

СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СПИРОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ РЕАКТИВОВ РЕФОРМАТСКОГО*

Н.Ф. Кириллов, *Пермский государственный национальный исследовательский университет*

Е.А. Никифорова, *Пермский государственный национальный исследовательский университет*

Д.В. Байбародских, *Пермский государственный национальный исследовательский университет*

Е.Ю. Зелина, *Пермский государственный национальный исследовательский университет*

Р.Р. Махмудов, *Пермский государственный национальный исследовательский университет*

Проведено исследование взаимодействия карбоциклических реактивов Реформатского с электрофильными субстратами с целью получения гетероциклических соединений со спироуглеродными атомами. В качестве электрофильных субстратов были использованы карбонильные и карбонилсодержащие соединения, α,β -непредельные карбонильные соединения и амиды, а также ангидриды двухосновных карбоновых кислот. Образование спирогетероциклических структур происходит за счет циклизации интермедиатов, полученных при присоединении реактивов Реформатского к электрофилам.

Ключевые слова: *реактив Реформатского, пиран-2-оны, пиперидин-2,6-дионы, пиран-2,4-дионы, фураноны, фурофурандионы, фуропирролдионы, хроменоны, хроменопиридинтрионы, азетидиноны.*

Реакция Реформатского позволяет получить сложные циклические и гетероциклические системы со спироуглеродным атомом, проявляющие биологическую активность, относительно простыми и доступными методами. В рамках исследования были получены разнообразные производные, содержащие циклоалкановые кольца, а также лактонные, лактамные циклы и другие гетероциклические фрагменты.

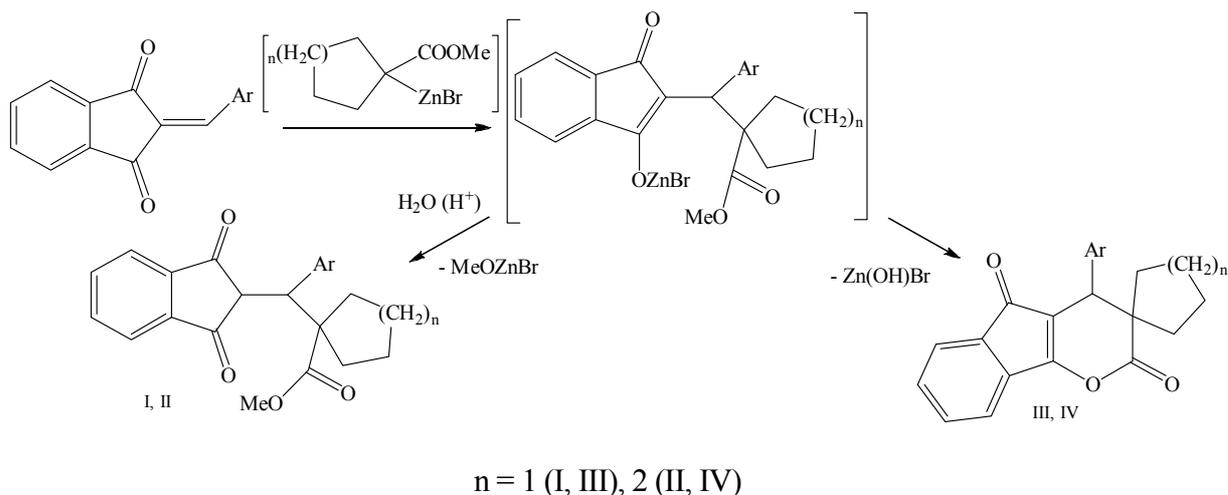
Целью проекта явился синтез потенциально биологически активных кислород- и азотсодержащих гетероциклических соединений, в том числе содержащих спироуглеродный атом, взаимодействием карбоциклических реактивов Реформатского с карбонильными соединениями и производными карбоновых кислот, содержащими сопряженную двойную углерод-углеродную связь, а также с производными дикарбоновых кислот.

Для целенаправленного формирования спироциклических структур были применены два подхода с использованием цинкорганических реагентов. Первый подход связан

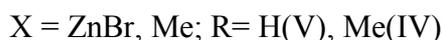
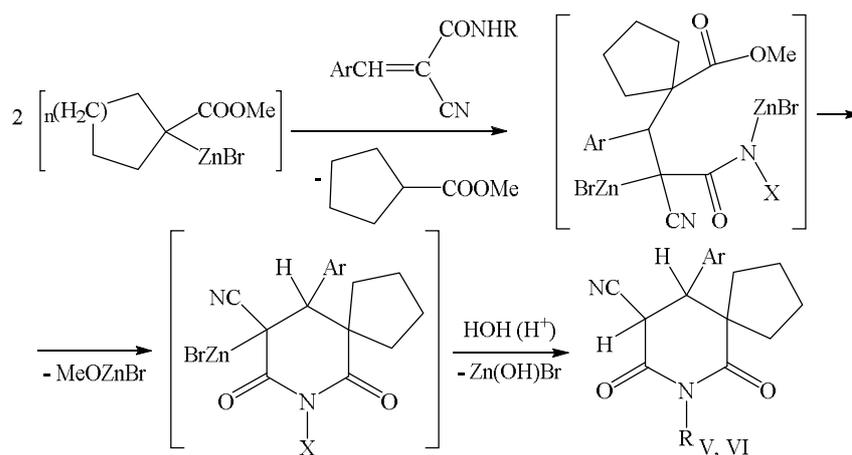
* Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13-03-96010).

с использованием в синтезе цинкорганических реагентов, которые имеют электрофильные центры, например, атомы углерода алкоксикарбонильных групп, способные взаимодействовать с вновь образующимися нуклеофильными центрами в интермедиатах реакции, что приводило к их циклизации. Второй подход заключался в получении спироциклических соединений за счет региоселективного присоединения цинкорганических реагентов, полученных из эфиров бромциклоалканкарбоновых кислот, к активированной двойной связи с последующей циклизацией промежуточных соединений.

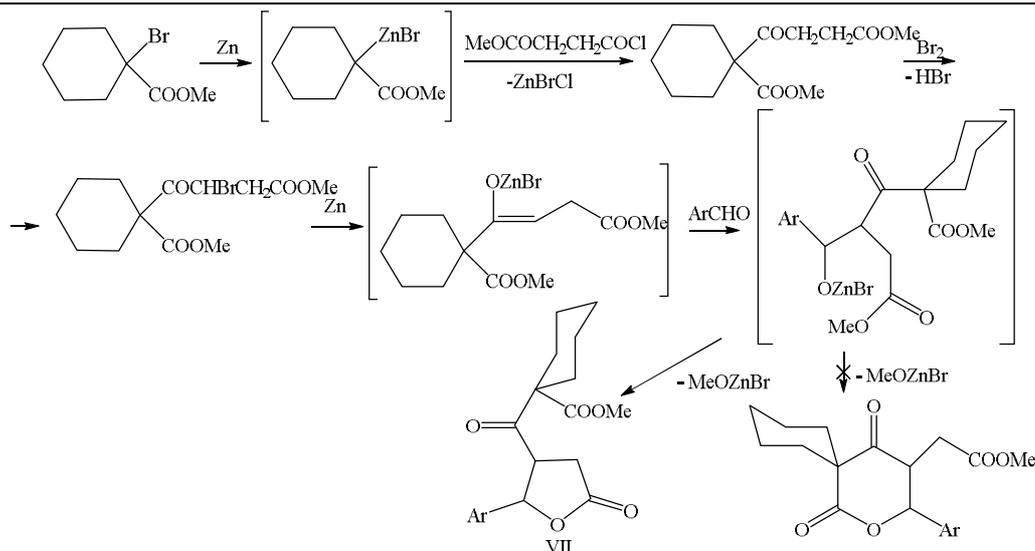
Разработаны удобные методы синтеза метил 1-[(арил)(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил]циклопентан (или циклогексан)карбоксилатов (I, II), 4-арил-2H-спиро(индено[1,2-*b*]пиран-3,1'-циклопентан (или циклогексан))-2,5(4H)-дионов (III, IV):



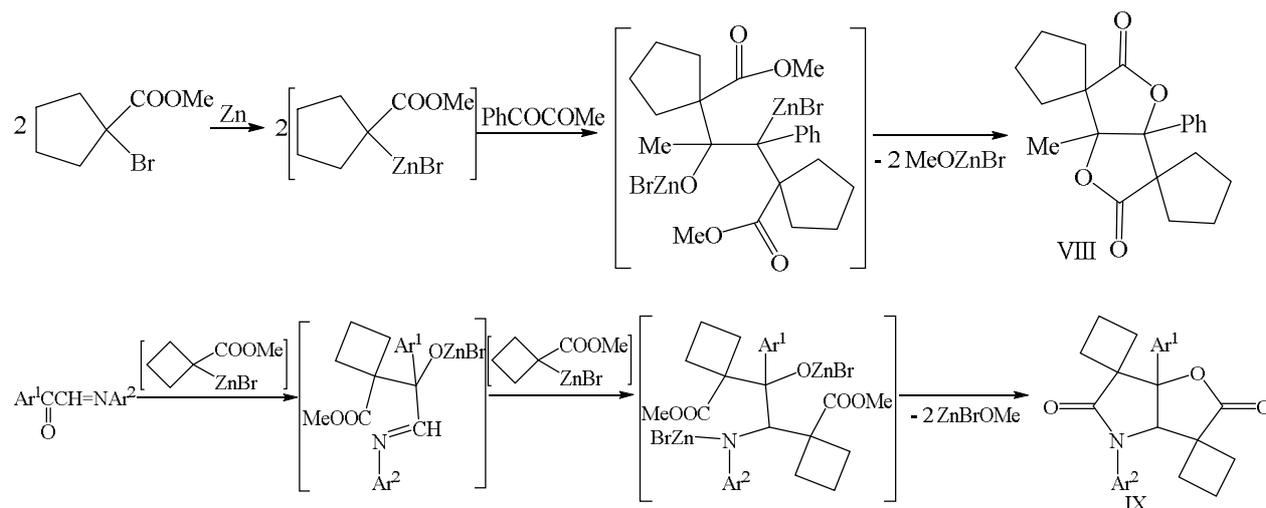
В результате взаимодействия 1-бромциклопентанкарбоксилата с цинком и амидами и метиламидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот были получены, соответственно, 10-арил-6,8-диоксо-7-азаспиро[4.5]декан-9-карбонитрилы (V), 10-арил-7-метил-6,8-диоксо-7-азаспиро[4.5]декан-9-карбонитрилы (VI).



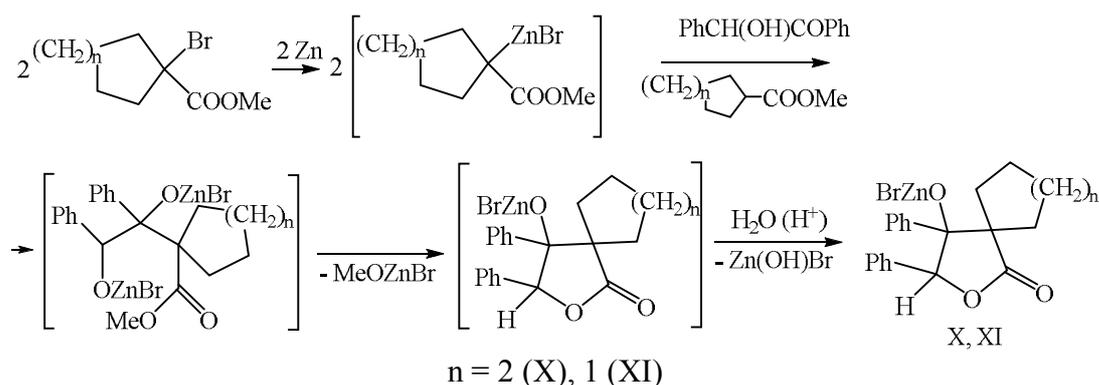
На основе производных янтарной кислоты были получены метил 1-(2-арил-5-оксо-тетрагидрофуран-3-карбонил)циклогексанкарбоксилаты (VII).



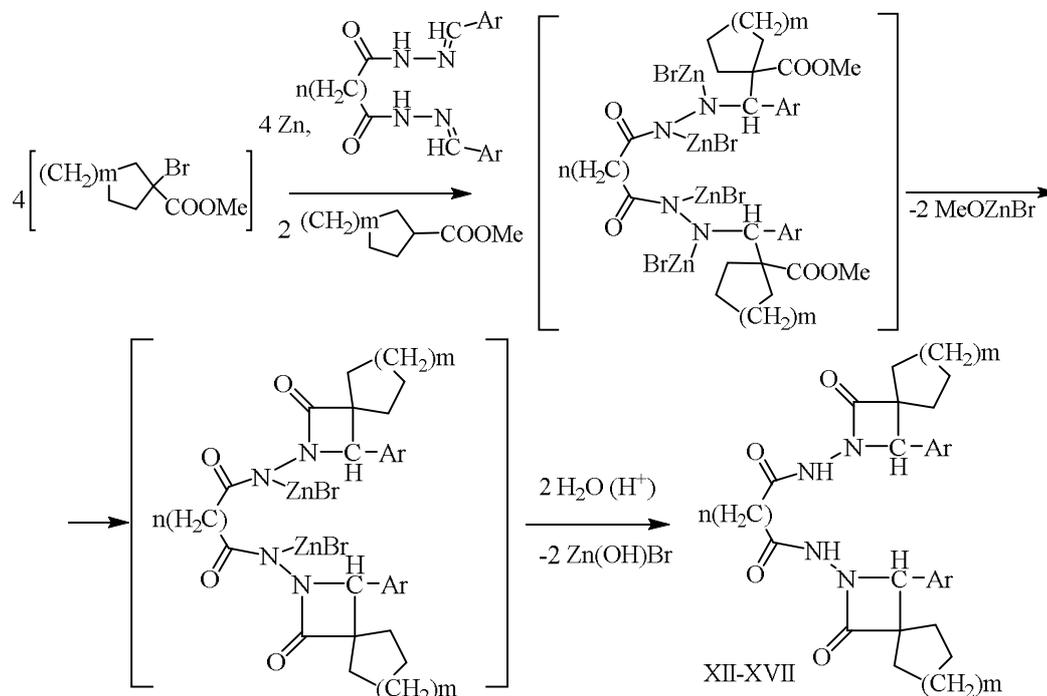
Взаимодействием карбоциклических реактивов Реформатского с дикарбонильными соединениями и их азотсодержащими аналогами были получены 3,3:6,6-дибутано-3а-метил-6а-фенилтетрагидрофуоро[3,2-*b*]фуран-2,5-дион (VIII) и 4-арил-3,3,6,6-бис(триметилен)-6а-арилтетрагидро-2*H*-фуоро[3,2-*b*]пиррол-2,5(3*H*)-дионы (IX).



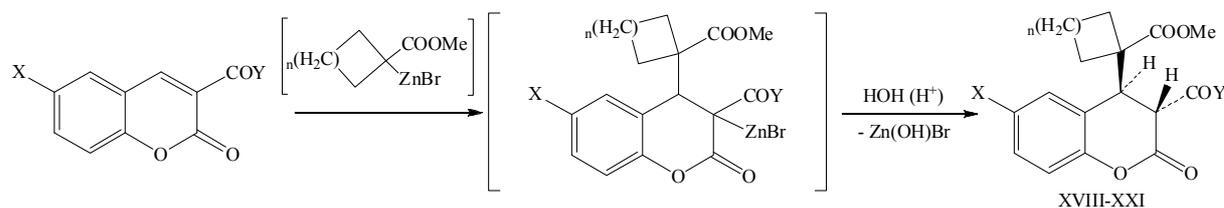
Взаимодействие метил 1-бромциклоалканкарбоксилатов с цинком и 2-гидрокси-1,2-дифенилэтаном привело к образованию 4-гидрокси-3,4-дифенил-2-оксапиро[4.5]декан-1-она (X) и 4-гидрокси-3,4-дифенил-2-оксапиро[4.4]нонан-1-она (XI).



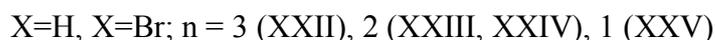
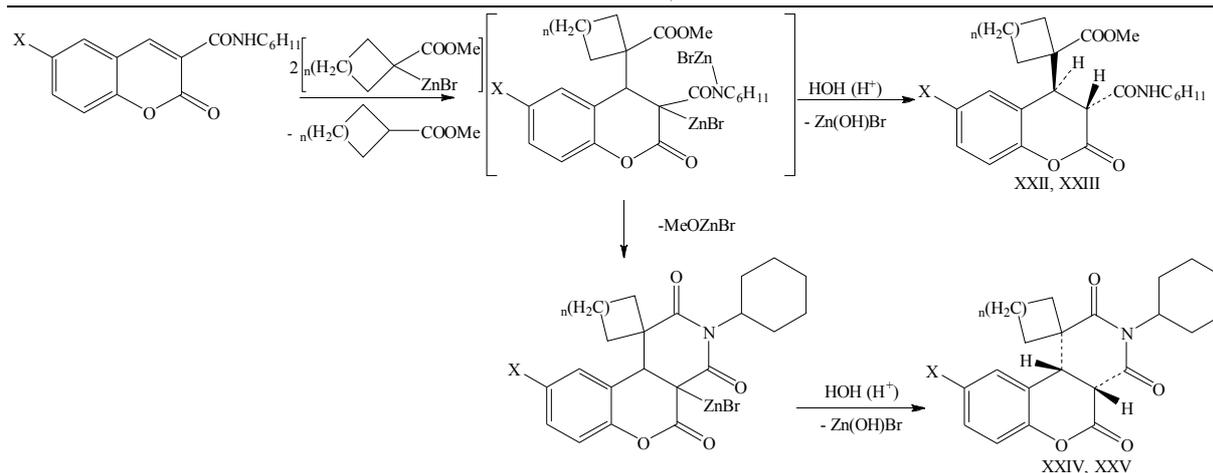
В результате взаимодействия метил 1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка с бис(арилметиленидгидрамидами) двухосновных карбоновых кислот выделены диамиды этих кислот, содержащие при обоих атомах азота спироазетидиновые заместители (XII–XVII):



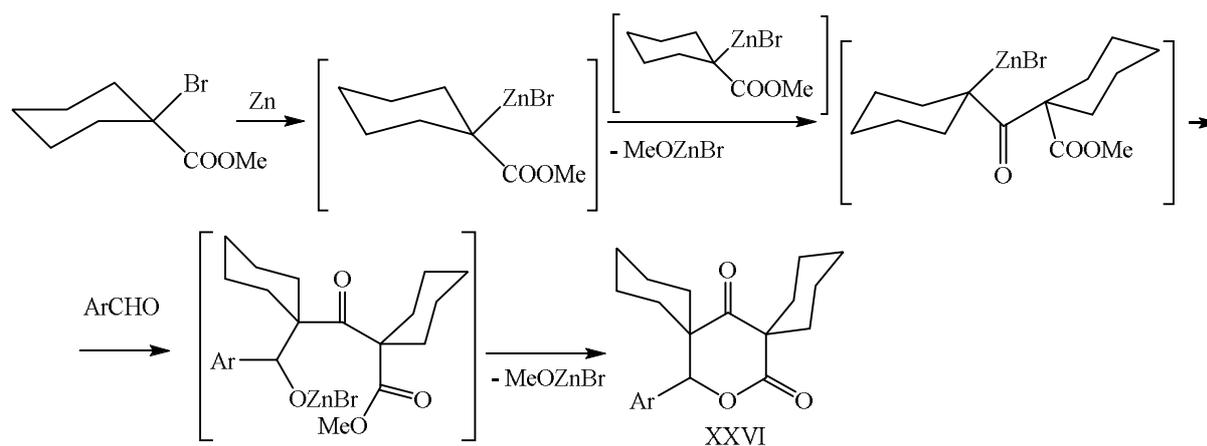
Взаимодействием метил 1-бромциклоалканкарбоксилатов с цинком и эфирами и вторичными амидами 2-оксохромен-3-карбоновых кислот получены метиловые и этиловые эфиры 4-(1-(метоксикарбонил)циклоалкил)-2-оксохромен-3-карбоновых кислот (XVIII, XIX) и метиловые эфиры 1-[2-оксо-3-(пиперидин-1-карбонил (или морфолин-4-карбонил))-2-оксохромен-4-ил]циклоалканкарбоновых кислот (XX, XXI).



Присоединение реактивов Реформатского, полученных из 1-бромциклоалканкарбоксилатов и цинка, к двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента циклогексиламидов 2-оксохромен-3-карбоновых кислот позволило получить, в зависимости от условий реакции и природы реагента, метиловые эфиры 1-[2-оксо-3-(циклогексилкарбамоил)хромен-4-ил]циклоалканкарбоновых кислот (XXII) и 3-циклогексилспиро(хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклоалкан)-2,4,5(3*H*,4*aH*,10*bH*)-трионы (XXIII).



Изучение двухстадийного взаимодействия реактива Реформатского, полученного из метил 1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка, с ароматическими альдегидами позволило получить вместо нормальных продуктов, образующихся при одностадийной реакции, β -оксиэфиров, замещенные диспиротетрагидропиран-2,4-дионы, а именно 16-арил-15-оксадиспиро[5.1.5.3]гексадекан-7,14-дионы (XVI).



Строение вновь полученных соединений было подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии, а некоторых соединений – рентгеноструктурным анализом. Изучение аналгетической активности показало, что большинство синтезированных соединений проявляет эту активность на уровне эталона – аналгина, а некоторые соединения превосходят его.

Синтезированные соединения содержат в своем составе циклические и гетероциклические фрагменты, которые являются основой различных растительных и лекарственных структур. Поэтому получение новых типов таких соединений представляет интерес с точки зрения поиска у них различных полезных свойств, в частности, биологической активности, и создания на их основе новых медицинских препаратов.

Библиографический список

1. Kirillov N.F., Slepukhin P.A., Nikiforova E.A., Vasyanin A.N., Shurov S.N., Kashkin P.M. Reaction of 1-(2-bromo-4-methoxy-1,4-dioxobutyl)-cyclohexanecarboxylate with zinc and aromatic aldehydes // Mendeleev Communications. – 2014. – Vol. 24. – № 3. – P. 178–179.
2. Кириллов Н.Ф., Зелина Е.Ю., Никифорова Е.А. Взаимодействие метил 1-бромциклогексанкарбоксилата с цинком и бис(N-арилметилиденгидразидами) алифатических дикарбоновых кислот // Третья Всерос. науч. конф. (с междунар. участием) «Успехи синтеза и комплексообразования». – М.: РУДН, 2014. – С. 187.
3. Комарова Д.С., Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А. Взаимодействие метил 1-бромциклогексанкарбоксилата с цинком и ароматическими альдегидами // Там же. – С. 192.
4. Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф., Байбародских Д.В. Взаимодействие карбоциклических реактивов Реформатского с циклогексиламидами 2-оксохромен-3-карбоновых кислот // Там же. – С. 244.
5. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А. Взаимодействие метил 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоксилатов с цинком и 2-арилметилениндан-1,3-диоами // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – Вып. 6. – С. 804–807.
6. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Шуров С.Н. Взаимодействие метил 1-бромциклопентанкарбоксилата с цинком и амидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот // Там же. – С. 846–849.
7. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А. Последовательное взаимодействие метил (1-бромциклогекс-1-ил)формиата с цинком и нитробензальдегидами // Там же. – С. 923–924.
8. Kirillov N.F., Melekhin V.S., Shurov S.N., Slepukhin P.A., Vasyanin A.N., Nikiforova E.A. Synthesis and structure of 4-aryl-6a-aryl-3,3:6,6-dipropanotetrahydro-2H-furo[3,2-b]pyrrole-2,5(3H)-diones // Mendeleev Communications. – 2014. – Vol. 24. – № 5. – P. 283–285.
9. Кириллов Н.Ф., Слепухин П.А., Никифорова Е.А., Васянин А.Н., Шуров С.Н. Взаимодействие метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот с цинком и бензоином // Изв. АН. Сер. химическая. – 2014. – № 6. – С. 1438–1440.
10. Кириллов Н.Ф., Слепухин П.А., Никифорова Е.А. Строение 3,3:6,6-дибутано-3a-метил-6a-фенилтетрагидрофуоро[3,2-b]фуран-2,5-диоана // Журн. структ. химии. – 2015. – Т. 56. – № 1. – С. 193–194.
11. Кириллов Н.Ф., Махмудов Р.Р., Никифорова Е.А., Марданова Л.Г. Синтез и антиноцицептивная активность производных 4-(1-метоксикарбонилциклогексил)- и 6-бром-4-(1-метоксикарбонилциклогексил)-2-оксохроман-3-карбоновых кислот // ХФЖ. – 2015. – Т. 49. – № 8. – С. 13–15.
12. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Байбародских Д.В. Взаимодействие метил 1-бромциклоалканкарбоксилатов с цинком и циклогексиламидами 2-оксохромен- и 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот // Журн. орг. химии. – 2015. – Т. 51. – Вып. 4. – С. 535–538.
13. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Васянин А.Н., Дмитриев М.В. Синтез 16-арил-15-оксадиспиро[5.1.5.3]гексадекан-7,14-дионов реакцией Реформатского // Там же. – С. 530–534.
14. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В. Строение этил Е-6-бром-4[1-(метоксикарбонил)циклобутил]-2-оксохроман-3-карбоксилата // Журн. структ. химии. – 2015. – Т. 56. – № 7. – С. 1474–1476.
15. Кашкин П.М. Синтез монометиловых эфиров оксодикарбоновых кислот реакцией Реформатского // Сб. статей студ. конф. «Вектор науки». – Пермь, 2014. – С. 102–103.
16. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Махмудов Р.Р., Марданова Л.Г. Способ получения 1-[3-(циклогексилкарбомоил)-2-оксохроман-4-ил]циклопентанкарбоксилата, проявляющего анальгетическую активность // Патент РФ № 2549357. Оpubл. 27.04.2015 г. Бюл. № 12.
17. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Махмудов Р.Р., Марданова Л.Г. Способ получения метил 1-[(1,3-диоксо,2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)(4-метилфенил)метил]циклогексанкарбоксилата, проявляющего анальгетическую активность // Патент РФ № 2549566. Оpubл. 27.04.2015 г. Бюл. № 12.

SYNTHESIS OF POTENTIALLY BIOLOGICALLY ACTIVE SPYROHETEROCYCLIC COMPOUNDS VIA CARBOCYCLIC REFORMATSKY REAGENTS

N.F. Kirillov, D.V. Baybarodskikh, E.Yu. Zelina, R.R. Machmudov, E.A. Nikiforova

Perm State National Research University

Synthesis of spiroheterocyclic products via the interaction of carbocyclic Reformatsky reagents with electrophilic substrates, such as carbonyl and carbonyl-containing compounds, α,β -unsaturated carbonyl compounds and amides, as well as anhydrides of dicarboxylic acids was studied during the research. Spiroheterocyclic structures are formed via cyclisation of intermediates, produced by addition of Reformatsky reagents to electrophiles.

Keywords: Reformatsky reagent, pyran-2-ones, piperidine-2,6-diones, pyran-2,4-diones, furanones, furofurandiones, furopirroldiones, chromenones, chromenopyridintriones, azetidinones.

Сведения об авторах

Кириллов Николай Федорович, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии, Пермский государственный национальный исследовательский университет (ПГНИУ), 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15; e-mail: kirillov@psu.ru

Байбародских Даниил Владимирович, инженер, ПГНИУ; e-mail: Daniil.Bay@gmail.com

Зелина Елена Юрьевна, инженер, ПГНИУ; e-mail: zelina.e@psu.ru

Махмудов Рамиз Рагибович, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности, ПГНИУ; e-mail: bav@psu.ru

Никифорова Елена Александровна, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры органической химии, ПГНИУ; e-mail: vikro@ya.ru

Материал поступил в редакцию 21.10.2016 г.