

546.47+547.466.33-318+547.625

DOI: 10.17072/2223-1838-2018-3-272-277

Е.А. Никифорова, Д.В. Байбародских, Л.С. Говорухин, Т.В. Шаврина, Н.Ф. Кириллов
Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛ 2-БРОМ-2-МЕТИЛПРОПАНОАТА С ЦИНКОМ
И N,N'-БИС(АРИЛМЕТИЛИДЕН)БЕНЗИДИНАМИ**

Показано, что реактив Реформатского, полученный из метилового эфира α -бромизомасляной кислоты и цинка, присоединяется к двойным углерод–азотным связям оснований Шиффа на основе бензидина и ароматических альдегидов с образованием в результате внутримолекулярной циклизации в ходе реакции соответствующих бис(азетидинонов).

Ключевые слова: реакция Реформатского; азетидин-2-оны; β -лактамы; бензидин; метил 2-бром-2-метилпропаноат

E.A.Nikiforova, D.V. Baybarodskikh, L.S. Govorushkin, T.V. Shavrina, N.F.Kirillov
Perm State University, Perm, Russia

**INTERACTION OF METHYL 2-BROMO-2-METHYLPROPANOATE WITH ZINC
AND N,N'-BIS(ARYLMETHYLIDENE)BENZIDINES**

Reformatsky Reagent, generated from methyl 2-bromo-2-methylpropanoate and zinc, adds to double carbon – nitrogen bonds of the Schiff bases based on benzidine and aromatic aldehydes with the formation as a result of intramolecular cyclization during the reaction corresponding bis(azetidinones).

Keywords: Reformatsky reaction; azetidin-2-ones; β -lactams; benzidine, methyl 2-bromo-2-methylpropanoate

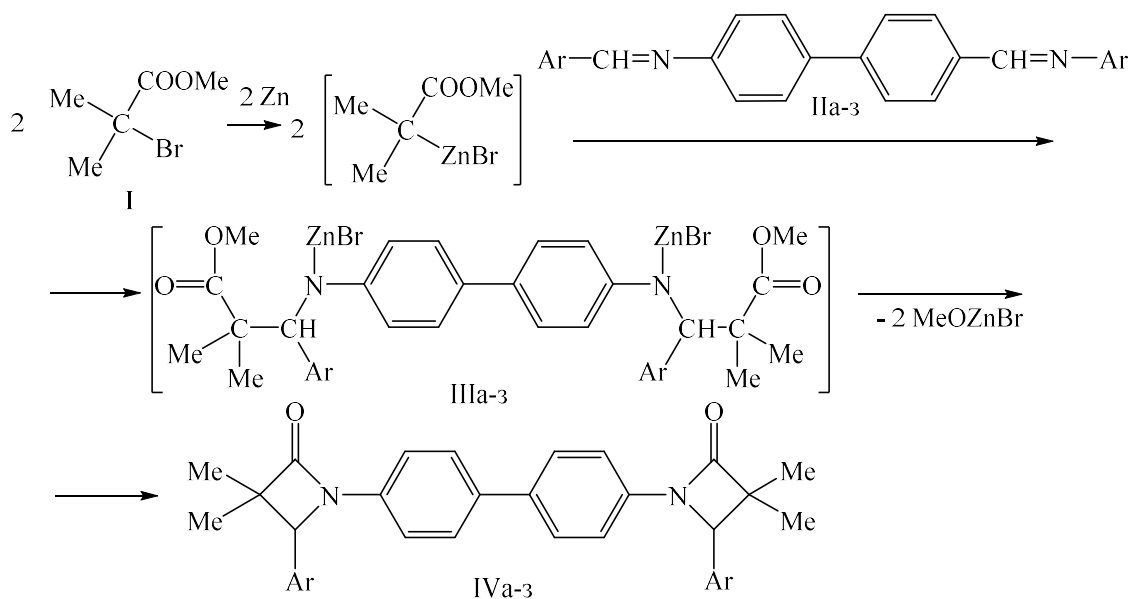
© Никифорова Е.А., Байбародских Д.В., Говорухин Л.С., Шаврина Т.В., Кириллов Н.Ф., 2018

Известно, что реактивы Реформатского присоединяются к двойной углерод–азотной связи оснований Шиффа с последующей циклизацией с образованием азетидинонов [1, 2]. Азетидин-2-оновый фрагмент входит в состав природных и синтезированных соединений, которые обладают разнообразной биологической активностью [3]. Соединения с двумя азетидиноновыми циклами также обладают биологической активностью [4, 5]. С целью получения новых биологически активных соединений нами было изучено взаимодействие метилового эфира 2-бром-2-метилпропановой кислоты (I) с цинком и N,N'-бис(арилметилен)бензидинами (IIa-з). Как показали наши исследования, реактив Реформатского, полученный из бромэфира (I), присоединяется к двойным углерод-азотным связям бис-азометинов (IIa-з) с образованием промежуточных соединений (IIIa-з). Последние в условиях реакции циклизуются с выделением бромцинкметилата, что приводит

к образованию 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(4-арил-3,3-диметилазетидин-2-онов) (IVa-з).

Состав и строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектроскопии. В ИК- спектрах соединений (VI) присутствуют полосы поглощения карбонильных групп β -лактамов в области 1763–1732 cm^{-1} . В ЯМР ^1H - спектрах сигналы метиновых протонов азетидиноновых циклов зафиксированы в области 4.73–5.16 м.д. В ЯМР ^{13}C - спектрах сигналы C^3 и C^4 азетидиноновых циклов находятся в областях 55.69–56.32 м.д. и 63.54–66.89 м.д. соответственно, а сигналы углеродов карбонильных групп – в области 171.10–172.02 м.д.

Синтезированные соединения представляют собой окрашенные кристаллические вещества, плавящиеся с разложением при 250–293°C.



II-IV: Ar = Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б), 3-BrC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 2,4-Cl₂C₆H₃ (д), 4-MeOC₆H₄ (е), 4-Me₂NC₆H₄ (ж), 3,4-(OCH₂O)C₆H₃ (з)

Экспериментальная часть

ИК- спектры соединений (IV) были сняты на ИК-Фурье спектрофотометре Spectrum Two фирмы PerkinElmer в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота – 400 (^1H) и 100 (^{13}C) МГц] в CDCl_3 , внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube. Температуру плавления измеряли на приборе MP-70 фирмы Mettler Toledo.

Общая методика синтеза. Смесь 2 г измельченного в мелкую стружку цинка, каталитического количества сулемы, 30 мл безводного толуола, 2 мл ГМФТА, 12 ммоль метилового эфира 2-бром-2-метилпропановой кислоты и 5 ммоль N,N'-бис(арилметилен)-бензидина кипятили 4 ч, охлаждали, гидролизовали 5 %-ной уксусной кислотой; выделившийся продукт отфильтровывали, органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали этилацетатом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворители отгоняли и продукт перекристаллизовывали из *n*-ксилола.

1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3,3-диметил-4-фенил-азетидин-2-он) (IVa). Выход: 2,10 г (84%), т.пл. 250-253°C. Спектр ИК, ν , cm^{-1} : 1732 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,87 с (6H, 2 Me), 1,55 с (6H, 2 Me), 4,83 с (2H, CH), 7,21-7,39 м (10H, 2 Ph), 7,36 д, 7,43 д (8H, бифенил, J 8,8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18,09 (Me); 23,01 (Me); 55,78 (C^3); 66,87 (C^4); 117,82, 126,76, 127,44, 128,24, 128,87, 135,72, 136,04, 137,18 (C^{Ar}); 171,53 (CO). Найдено, %:

C 81,78; H 6,35; N 5,79. $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$.
Вычислено, %: C 81,57; H 6,44; N 5,60.

1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[3,3-диметил-4-(4-метилфенил)-азетидин-2-он] (IVб). Выход: 1,82 г (69%), т.пл. 271-273°C. Спектр ИК, ν , cm^{-1} : 1743 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,87 с (6H, 2 Me), 1,52 с (6H, 2 Me), 2,35 с (6H, 2 Me), 4,78 с (2H, CH), 7,10 д, 7,17 д [8H, 2 (4-MeC $_6$ H $_4$), J 8,0 Гц], 7,35 д, 7,42 д (8H, бифенил, J 8,8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18,11 (Me); 21,27 (Me); 23,00 (Me); 55,69 (C^3); 66,81 (C^4); 117,84, 126,74, 127,41, 129,58, 132,66, 136,00, 137,25, 138,02 (C^{Ar}); 171,66 (CO). Найдено, %: C 81,88; H 6,70; N 5,48. $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 81,79; H 6,86; N 5,30.

1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[4-(3-бромфенил)-3,3-диметил-азетидин-2-он] (IVв). Выход: 1,51 г (46%), т.пл. 250-252°C. Спектр ИК, ν , cm^{-1} : 1742 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,90 с (6H, 2 Me), 1,54 с (6H, 2 Me), 4,77 с (2H, CH), 7,16 т (J 8,4 Гц), 7,26 дд (J 8,4 Гц, 2,0 Гц), 7,40 т (J 2,0 Гц), 7,47 дд (J 8,4 Гц, 2,0 Гц), [4 H, 2 (3-BrC $_6$ H $_3$)], 7,34 дд (J 8,8 Гц, 2,4 Гц), 7,45 дд (J 8,8 Гц, 2,4 Гц) (8H, бифенил). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18,13 (Me), 22,95 (Me); 56,05 (C^3); 66,14 (C^4); 117,71, 123,15, 125,30, 127,55, 128,33, 129,80, 130,50, 131,50, 136,91, 138,29 (C^{Ar}); 171,10 (CO). Найдено, %: C 61,90; H 4,67; Br 24,38; N 4,21. $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 62,02; H 4,59; Br 24,27; N 4,25.

1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[3,3-диметил-4-(4-хлорфенил)-азетидин-2-он] (IVг). Выход: 2,53 г (89%), т.пл. 290-293°C. Спектр ИК, ν , cm^{-1} : 1738 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,87 с (6H, 2 Me), 1,53 с (6H, 2 Me),

4,79 с (2H, CH), 7,16 д, 7,32 д [8H, 2 (4-ClC₆H₄), J 8,4 Гц], 7,35 д, 7,43 д (8H, бифенил, J 8,4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18,15 (Me); 22,97 (Me); 55,93 (C³); 66,25 (C⁴); 117,77, 127,55, 128,13, 129,21, 134,32, 136,17, 136,97, 138,00 (C^{Ar}); 171,24 (CO). Найдено, %: С 71,93; Н 5,44; Cl 12,29; N 5,03. C₃₄H₃₀Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: С 71,70; Н 5,31; Cl 12,45; N 4,92.

1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[3,3-диметил-4-(2,4-дихлорфенил)-азетидин-2-он] (IVд). Выход: 1,40 г (44%), т.пл. 272-273°C. Спектр ИК, ν, см⁻¹: 1763 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0,91 с (6H, 2 Me), 1,65 с (6H, 2 Me), 5,16 с (2H, CH), 7,08 д (J 8,4 Гц), 7,32 дд (J 8,4 Гц, J 2,0 Гц), 7,49 д (J 2,0 Гц) [8H, 2 (2,4-Cl₂C₆H₃)], 7,33 д, 7,45 д (8H, бифенил, J 8,8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17,54 (Me); 22,94 (Me); 56,32 (C³); 63,54 (C⁴); 117,71, 127,66, 128,97, 129,95, 132,62, 133,81, 134,55, 136,28, 136,30, 136,91 (C^{Ar}); 171,28 (CO). Найдено, %: С 64,11; Н 4,48; Cl 22,09; N 4,55. C₃₄H₂₈Cl₄N₂O₂. Вычислено, %: С 63,97; Н 4,42; Cl 22,21; N 4,39.

1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[3,3-диметил-4-(4-метоксифенил)-азетидин-2-он] (IVе). Выход: 1,60 г (57%), т.пл. 251-253°C. Спектр ИК, ν, см⁻¹: 1738 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0,88 с (6H, 2 Me), 1,52 с (6H, 2 Me), 3,80 с (6H, 2 MeO), 4,77 с (2H, CH), 6,89 д, 7,14 д [8H, 2 (4-MeOC₆H₄), J 8,8 Гц], 7,35 д, 7,42 д (8H, бифенил, J 8,8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18,11 (Me); 22,96 (Me); 55,41 (C³); 55,75 (MeO); 66,59 (C⁴); 114,39, 117,87, 127,43, 128,00, 129,19, 136,02, 137,23, 159,70 (C^{Ar}); 171,71 (CO). Найдено, %: С 80,98; Н 6,35; N

5,13. C₃₆H₃₆N₂O₄. Вычислено, %: С 81,12; Н 6,47; N 5,00.

1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[3,3-диметил-4-(4-диметиламинофенил)-азетидин-2-он] (IVж). Выход: 2,52 г (86%), т.пл. 267-269°C. Спектр ИК, ν, см⁻¹: 1739 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0,94 с (6H, 2 Me), 1,53 с (6H, 2 Me), 4,74 с (2H, CH), 5,98 д, 5,99 д (4H, J = 1,6 Гц, OCH₂O), 6,71 д (J 2,0 Гц), 6,72 дд (J 8,0 Гц, 2,0 Гц), 6,82 д (J 8,0 Гц) [6H, 2 (3,4-(OCH₂O)C₆H₃)], 7,38 д, 7,46 д (8H, бифенил, J 8,8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18,11 (Me); 22,95 (Me); 40,51 (Me₂N); 55,71 (C³); 66,89 (C⁴); 112,52, 117,90, 122,86, 127,33, 127,76, 135,88, 137,38, 150,45 (C^{Ar}); 172,02 (CO). Найдено, %: С 77,58; Н 7,34; N 9,69. C₃₈H₄₂N₄O₂. Вычислено, %: С 77,78; Н 7,21; N 9,55.

1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[3,3-диметил-4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-азетидин-2-он] (IVз). Выход: 1,88 г (64%), т.пл. 255-257°C. Спектр ИК, ν, см⁻¹: 1738 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0,87 с (6H, 2 Me), 1,50 с (6H, 2 Me), 2,95 с (12H, 2 Me₂N), 4,73 с (2H, CH), 6,70 д, 7,08 д [8H, 2 (4-Me₂NC₆H₄), J 8,8 Гц], 7,38 д, 7,41 д (8H, бифенил, J 8,8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17,98 (Me); 22,98 (Me); 55,90 (C³); 66,78 (C⁴); 101,42 (OCH₂O), 107,11, 108,71, 117,83, 120,29, 127,49, 129,60, 136,11, 137,14, 147,74, 148,35 (C^{Ar}); 171,56 (CO). Найдено, %: С 73,57; Н 5,37; N 4,70. C₃₆H₃₂N₂O₆. Вычислено, %: С 73,45; Н 5,48; N 4,76.

Список литературы

1. David E., Couve-Bonnaire S., Jubault P., Pannecoucke X. Ethyl dibromofluoroacetate: a versatile reagent for the synthesis offluorinated molecules // *Tetrahedron*. 2013. Vol. 69. P. 11039–11055.
2. Tarui A., Nishimura H., Ikebata T., et al. Ligand-Promoted Asymmetric Imino-Reformatsky Reaction of Ethyl Dibromofluoroacetate // *Organic Letters*. 2014. Vol. 16. P. 2080–2083.
3. *Natural Lactones and Lactams. Synthesis, Occurrence and Biological Activity* / ed. by Tomasz Janecki. 2014. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany.
4. Wadher S.J., Puranik M.P., Karande N.A., Yeole P.G. Synthesis and biological evaluation of Schiff base of dapsone and their derivative as antimicrobial agents // *International Journal of PharmTech Research*. 2009. Vol. 1. Is. 1. P. 22–33.
5. Jarrahpour A., Ebrahimi E., De Clercq E., et al. Synthesis of mono-, bis-spiro- and dispiro- β -lactams and evaluation of their antimalarial activities // *Tetrahedron*. 2011. Vol. 67. P. 8699–8704.

References

1. David E., Couve-Bonnaire S., Jubault P., Pannecoucke X. (2013), "Ethyl dibromofluoroacetate: a versatile reagent for the synthesis offluorinated molecules", *Tetrahedron*. Vol. 69, pp. 11039–11055.
2. Tarui A., Nishimura H., Ikebata T., Tahira A., Sato K., Omote M., Minami H., Miwa Y., Ando A. (2014), "Ligand-Promoted Asymmetric Imino-Reformatsky Reaction of Ethyl Dibromofluoroacetate", *Organic Letters*. Vol. 16, pp. 2080–2083.
3. *Natural Lactones and Lactams. Synthesis, Occurrence and Biological Activity* / Ed. by Tomasz Janecki, (2014), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany.
4. Wadher S.J., Puranik M.P., Karande N.A., Yeole P.G. (2009), "Synthesis and biological evaluation of Schiff base of dapsone and their derivative as antimicrobial agents", *International Journal of PharmTech Research*. Vol. 1, is. 1, pp. 22–33.
5. Jarrahpour A., Ebrahimi E., De Clercq E., Sinou V., Latour C., Bouktab L. D., Brunel J. M. (2011), "Synthesis of mono-, bis-spiro- and dispiro- β -lactams and evaluation of their antimalarial activities", *Tetrahedron*. Vol. 67, pp. 8699–8704.

Об авторах

Никифорова Елена Александровна
кандидат химических наук,
старший преподаватель кафедры органической
химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Байбародских Даниил Владимирович,
ассистент кафедры неорганической химии,
химической технологии и техносферной
безопасности ФГБОУ ВО «Пермский
государственный национальный
исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Говорушкин Лев Сергеевич,
студент, кафедры органической химии ФГБОУ
ВО «Пермский государственный национальный
исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Шаврина Татьяна Владимировна
старший преподаватель кафедры органической
химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Кириллов Николай Федорович
кандидат химических наук, доцент кафедры
органической химии ФГБОУ ВО «Пермский
государственный национальный
исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
kirillov@psu.ru

About the authors

Nikiforova Elena Alexandrovna
candidate of chemistry, Senior Lecturer,
Department of organic chemistry
Perm State University. 15, Bukireva st.,
Perm, Russia, 614990.

Baibarodskikh Daniil Vladimirovich
Assistant of Inorganic Chemistry, Chemical
Technology and Technosphere Safety Dept.
Perm State University. 15, Bukireva st.,
Perm, Russia, 614990.

Govorushkin Lev Sergeevich,
Student,
Department of organic chemistry
Perm State University. 15, Bukireva st.,
Perm, Russia, 614990.

Shavrina Tat'yana Vladimirovna,
Senior Lecturer,
Department of organic chemistry
Perm State University. 15, Bukireva st.,
Perm, Russia, 614990.

Kirillov Nikolay Fedorovich
candidate of chemistry, associate professor of the
Department of organic chemistry
Perm State University. 15, Bukireva st.,
Perm, Russia, 614990.
kirillov@psu.ru

Информация для цитирования

Никифорова Е.Н., Байбародских Д.В., Говорушкин Л.С., и др. Взаимодействие метил 2-бром-2-метилпропаноата с цинком и N,N'-бис(арилметилен)бензидами // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2018. Т. 8, вып. 3. С. 272–277. DOI: 10.17072/2223-1838-2018-3-272-277.

Nikiforova E.N., Baibarodskikh D.V., Govorushkin L.S., i dr. Vzaimodejstvie metil 2-brom-2-metilpropanoata s tsinkom i N,N'-bis(arilmetiliden)benzidinami [Interaction of methyl 2-bromo-2-methylpropanoate with zinc and N,N'-bis(arylmethylidene)benzidines] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2018. Vol. 8. Issue 3. P. 272–277 (in Russ.). DOI:10.17072/2223-1838-2018-3-272-277.