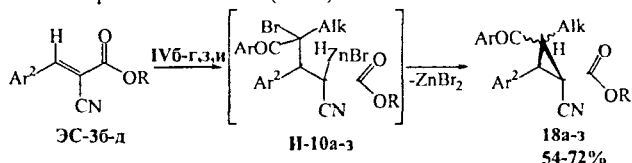
По-видимому, цинк-енолят **III** реагирует с 4-бромфениловым эфиром 3-фенил-2-цианопропеновой кислоты (**ЭС-3б**) через стадию образования интермедиата **II-9**. Последний в условиях реакции циклизуется, превращаясь в циклопропан **17** - 4-бромфениловый эфир 2-(2,2-диметилпропаноил)-3-фенил-1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты



В спектре ЯМР 1H наблюдается один набор сигналов, свидетельствующий о выделении единственного геометрического изомера, а величина КССВ, равная $J_{HH} = 10.8$ Гц, позволяет сделать вывод о *цис*-положении атомов водорода относительно плоскости циклопропанового кольца

2 2 9 Синтез эфиров 2-алкил-3-арил-2-ароил-1-цианоциклопропан-1-карбоновых кислот

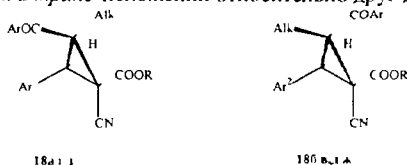
Вероятно, цинк-еноляты **IVб-г,з,и** присоединяются к двойной связи электрофильного субстрата **ЭС-3б-д** с образованием интермедиатов **II-10a-з**, которые в условиях реакции циклизуются, давая замещенные циклопропаны – эфиры 2-алкил-3-арил-2-ароил-1-цианоциклопропан-1-карбоновых кислот (**18a-з**)



ЭС-3, $R = 4-BrC_6H_4$, $Ar^2 = C_6H_5$ (**б**), $R = CH_3$, $Ar^2 = 2,4-Cl_2C_6H_3$ (**в**), $3-NO_2C_6H_4$ (**г**), $R = C_2H_5$, $Ar^2 = 2,4-Cl_2C_6H_3$ (**а**), **II-10**, **18** $R = CH_3$, $Alk = CH_3$, $Ar^2 = 2,4-Cl_2C_6H_3$, $Ar = 4-ClC_6H_4$ (**а**), $R = C_2H_5$, $Alk = CH_3$,

$Ar^2 = 3-NO_2C_6H_4$, $Ar = 4-FC_6H_4$ (**6**) $R = CH_3$, $Alk = C_2H_5$, $Ar^2 = 2,4-Cl_2C_6H_3$, $Ar^2 = 4-ClC_6H_4$ (**в**), $R = C_2H_5$, $Alk = CH_3$, $Ar^2 = 2,4-Cl_2C_6H_3$, $Ar = 4-ClC_6H_4$ (**г**), $R = C_2H_5$, $Alk = C_2H_5$, $Ar^2 = 2,4-Cl_2C_6H_3$, $Ar = 4-BrC_6H_4$ (**а**), $R = 4-BrC_6H_4$, $Alk = CH_3$, $Ar^2 = C_6H_5$, $Ar = 4-FC_6H_4$ (**е**), $R = 4-BrC_6H_4$, $Alk = CH_3$, $Ar^2 = C_6H_5$, $Ar = 4-ClC_6H_4$ (**ж**), $R = 4-BrC_6H_4$, $Alk = C_2H_5$, $Ar^2 = C_6H_5$, $Ar = 4-ClC_6H_4$ (**з**)

С целью подтверждения структуры полученных соединений и установления их конфигурации соединения **18а** было изучено методами ЯМР 1H и ^{13}C спектроскопии, включая 2D эксперименты 1H - 1H COSY, 1H - 1H NOESY, 1H - ^{13}C HSQC и 1H - ^{13}C HMBC В ЯМР 1H спектре, например, метилового эфира 2-метил-3-(2,4-дихлорфенил)-2-(4-хлорбензил)-1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты **18а** имеются характерные сигналы протонов 1.69с (Me), 3.46с (CH), 3.91с (COOMe) мд Аналогичный сигнал метинового протона (3.45-3.58) наблюдается в соединениях **18г,з**, а в соединениях **18б,в,д,ж** сигнал метинового протона сдвинут в слабое поле – 3.71-3.84 мд Соединения **18а-д,ж,з** выделяются в виде одного изомера, о чем свидетельствует один набор сигналов Исключением является соединение **18е**, в спектре которого наблюдаются оба набора сигналов Величина константы спин-спинового взаимодействия ($^3J_{CH} = 4.9$ Гц) между метиновым протоном и атомом углерода алкильной группы позволяет сделать вывод о *цис*-расположении алкильного радикала и метинового протона (CH) Аналогичной конфигурацией обладают и соединения **18г,з**, а в соединениях **18б,в,д,ж** алкильная группа и метиновый протон находятся в *транс*-положении относительно друг друга

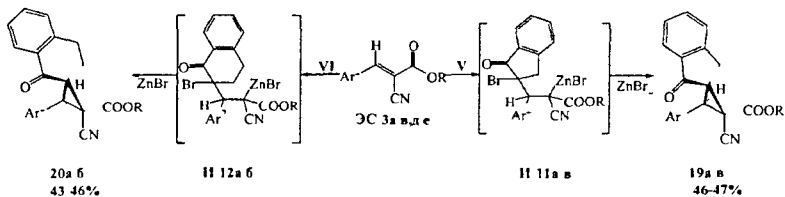


18а, г

18б, в, д, ж

2.2.10 Синтез алкиловых эфиров 3-арил-2-циано-1'-оксоспиро[циклопропан-1,2'-индин]-2-карбоновых и 3-арил-2-циано-1'-оксо-1',2',3',4'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-2-карбоновых кислот

Предположительно, цинк-енолаты **V**, **VI** региоспецифично присоединяются к двойной связи электрофильного субстрата **ЭС-3а,в,д,е** с образованием интермедиатов **II-11а-в** и **II-12а,б** соответственно, которые циклизуются с образованием конечных продуктов **19а-в** и **20а,б**

20а, б
43-46%

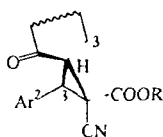
II-12а, б

II-11а, в

19а, в
46-47%

ЭС-3, $R = CH_3$, $Ar^2 = 3-BrC_6H_4$ (**а**), $2,4-Cl_2C_6H_3$ (**в**), $R = C_2H_5$, $Ar = 2,4-Cl_2C_6H_3$ (**а**), $R = CH_3$, $Ar^2 = 4-BrC_6H_4$ (**е**), **II-12**, **19**, $R = CH_3$, $Ar^2 = 4-BrC_6H_4$ (**а**), $2,4-Cl_2C_6H_3$ (**б**) $R = C_2H_5$, $Ar^2 = 2,4-Cl_2C_6H_3$ (**в**), **II-13**, **20** $R = CH_3$, $Ar^2 = 4-BrC_6H_4$ (**а**) $2,4-Cl_2C_6H_3$ (**б**)

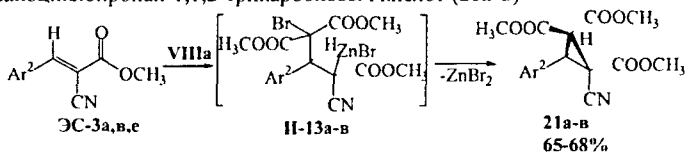
Конфигурация рассматриваемых соединений была определена с помощью данных двумерных спектров NOESY В спектрах NOESY соединений **19а,б**, и **20а,б** наблюдаются отчетливые кросс-пики (в отличии от соединений **14** и **15а-г**) между протоном при C^2 и неэквивалентными протонами при C^3 , что свидетельствует о пространственной близости этих протонов Такой результат возможен в конфигурации, в которой протон при C^3 и углерод C^3 находятся по одну сторону относительно плоскости циклопропана



19а-в, 20а, б

2.2.11 Синтез триметилвых эфиров 3-арил-2-цианоциклопропан-1,1,2-трикарбоновых кислот

В среде эфир-тетрагидрофуран-ГМФТА циклоорганическое соединение VIIIa региоспецифично реагирует с алкиловыми эфирами 3-арил-2-цианопропеновой кислоты (ЭС-3а, в, е) с образованием ожидаемых конечных продуктов – циклопропанов. По-видимому, на первой стадии реагент VIIIa атакует атом углерода C² электрофильного субстрата, и при этом образуются промежуточные соединения II-13а-в. Интермедиаы II-13а-в в условиях реакции, самопроизвольно циклизуются, что приводит к продуктам – триметилвым эфирам 3-арил-2-цианоциклопропан-1,1,2-трикарбоновых кислот (21а-в)

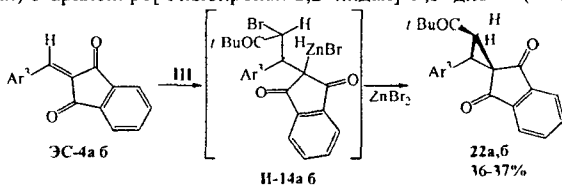


ЭС-3, Ar² = 3-BrC₆H₄ (а), 2,4-Cl₂C₆H₃ (в), 4-BrC₆H₄ (е), II-13, 21, Ar² = 4-BrC₆H₄ (а), 3-BrC₆H₄ (б) 2,4-Cl₂C₆H₃ (в)

2.3 Взаимодействие бромсодержащих циклоорганических реагентов, образованных из α,α-дибромкарбонилсодержащих соединений и цинка, с 2-арилметилениндан-1,3-дионами и 5-арилметилен-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионами

2.3.1 Синтез 1-(2,2-диметилпропанонил)-3-арилспиро[циклопропан-2,2'-индан]-1',3'-дионон

Опыты показали, что нуклеофильный реагент III способен присоединяться к активированной двойной связи субстрата ЭС-4а, б. Вероятно, образующиеся на первой стадии интермедиаы II-14а, б далее самопроизвольно циклизуются, превращаясь в 1-(2,2-диметилпропанонил)-3-арилспиро[циклопропан-2,2'-индан]-1',3'-дионон (22а, б)

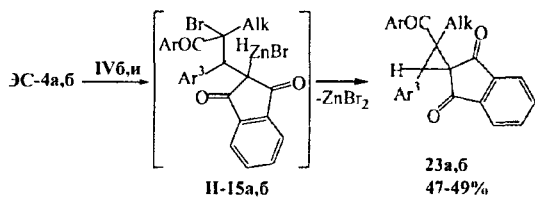


ЭС-4, II-14, 22, Ar¹ = C₆H₅ (а), 4-FC₆H₄ (б)

Величина константы спин-спинового взаимодействия циклопропановых протонов в спектре соединения 22б, записанном в CDCl₃, ³J_{HH} = 9.9 Гц позволяет сделать вывод о том, что атомы водорода располагаются по одну сторону от плоскости циклопропанового фрагмента

2.3.2 Синтез 3-арил-1-ароил-1-метилспиро[циклопропан-2,2'-индан]-1',3'-дионон

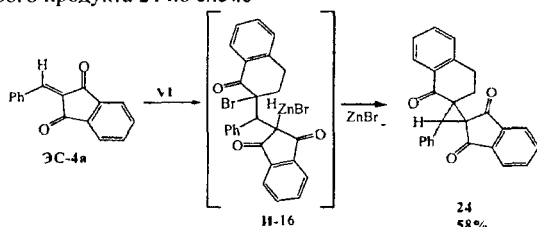
По-видимому, в среде эфир-тетрагидрофуран цинк-еноляты IVб, и реагируют с субстратом ЭС-4а, б с образованием интермедиагов II-15а, б, которые в условиях реакции самопроизвольно циклизуются, давая конечные продукты – 3-арил-1-ароил-1-метилспиро[циклопропан-2,2'-индан]-1',3'-дионон (23а, б)



2C-4, II-15, 23, Alk = CH₃, Ar = 4-BrC₆H₄, Ar³ = C₆H₅ (a) Alk = CH₃, Ar = Ar³ = 4-FC₆H₄ (б)

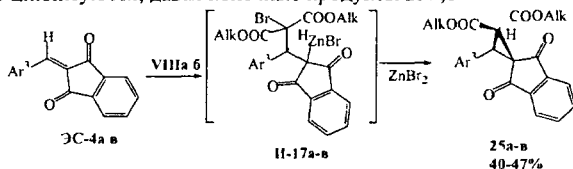
2 3 3 Синтез 2,3,8,9-дифензо-12-фенилдиспиро[4,0,5,1]додекан-1,4,7-триона

Установлено, что взаимодействие 2-фенилметилениндан-1,3-диона ЭС-4а и цинк-енолята, образованного из циклического кетона и цинка, может быть использовано для получения циклопропанов с двумя спироуглеродными атомами. Вероятно, в начале цинк-енолят присоединяется по двойной связи электрофильного субстрата ЭС-4а, давая промежуточное соединение II-16. Интермедиат II-16 циклизуется, что приводит к образованию целевого продукта 24 по схеме



2 3 4 Синтез диалкиловых эфиров 3-арил-1',3'-диокоспиро[циклопропан-2,2'-индан]-1,1-дикарбоновых кислот

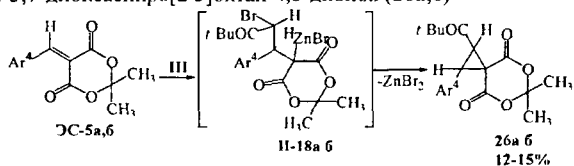
Предпочтительно, в среде эфир-тетрагидрофуран цинк-еноляты VIIa,б реагируют с субстратами ЭС-4а,в с образованием интермедиатов II-17а-в, которые в условиях реакции самопроизвольно циклизируются, давая конечные продукты 23а,б



2C-4 Ar³ = C₆H₅ (a) 4-BrC₆H₄ (в), II-17,25, Ar³ = C₆H₅, Alk = CH₃ (a) CH₃CH₂ (б), Ar³ = 4-BrC₆H₄, Alk = CH₃ (в)

2 3 5 Синтез 2-арил-6,6-диметил-1-(2,2-диметилпропанонил)-5,7-диокоспиро[2,5]октан-4,8-дионон

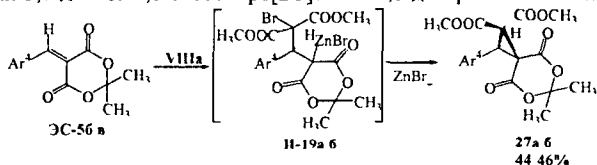
Вероятно, цинк-енолят III присоединяется по двойной связи субстрата ЭС-5а,б с образованием интермедиатов II-18а,б, которые в условиях реакции циклизируются с образованием продуктов циклопропанирования — 2-арил-6,6-диметил-1-(2,2-диметилпропанонил)-5,7-диокоспиро[2,5]октан-4,8-дионон (26а,б)



2C-5, II-18, 26, Ar⁴ = 4-ClC₆H₄ (a), 4-BrC₆H₄ (б)

2.3.6 Синтез диметилowych эфиров 2-арил-6,6-диметил-5,7-диокса-4,8-оксоциро[2.5]октан-1,1-дикарбоновых кислот

По-видимому, в среде эфир-тетрагидрофуран-ГМФА циклопропанное соединение VIIIa региоспецифично реагирует с 5-арилметил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом (ЭС-5б,в), атакуя двойную углерод-углеродную связь и давая промежуточные соединения II-19а,б. Последние в условиях реакции, самопроизвольно циклизуются, что приводит к образованию соответствующих продуктов циклопропанирования - диметилowych эфиров 2-арил-6,6-диметил-5,7-диокса-4,8-оксоциро[2.5]октан-1,1-дикарбоновых кислот (27а,б)

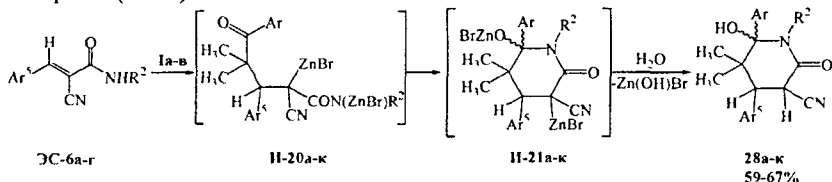


ЭС-5, Ar⁴ = 4-BrC₆H₄ (б) 3-NO₂C₆H₄ (в), II-19, 27, Ar⁴ = 4-BrC₆H₄ (а), 3-NO₂C₆H₄ (б)
44 46%

2.4 Взаимодействие циклопропансодержащих соединений и цинка, с амидами 3-арил-2-цианопреновых кислот, содержащими NH-связь

2.4.1 Синтез 1-R²-4,6-диарил-6-гидрокси-5,5-диметил-2-оксопиперидин-3-карбонитрилов

Предположительно, в среде эфир-ГМФА (2.1) цинк-енолят Ia-в региоспецифично реагирует с электрофильными субстратами ЭС-6а-г, несмотря на их пониженную электрофильность, атакуя электронодефицитный атом углерода C³ и образуя промежуточные соединения II-20а-к. Амидная группа, активированная, вследствие замещения атома водорода на частицу ZnBr, в условиях проведения синтеза атакует кетонную, давая кольчатые изомеры II-21а-к. Гидролиз последних, ведет к образованию устойчивых продуктов реакции - 1-R²-4,6-диарил-6-гидрокси-5,5-диметил-2-оксо-пиперидин-3-карбонитрилов (28а-к)



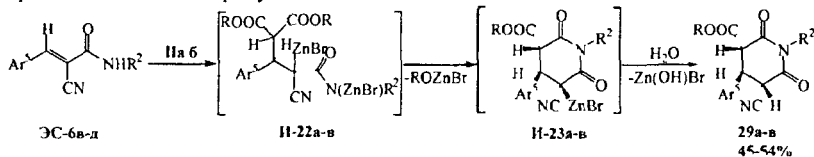
ЭС-6, R² = H, Ar⁵ = C₆H₅ (а), R² = CH₃, Ar⁵ = C₆H₅ (б), R² = CH₂Ph, Ar⁵ = C₆H₅ (в), R² = CH₂Ph, Ar⁵ = 4-BrC₆H₄ (г), II-20, II-21, 28, R² = H, Ar⁵ = C₆H₅, Ar⁶ = C₆H₅ (а), 4-CH₃C₆H₄ (б), 4-BrC₆H₄ (в) R² = CH₃, Ar⁵ = C₆H₅, Ar⁶ = C₆H₅ (г), 4-CH₃C₆H₄ (д) 4-BrC₆H₄ (е) R² = CH₂Ph, Ar⁵ = C₆H₅, Ar⁶ = C₆H₅ (ж) 4-BrC₆H₄ (з) Ar⁵ = 4-BrC₆H₄, Ar⁶ = 4-CH₃C₆H₄, (и) 4-BrC₆H₄ (к)
59-67%

В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются характеристические два синглетных сигнала метильных групп в области 0.63-0.79 и 0.49-0.54 м.д, два дублетных сигнала протонов пиперидинового цикла у атомов C⁴ и C⁵ в области 3.98-4.13 и 4.86-5.34 м.д соответственно со значением константы спин-спиновой взаимодействия ³J_{HH} = 13.2-13.6 Гц. Один набор сигналов протонов указывает на выделение этих веществ в виде одного изомера.

2.4.2 Синтез эфиров 1-R²-4-арил-2,6-диоксо-5-циано-3-азабцикло[3.1.0]гексан-1-карбоновых кислот

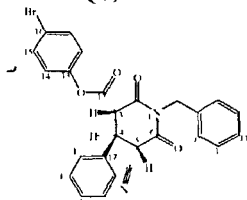
При исследовании реакции N-замещенных амидов 3-арил-2-цианопреновой кислоты (ЭС-6в-д) с циклопропансодержащими соединениями, образованными из алкиловых или ариловых эфиров броммалоновой кислоты и цинка, были выявлены два различных направления взаимодействия. Реакцией между субстратом ЭС-6в-д, алкиловыми или ариловыми эфирами

броммалоновой кислоты и цинком в одну стадию были получены эфиры 1- R^2 -4-арил-2,6-диоксо-5-цианопиперидин-3-карбоновых кислот (**29а-в**) Вероятнее всего, цинкорганические соединения **IIа-в** присоединяются к двойной связи электрофильного субстрата **ЭС-6в-д**, что приводит к образованию промежуточных соединений **II-22а-в**, дальнейшая циклизация которых дает интермедиаты **II-23а-в** Гидролиз интермедиатов **II-23а-в** приводит к формированию конечных продуктов



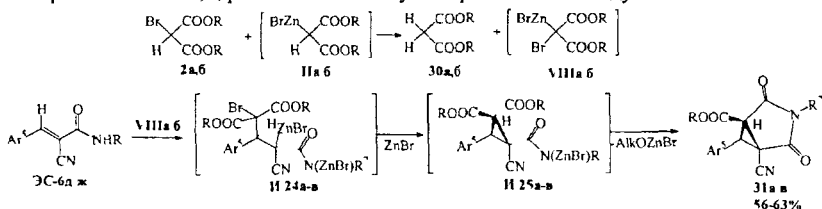
ЭС-6, $R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{Ar}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**в**), 4- BrC_6H_4 (**г**), 4- ClC_6H_4 (**д**), **II-22**, **II-23**, **29**, $R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R = \text{CH}_3$, $\text{Ar}^5 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**а**), $R = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $\text{Ar}^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**б**), $R = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**в**)

Для выяснения структурных особенностей полученных соединений было проведено углубленное исследование 4-бромфенилового эфира 1-бензил-2,6-диоксо-4-(4-бромфенил)-5-цианопиперидин-3-карбоновой кислоты **29а** с помощью комбинации методов одномерной (ЯМР ^1H , ^{13}C) и двумерной (2D ^1H - ^{13}C HSQC, 2D ^1H - ^{13}C HMBC) спектроскопии



Судя по значению вицинальных констант $^3J_{\text{H}^4\text{H}^5}$ и $^3J_{\text{H}^4\text{H}^6}$ (≈ 13 Гц), соответствующие протоны занимают аксиальные позиции, а заместители при атомах C^3 , C^4 и C^5 находятся в экваториальных положениях

При проведении реакции между изучаемым субстратом и реагентами в две стадии были получены 3-замещенные алкиловые эфиры 6-арил-2,4-диоксо-5-циано-3-азабихло[3.1.0]гексан-1-карбоновых кислот По-видимому, за счет повышенной кислотности Н у α -С в молекулах броммалоновых эфиров происходит взаимодействие цинкорганических соединений **IIа,б** с молекулами исходных эфиров **2а,б**, в результате образуются реагенты **VIIIа,б**, реакция в этом случае протекает по следующей схеме

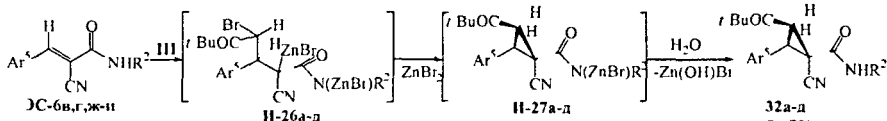


ЭС-6, $R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{Ar}^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**д**) $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Ar}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**е**), $\text{Ar}^5 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ (**ж**), **II-24**, **II-25**, **31**, $R = \text{CH}_3$, $\text{Ar}^5 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ (**а**), $R = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $\text{Ar}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**б**) $\text{Ar}^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$ (**в**)

Исходя из структуры исходных соединений **ЭС-6д-ж**, в которых наиболее объемные группы (Ar и CONHR) находятся в *транс*-положении, можно предположить, что такое же расположение указанных заместителей сохраняется и в конечных продуктах

2.4.3 Синтез N-замещенных амидов 3-арил-2-(2,2-диметилпропанойл)-1-цианоциклопропан-1-карбоновых кислот

По-видимому, цинк-енолят **III** присоединяется к атому C^3 электрофильного субстрата ЭС-6в,г,ж-и, давая интермедиаты **II-26а-д**. Последние самопроизвольно циклизируются, превращаясь в промежуточные соединения **II-27а-д**, которые после гидролиза дают целевые продукты – *N*-замещенные амиды 3-арил-2-(2,2-диметилпропанонил)-1-цианоциклопропан-1-карбоновых кислот (**32а-д**)

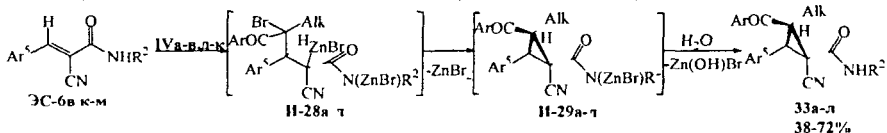


ЭС-6, $Ar^5 = C_6H_5$, $R^2 = C_6H_5CH_2$ (в), $Ar^5 = 4-BrC_6H_4$, $R^2 = C_6H_5CH_2$ (г) C_6H_{11} (ж) $Ar^5 = C_6H_5$, $R^2 = 4-CH_3C_6H_4$ (з), $2-CH_3C_6H_4$ (и) **II-26**, **II-27**, **32**, $Ar^5 = C_6H_5$, $R^2 = C_6H_5CH_2$ (а), $4-CH_3C_6H_4$ (б) $2-CH_3C_6H_4$ (в) $Ar^5 = 4-BrC_6H_4$, $R^2 = C_6H_5CH_2$ (г), C_6H_{11} (д)

В спектре ЯМР 1H соединения **32б** в $DMCO-d_6$ константа спин-спинового взаимодействия метиновых протонов $^3J_{HH}$ оказалась равной 10,2 Гц, что позволяет сделать вывод о том, что в выделенных соединениях пивалоильный и арильный радикалы находятся по одну сторону относительно плоскости циклопропанового кольца. Что касается взаимного расположения арильного заместителя и амидной группы, то, по-видимому, их *транс*-расположение в исходных молекулах ЭС-6 сохраняется и в продуктах **32а-д**

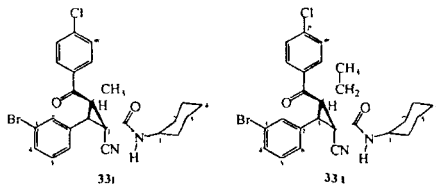
2.4.4 Синтез *N*-замещенных амидов 2-алкил-3-арил-2-аронил-1-цианоциклопропан-1-карбоновых кислот

Вероятно, цинк-енолаты **IVа-в,д-к** реагируют с электрофильными субстратами ЭС-6в,к-м – *N*-замещенными амидами по аналогичной схеме - через образование интермедиатов **II-28а-л**, последующей их циклизации и превращением в промежуточные соединения **II-29а-л**, и образованием после гидролиза конечных продуктов - *N*-замещенных амидов 2-алкил-3-арил-2-аронил-1-цианоциклопропан-1-карбоновых кислот (**33а-л**)



ЭС-6, $Ar^5 = C_6H_5$, $R^2 = CH_2Ph$ (в), $3-MeC_6H_4$ (к) $2-CH_3OC_6H_4$ (л), $Ar^5 = 3-BrC_6H_4$, $R^2 = C_6H_{11}$ (м), **II-28**, **II-29**, **33**, $Ar^5 = C_6H_5$, $R^2 = CH_2Ph$, $Ar = 4-FC_6H_4$, $Alk = CH_3$ (а), Et (б), $Ar^5 = 3-BrC_6H_4$, $R^2 = C_6H_{11}$, $Alk = CH_3$, $Ar = C_6H_5$ (в), $4-ClC_6H_4$ (г), $Ar^5 = 3-BrC_6H_4$, $R^2 = C_6H_{11}$, $Alk = C_2H_5$, $Ar = 4-ClC_6H_4$ (д), $Ar^5 = C_6H_5$, $R^2 = 3-CH_3C_6H_4$, $Alk = CH_3$, $Ar = C_6H_5$ (е), $4-ClC_6H_4$ (ж), $Ar^5 = C_6H_5$, $R^2 = 3-CH_3C_6H_4$, $Alk = C_2H_5$, $Ar = C_6H_5$ (з) $4-ClC_6H_4$ (и), $Ar^5 = C_6H_5$, $R^2 = 2-CH_3OC_6H_4$, $Alk = CH_3$, $Ar = C_6H_5$ (к) $4-ClC_6H_4$ (л)

С целью подтверждения структуры полученных соединений и установления их стереоконфигурации соединения **33г,д** были изучены методами ЯМР 1H и ^{13}C спектроскопии

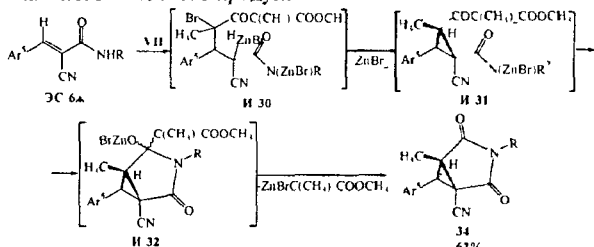


Константа $^3J_{CH}$, измеренная для соединения **33г** равна 5,6 Гц, что позволяет сделать заключение о том, что атом водорода и метильная группа находятся по одну сторону относительно плоскости циклопропанового структурного фрагмента. Сложная мультиплетность метиленового атома углерода в соединении **33д** не позволила достаточно надежно определить константу $^3J_{CH}$ для этого углерода. Однако, сопоставление химических сдвигов атомов углерода соединений **33д** и **33г** позволяет сделать вывод о совпадении их

стереоконфигураций, поскольку известно, что сдвиги ^{13}C очень чувствительны к изменению конфигурации. Близкие спектральные картины соединений **33д** и **33г**, для которых приведены спектры ЯМР ^1H , записанные в различных условиях, и остальных соединений **33а-в,е-л** позволяют приписать последним конфигурацию, аналогичную структурам **33г,д**.

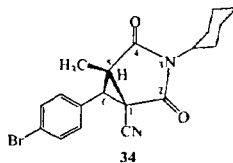
2 4 5 Синтез 6-(4-бромфенил)-5-циано-3-циклогексил-3-азабицикло[3 1 0]гексан-2,4-диона

Реакция ЭС-6ж с нуклеофильным реагентом VII ведет к образованию 6-(4-бромфенил)-5-циано-3-циклогексил-3-азабицикло[3 1 0]гексан-2,4-диона **34**. По-видимому, образуется промежуточное соединение II-31, циклизация которого приводит к получению соответствующего продукта циклопропанирования II-32. В продукте II-32 амидная группа и кетоэфирный фрагмент расположены по одну сторону относительно плоскости циклопропанового кольца, что создает возможность дополнительной гетероциклизации через кетонную группу и ведет к образованию интермедата II-33, который стабилизируется с образованием оригинального конечного продукта.



ЭС-6 $\text{Ar}^5 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ (ж), II-30-32, **34**, $\text{Ar}^5 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ (а)

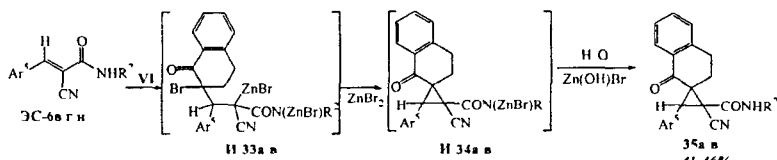
С целью подтверждения структуры соединения **34** было изучено методом ЯМР ^1H и ^{13}C



Спектр ЯМР ^{13}C полностью согласуется с предложенной структурой. В спектре ЯМР ^{13}C этого соединения наблюдаются сигналы при δ 29,05, 37,30, 44,39, принадлежащие атомам углерода C^1 , C^5 , C^6 соответственно и свидетельствующие о существовании в нем циклопропанового структурного фрагмента. Значения протон-углеродных вицинальных КССВ $^3J_{\text{CNH}}^6 = 2,1$ Гц, а $^3J_{\text{CH}_3\text{H}}^6 = 1,2$ Гц указывают на транс-расположение протона при C^6 и групп CN , CH_3 .

2 4 6 Синтез N-замещенных амидов 3-арил-2-циано-1'-оксо-1',2',3',4'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-2-карбоновых кислот

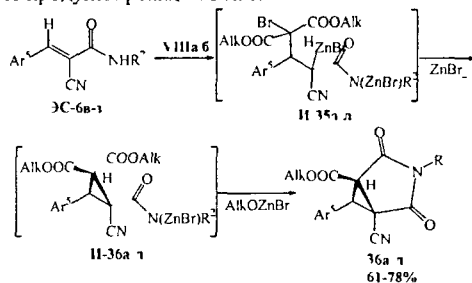
Вероятно, циклоорганическое соединение VI региоспецифично реагирует с электрофильным субстратом ЭС-6в,г,и с образованием промежуточных соединений II-33а-в. Интермедаты II-33а-в, в условиях реакции, самопроизвольно циклизируются, что приводит к образованию соответствующих продуктов циклопропанирования **34а-в**, гидролиз которых дает конечные продукты реакции – N-замещенные амиды 3-арил-2-циано-1'-оксо-1',2',3',4'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-2-карбоновых кислот (**35а-в**).



ЭС-6, $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Ar}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$ (а), 4- BrC_6H_4 (г), $R^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$, $\text{Ar}^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (н) II-33-34, 35, $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Ar}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$ (а), 4- BrC_6H_4 (б), $R^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$, $\text{Ar}^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (в)

2.4.7 Синтез 3-замещенных алкиловых эфиров 6-арил-2,4-диоксо-5-циано-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-1-карбоновых кислот

По-видимому, в среде эфир-тетрагидрофуран-ГМФТА цинкорганическое соединение VIIа,б региоспецифично реагирует с электрофильными субстратами ЭС-6в-з, при этом, образуются промежуточные соединения II-35а-л, которые, в свою очередь, в условиях реакции циклизуются, что приводит к образованию соответствующих продуктов циклопропанирования II-36а-л. Наличие в этих соединениях амидной группы, активированной вследствие замещения атома водорода частицей ZnBr , и сложноэфирной группы, расположенных по одну сторону относительно плоскости циклопропанового структурного фрагмента, создает возможности дополнительной циклизации. Действительно, как показали опыты, амидная группа атакует сложноэфирную, в результате чего образуются конечные продукты реакции 36а-л.



ЭС-6 $R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{Ar}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$ (в) 4- BrC_6H_4 (г), 4- ClC_6H_4 (д) $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Ar}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$ (е), $R^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$, $\text{Ar}^5 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (ж), $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$ (з), II-35, II-36, 36, $R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{Ar}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Alk} = \text{CH}_3$ (а), CH_3CH_2 (б), $\text{Ar}^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Alk} = \text{CH}_3\text{CH}_2$ (в), $\text{Ar}^5 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{Alk} = \text{CH}_3$ (г) CH_3CH_2 (д), $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Ar}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Alk} = \text{CH}_3$ (е), CH_3CH_2 (ж), $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Alk} = \text{CH}_3$ (з), CH_3CH_2 (и) $R^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$, $\text{Ar}^5 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{Alk} = \text{CH}_3$ (к), CH_3CH_2 (л)

Исходя из структуры исходных соединений ЭС-6в-з, в которых наиболее объемные группы (Ar и CONHR) находятся в *транс*-положении, можно предположить, что такое же расположение указанных заместителей сохраняется в конечных продуктах 36а-л.

Глава 3 Экспериментальная часть В этой главе приведены методики синтеза всех полученных соединений

В *приложении* приведены данные о биологической активности некоторых синтезированных соединений (19а, 33в, 34, 35а, 36а)

Выводы

1 Установлено, что цинк-еноляты, образованные из 1-арил-2-бромалканонов и цинка, реагируют с амидами 3-арил-2-цианопропеновой кислоты с образованием 1- R^2 -4,6-диарил-6-гидрокси-5,5-диметил-2-оксо-пиперидин-3-карбонитрилов

2 Обнаружено, что цинк-еноляты, образованные из алкиловых эфиров броммалоновой кислоты и цинка, реагируют с *N*-замещенными амидами 3-арил-2-цианопропеновой кислоты, при этом, в зависимости от условий проведения синтеза, образуются эфиры 1- R^2 -4-арил-2,6-диоксо-5-цианопиперидин-3-карбоновых кислот или 3-замещенные эфиры 6-арил-2,4-диоксо-5-циано-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-1-карбоновых кислот

3 Показано, что цинк-еноляты, образованные из 1-арил-2,2-дибромалканонов и цинка, циклопропанируют двойную связь динитрилов 2-арилметилмалоновой кислоты и эфиров 3-арил-2-цианопропеновой кислот с образованием динитрилов 2-алкил-3-арил-2-аронил-циклопропан-1,1-дикарбоновых и эфиров 2-алкил-3-арил-2-аронил-1-цианоциклопропан-1-карбоновых кислот соответственно Установлено, что выделенные продукты могут быть с *цис*- или *транс*- расположением метинового протона и алкильной группы относительно плоскости циклопропанового кольца

4 Установлено, что бромсодержащие цинк-еноляты, образованные из 2,2-диброминданона или 2,2-дибромтетралона и цинка, присоединяются к двойной связи динитрилов 2-арилметилмалоновой кислоты и эфиров 3-арил-2-цианопропеновой кислоты с образованием 3-арил-2,2-дицианоспиро[циклопропан-1,2'-индан]-1'-онов и 3-арил-2,2-дициано-1',2',3',4'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-1'-онов, алкиловых эфиров 3-арил-2-циано-1'-оксоспиро[циклопропан-1,2'-индан]-2-карбоновых и 3-арил-2-циано-1'-оксо-1',2',3',4'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-2-карбоновых кислот соответственно Установлена конфигурация полученных спиросоединений

5 Обнаружено, что бромсодержащие цинк-еноляты, образованные из 2,2-дибромтетралона и цинка, циклопропанируют двойную связь 2-арилметилениндан-1,3-диона с образованием циклопропана с двумя спиратомами - 2,3,8,9-дibenзо-12-фенилдиспиро[4,0,5,1]додекан-1,4,7-триона

6 Показано, что при взаимодействии циклогексиламида 3-(4-бромфенил)-2-цианопропеновой кислоты с цинк-енолятом, образованным из метилового эфира 4,4-дибром-3-оксопентановой кислоты и цинка, вследствие дополнительной гетероциклизации через кетонную и амидную группы, образуется оригинальный конечный продукт - 6-(4-бромфенил)-5-циано-3-циклогексил-3-азабицикло[3 1 0]гексан-2,4-дион

7 Обнаружено, что реакция между циклопропановым реагентом, образованным из диалкиловых эфиров диброммалоновой кислоты и цинка, с амидами 3-арил-2-цианопропеновой кислоты не останавливается на стадии циклопропанирования, а ведет к образованию 3-замещенных алкиловых эфиров 6-арил-2,4-диоксо-5-циано-3-азабицикло[3 1 0]гексан-1-карбоновых кислот

8 Изучены ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектры всех полученных соединений На основании использования методов одномерной и двумерной ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии установлены наиболее вероятные конфигурации выделенных продуктов

Основное содержание диссертации опубликовано в работах

1 Щепин В В, Силайчев П С, Степанян Ю Г, Калужный М М, Русских Н Ю, Кодеес М И / Циклопропанирование бромсодержащими цинк-енолятами N-замещенных амидов 3-арил-2-цианопропеновой кислоты, производных 5,5-диметил-2,5-дигидро-2-оксофуран-3-карбоновой кислоты и 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты // ЖОрХ 2006 Т 42 Вып 7 С 993-1000

2 Щепин В В, Силайчев П С, Степанян Ю Г, Вахрин М И, Ежикова М А, Кодеес М И / Реакции циклопропановых реагентов, образованных из эфиров броммалоновой кислоты и цинка, с первичными амидами 3-арил-2-цианопропеновой кислоты // ЖОрХ 2006 Т 42 Вып 11 С 1639-1642

3 Щепин В В, Силайчев П С, Степанян Ю Г, Лебедев К П, Вахрин М И / Взаимодействие цинк-енолята, образованного из α,α -дибромпинаколина и цинка, с производными 3-арил-2-цианопропеновой кислоты и амидами 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты // ЖОХ 2006 Т 76 Вып 5 С 780-783

4 Щепин В В, Силайчев П С, Степанян Ю Г, Вахрин М И / Реакция циклопропановых реагентов, образованных из диалкиловых эфиров диброммалоновой кислоты и цинка, с первичными амидами 3-арил-2-цианопропеновой кислоты // ЖОХ 2006 Т 76 Вып 6 С 981-983

- 5 Щепин В В, Степанян Ю Г, Силайчев П С, Вахрин М И / Взаимодействие цинк-енолятов, образованных из 1-арил-2,2-дибромалканонов и цинка, с динитрилами 2-арилметиленамалоновой кислоты // ЖОХ 2006 Т 76 Вып 10 С 1674-1676
- 6 Щепин В В, Степанян Ю Г, Силайчев П С, Русских Н Ю, Шуров С Н, Ракитин А Р / Синтез нитрилов 4,6-диарил-1-бензил-5,5-диметил-6-окси-2-оксо-пиперидин-3-карбоновой кислоты и их аналогов при помощи модифицированной реакции Реформатского // ЖОХ 2006 Т 76 Вып 11 С 1888-1893
- 7 Щепин В В, Степанян Ю Г, Силайчев П С, Кодесс М И / Реакция цинкорганических реагентов, образованных из диалкиловых эфиров диброммалоновой кислоты и цинка, с динитрилами 2-арилметиленамалоновой кислоты и метилловым эфиром 3-арил-2-цианопропеновой кислоты // ЖОХ 2006 Т 76 Вып 12 С 2008-2010
- 8 Степанян Ю Г, Силайчев П С, Щепин В В / Синтез 2-алкил-3-арил-2-ароил-1,1-дицианоциклопропанов при помощи модифицированной реакции Реформатского // Тез докл четвертой всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» Уфа 2005 С 45
- 9 Силайчев П С, Степанян Ю Г, Щепин В В / Синтез 5-алкил-6-арил-3-*R*-2,4-диоксо-1-циано-3-аза-бицикло[3.1.0]гексанов с помощью цинк-енолятов, образованных из алкиловых эфиров 4,4-дибром-3-оксо-2,2-диметилалкановых кислот и цинка // Тез докл третьей международной конференции по химии и биологической активности синтетических и природных гетероциклических соединений "Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов" IBS PRESS 2006 С 244
- 10 Силайчев П С, Степанян Ю Г, Щепин В В / Синтез 3-замещенных алкиловых эфиров 6-арил-2,4-диоксо-5-циано-3-аза-бицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты и их реакции с аминами // Тез докл третьей международной конференции по химии и биологической активности синтетических и природных гетероциклических соединений "Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов" IBS PRESS 2006 С 245-246
- 11 Силайчев П С, Степанян Ю Г, Щепин В В / Синтез ариловых эфиров 4-арил-5-циано-1-*R*-2,6-диоксо-пиперидин-3-карбоновой кислоты и их реакции с аминами // Тез докл третьей международной конференции по химии и биологической активности синтетических и природных гетероциклических соединений "Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов" IBS PRESS 2006 С 247-248
- 12 Кодесс М И, Ежикова М А, Степанян Ю Г, Силайчев П С, Щепин В В / Стереоконфигурация замещенных циклопропанов по данным ЯМР ^1H и ^{13}C // International symposium on advanced science in organic chemistry Sudak 2006 С-068
- 13 Силайчев П С, Степанян Ю Г, Русских Н Ю, Щепин В В / Синтез нитрила 1-*R*-4,6-диарил-5,5-диметил-6-окси-2-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты с помощью модифицированной реакции Реформатского // Тез докл «International symposium on advanced science in organic chemistry» Sudak 2006 С-150
- 14 Степанян Ю Г, Силайчев П С, Торн А А, Щепин В В, Кодесс М И / Реакции цинкорганических реагентов, образованных из 2,2-диброминдан-1-она и 2,2-дибром-3,4-дигидро-2*H*-нафталин-1-она и цинка с динитрилами 2-арилметиленамалоновой кислоты // Тез докл «International symposium on advanced science in organic chemistry» Sudak 2006 С-162
- 15 Степанян Ю Г, Силайчев П С, Щепин В В, Кодесс М И / Реакция цинкорганических реагентов, образованных из диалкиловых эфиров диброммалоновой кислоты и цинка, с динитрилами 2-арилметиленамалоновой и эфирами 3-арил-2-цианопропеновой кислот // Тез докл «International symposium on advanced science in organic chemistry» Sudak 2006 С-163
- 16 Степанян Ю Г, Силайчев П С, Щепин В В / Изучение взаимодействия цинк-енолятов, образованных из 1-арил-2,2-дибромалканонов и цинка, с динитрилами 2-(фенилвинил)метиленамалоновой кислоты // Тез докл IX научной школы-конференции по органической химии Москва 2006 С 338

Подписано в печать 12 04 2007 Формат 90×60/16

Усл печ л 1,0

Бумага ВХИ Набор компьютерный

Тираж 100 экз Заказ № 246к/2007

Отпечатано в типографии ИД “Пресстайм”

Адрес 614025, г Пермь, ул Героев Хасана, 105