

546.47+547.466.33-318+547.625

DOI: 10.17072/2223-1838-2018-4-444-450

Е.А. Никифорова, Д. В. Байбародских, Т.В. Шаврина, Н.Ф. Кириллов

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛ 1-БРОМЦИКЛОГЕКСАНКАРБОКСИЛАТА
И 2-БРОМ-2-МЕТИЛПРОПАНОАТА С ЦИНКОМ
И N,N'-(3,3'-ДИМЕТИЛ-[1,1'-БИФЕНИЛ]-4,4'-ДИИЛ)БИС(1-АРИЛМЕТАНИМИНАМИ)**

Реактивы Реформатского, полученные из метиловых эфиров α -бромизомазляной или 1-бромциклогексанкарбоновой кислот и цинка, присоединяются к двойным углерод-азотным связям оснований Шиффа на основе толидина и ароматических альдегидов с образованием в результате внутримолекулярной циклизации в ходе реакции соответствующих бис(азетидинонов) или бис(спироазетидинонов).

Ключевые слова: реакция Реформатского; спирогетероциклы; азетидин-2-оны; β -лактамы; толидин; метил 2-бром-2-метилпропаноат; метил 1-бромциклогексанкарбоксилат

E.A.Nikiforova, D.V. Baibarodskikh, T.V. Shavrina, N.F.Kirillov

Perm State University, Perm, Russia

**INTERACTION OF METHYL 1-BROMOCYCLOHEXANECARBOXYLATE
AND 2-BROMO-2-METHYLPROPANOATE WITH ZINC
AND N,N'-(3,3'-DIMETHYL-[1,1'-BIPHENYL]-4,4'-DIYL)BIS(1-ARYLMETHANIMINES)**

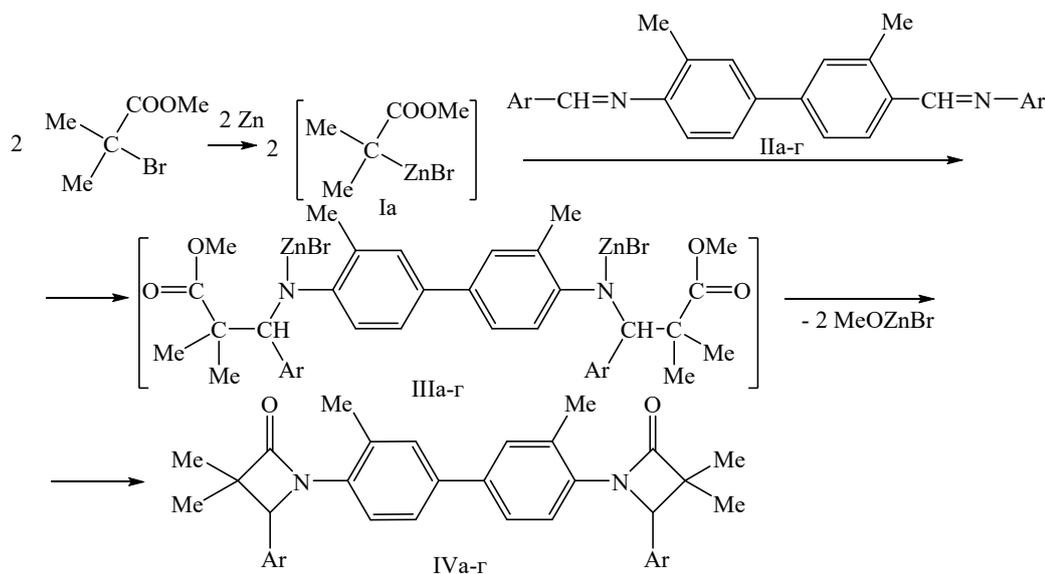
Reformatsky reagents, generated from methyl 2-bromo-2-methylpropanoate or 1-bromocyclohexanecarboxylate and zinc, adds to double carbon – nitrogen bonds of the Schiff bases based on tolidine and aromatic aldehydes with the formation as a result of intramolecular cyclization during the reaction corresponding bis(azetidinones) or bis(spiroazetidinones).

Keywords: Reformatsky reaction; spiroheterocycles; azetidin-2-ones; β -lactams; tolidine, methyl 2-bromo-2-methylpropanoate; methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate

Как установлено исследователями реактивы Реформатского присоединяются к двойной углерод–азотной связи оснований Шиффа с последующей циклизацией с образованием азетидинонов [1, 2], причем в случае карбоциклических реактивов Реформатского образуются спироазетидиноны [3, 4]. При взаимодействии азометинов на основе бензидина с реактивами Реформатского образуются соответствующие бисазетидиноны, в которых β-лактамные циклы соединены бифенильным фрагментом [5]. Азетидин-2-оновый и спироазетидин-2-оновый фрагмент входят в состав природных и синтезированных соединений, которые обладают разнообразной биологической активностью [6]. Соединения с двумя азетидиноновыми, в том числе спироазетидиноновыми, циклами также обладают биологической активностью [7, 8].

С целью получения новых биологически активных соединений нами было изучено взаимодействие метилового эфира 2-бром-2-метилпропановой кислоты с цинком и N,N'-(3,3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(1-арилметаниминами) (IIa-e).

Установлено, что на первой стадии взаимодействия реактива Реформатского Ia, полученного из метилового эфира α-бромизомаляной кислоты и цинка, с N,N'-(3,3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(1-арилметаниминами) IIa-г происходит присоединение цинкорганического соединения к двойным C=N связям бис(азометина) с образованием промежуточных соединений IIIa-г, которые в ходе реакции самопроизвольно циклизуются и дают после гидролиза бис(азетидиноны), а именно 1,1'-(3,3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3,3-диметил-4-арилазетидин-2-оны) IVa-г:



II-IV: Ar = 4-ClC₆H₄ (a), 4-MeOC₆H₄ (б), 3,4-(OCH₂O)C₆H₃ (в), 4-Me₂NC₆H₄ (г)

Установлено, что при проведении реакции в условиях, аналогичных описанным в работе [5], а именно при кипячении реакционной массы в течение 4 ч, кроме продукта реакции

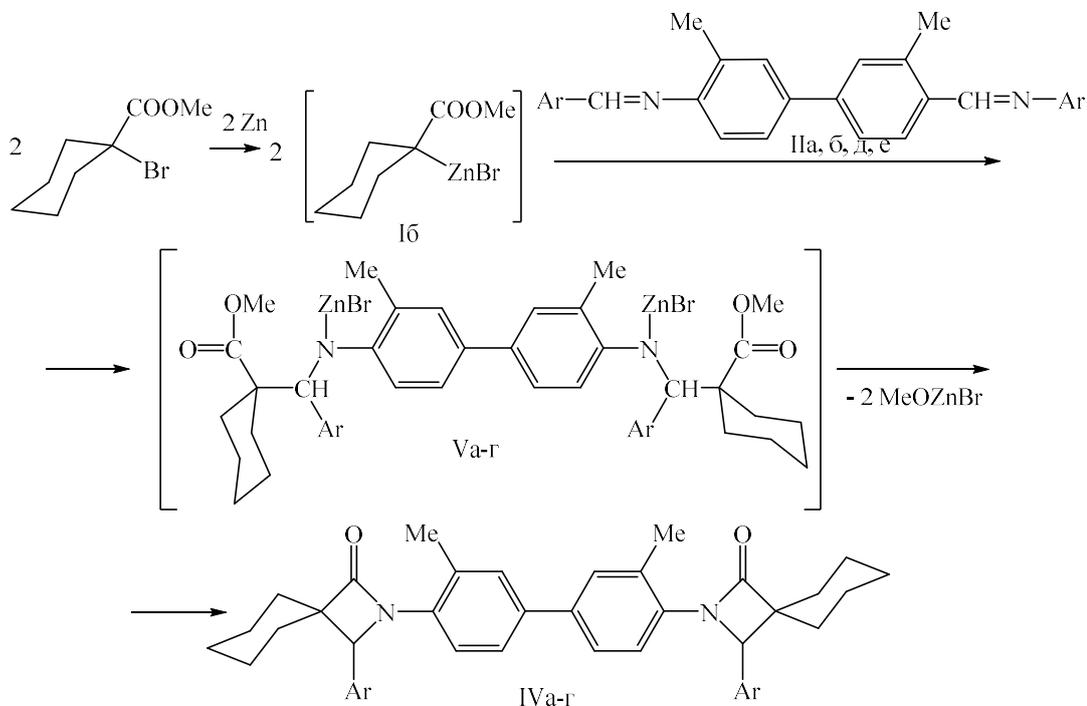
во всех случаях было выделено исходное соединение. Вероятно, это можно объяснить стерическими препятствиями присоединения реактива Реформатского Ia к двойной связи

углерод-азот азометинов **IIa-г**, создаваемыми метильными группами *o*-толидина.

В связи с этим время кипячения реакционной массы при проведении синтезов было увеличено до 8 ч. При более длительном нагревании обнаруживалось значительное осмоление реакционной смеси.

В продолжение этих исследований было изучено взаимодействие азометинов **II** с реактивом Реформатского **Iб**, полученным из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка.

Установлено, что при взаимодействии реактива Реформатского **Iб** с N,N' -(3,3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(1-арилметаниминами) (**IIa, б, д, е**) реакция протекает по той же схеме, что и с реактивом Реформатского **Ia**. Конечными продуктами являются бис(спироазетидиноны), а именно 2,2'-(3,3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны) **IVa-г**:



II: Ar = 4-ClC₆H₄ (а), 4-MeOC₆H₄ (б), 4-(MeO)₂C₆H₄ (д), Ph (е);
 V, VI: Ar = 4-ClC₆H₄ (а), 4-MeOC₆H₄ (б), 4-(MeO)₂C₆H₄ (в), Ph (г).

Состав и строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР ¹H и ¹³C-спектроскопии.

В ИК-спектрах синтезированных соединений **IV, VI** присутствуют полосы поглощения карбонильной группы β-лактамного фрагмента в области 1745–1733 см⁻¹. В ЯМР ¹H-спектрах соединений **IVa-г** имеется один набор сигналов, из которых наиболее характерными являются

синглеты метиновых протонов в лактамном цикле в области 4.98–5.05 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C наиболее характерными являются сигналы карбонильных атомов углерода в области 171.19–172.02 м.д.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений (**IV, VI**) 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 1-бромциклогексан-карбоновой кислоты (или 2-бром-2-метилпропановой кислоты) и 5 ммоль N,N -бис(арилметилен)толидина кипятили 8 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'-(3,3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[4-(4-хлорфенил)-3,3-диметилазетидин-2-он] (IVa). Выход: 1,38 г (53 %), т.пл. 188–190°C. Спектр ИК, ν , cm^{-1} : 1745 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,93 с (6H, 2 Me), 1,55 с (6H, 2 Me), 2,49 с (6H, 2 Me), 5,05 с (2H, CH), 7,10 д, 7,09 д [8H, 2 (4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), J 8,4 Гц], 7,28-7,42 м (6H, бифенил). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18,62 (Me), 19,89 (Me), 22,77 (Me); 55,01 (C^3); 67,61 (C^4); 122,25, 125,11, 128,03, 129,04, 130,32, 132,75, 133,99, 134,95, 135,13, 138,15 (C^{Ar}); 171,46 (CO). Найдено, %: C – 72,78; H – 5,85; Cl – 11,72; N – 4,49. $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$.

Вычислено, %: C – 72,36; H – 5,74; Cl – 11,86; N – 4,69.

1,1'-(3,3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[4-(4-метоксифенил)-3,3-диметилазетидин-2-он] (IVб). Выход: 1,31 г (51 %), т.пл. 259 – 261°C. Спектр ИК, ν , cm^{-1} : 1738 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,93 с (6H, 2 Me), 1,54 с (6H, 2 Me), 2,48 с (6H, 2 Me), 3,76 с (6H, 2 CH_3O), 5,01 с (2H, CH), 6,85 д, 7,09 д [8H, 2 (4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), J 8,8 Гц], 7,28-7,42 м (6H, бифенил). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18,63 (Me), 19,93 (Me), 22,90 (Me); 54,89 (C^3); 55,37 (CH_3O); 68,17 (C^4); 114,31, 114,51, 122,56, 125,09, 127,99, 128,34, 129,06, 131,91, 132,10, 134,54 (C^{Ar}); 172,02 (CO). Найдено, %: C – 77,84; H – 6,69; N – 4,59. $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C – 77,52; H – 6,85; N – 4,76.

1,1'-(3,3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-3,3-диметилазетидин-2-он) (IVв). Выход: 1,24 г (47 %), т.пл. 252 – 254 °C (разл). Спектр ИК, ν , cm^{-1} : 1745 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,97 с (6H, 2 Me), 1,52 с (6H, 2 Me), 2,48 с (6H, 2 Me), 4,98 с (2H, CH), 5,91 дд (4H, 2 OCH_2O , J 4,4 Гц, J 1,6 Гц), 6,62-6,76 м [6H, 2 (3,4- $\text{OCH}_2\text{OC}_6\text{H}_3$)], 7,26-7,35 м (6H, бифенил). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17,85 (Me), 19,28 (Me), 22,20 (Me); 54,34 (C^3); 67,58 (C^4); 100,67 (OCH_2O); 106,42, 107,97, 119,64, 121,74, 124,46, 129,59, 129,63, 131,21, 133,80, 137,52, 146,95, 147,54 (C^{Ar}); 171,19 (CO). Найдено, %: C – 73,84; H – 5,97; N – 4,70. $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C – 74,01; H – 5,88; N – 4,54.

1,1'-(3,3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[4-(4-(диметиламино)фенил)-3,3-диметилазетидин-2-он] (IVг). Выход: 0,73 г (26 %), т.пл. 256 – 258 °C. Спектр ИК, ν , cm^{-1} : 1739 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,99 с (6H, 2 Me),

1,55 с (6H, 2 Me), 2,52 с (6H, 2 Me), 2,94 с (12H, 2 (CH₃)₂N), 5,01 с (2H, CH), 6,69 д, 7,08 д [8H, 2 (4-(CH₃)₂NC₆H₄), J 8,8 Гц], 6,98 д, 7,37 д, 7,42 с (6H, бифенил, J 8,0 Гц). Найдено, %: C – 78,45; H – 7,67; N – 9,32. C₄₀H₄₆N₄O₂. Вычислено, %: C – 78,14; H – 7,54; N – 9,11.

2,2'-(3,3'-Диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[3-(4-хлорфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он] (VIa). Выход 1,83 г (61 %), т.пл. 266-268°C. Спектр ИК, ν, см⁻¹: 1739 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,03-2,18 м [20H, 2 (CH₂)₅], 2,46 с (6H, 2 Me), 4,98 с (2H, CH), 7,17 д, 7,31 д [8H, 2 (4-ClC₆H₄), J 8,4 Гц], 7,24-7,35 м (6H, бифенил). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 19,97 (Me), 22,34, 23,56, 25,36, 28,23, 33,65, 59,52 (C_{циклогексил}); 67,70 (C³); 122,42, 125,08, 128,67, 128,93, 130,29, 131,80, 134,06, 134,25, 134,75, 138,11 (C^{Ar}); 171,41 (CO). Найдено, %: C 74,25; H 6,17; Cl 10,58; N 4,02. C₄₂H₄₂Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: C 74,44; H 6,25; Cl 10,46; N 4,13.

2,2'-(3,3'-Диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[3-(4-метоксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он] (VIб). Выход (1,57 г 54 %), т.пл. 174-176°C. Спектр ИК, ν, см⁻¹: 1745 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,02-2,17 м [20H, 2 (CH₂)₅], 2,46 с (6H, 2 Me), 3,78 с (6H, 2 CH₃O), 4,99 с (2H, CH), 6,84 д, 6,86 д [8H, 2 (4-CH₃OC₆H₄), J 6,8 Гц], 7,24-7,29 м (6H, бифенил). Найдено, %: C 78,84; H 7,36; N 4,43. C₄₄H₄₈N₂O₄. Вычислено, %: C 79,01; H 7,23; N 4,19.

2,2'-(3,3'-Диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[3-(3,4-диметоксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он] (VIв). Выход 1,51 г (52 %), т.пл. 222-224°C. Спектр ИК, ν, см⁻¹: 1745 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,00-2,17 м [20H, 2 (CH₂)₅], 2,44 с (6H, 2 Me), 3,82 с, 3,87 с (12H, 4 CH₃O), 5,00 с (2H, CH), 6,76-6,85 м, 7,22-7,29 м

[12H, 2 (3,4-(CH₃O)₂C₆H₃), бифенил]. Найдено, %: C 75,61; H 7,28; N 3,96. C₄₆H₅₂N₂O₆. Вычислено, %: C 75,80; H 7,19; N 3,84.

2,2'-(3,3'-Диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3-фенил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он) (VIг).

Выход 1,69 г (54 %), т.пл. 280-282°C. Спектр ИК, ν, см⁻¹: 1733 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,02-2,16 м [20H, 2 (CH₂)₅], 2,47 с (6H, 2 Me), 5,01 с (2H, CH), 7,23-7,33 м (16H, 2 Ph, бифенил). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 19,99 (Me), 22,30, 23,60, 25,45, 28,24, 33,76, 59,37 (C_{циклогексил}); 68,44 (C³); 122,57, 125,03, 127,39, 128,15, 128,62, 130,19, 131,88, 134,49, 136,19, 138,10 (C^{Ar}); 171,77 (CO). Найдено, %: C 82,63; H 7,13; N 4,71. C₄₂H₄₄N₂O₂. Вычислено, %: C 82,86; H 7,28; N 4,60.

Список литературы

1. David E., Couve-Bonnaire S., Jubault P., et al. 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. Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. / Взаимодействие реактивов Реформатского, полученных из метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка, с азометинами или азинами // ЖОХ. 2005. Т. 75, вып. 4. С. 629–631.
4. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Мелехин В.С. / Взаимодействие реактивов Реформатского, полученных из метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка,

с фенил- и бензоилгидразонами ароматических альдегидов // ЖОРХ. 2006. Т. 42, вып. 10. С. 1500–1503.

5. Никифорова Е.А., Байбародских Д.В., Говорушкин Л.С., и др. / Взаимодействие метил 2-бром-2-метилпропаноата с цинком и N,N'-бис(арилметилен)бензидинами // Вестник Пермского университета. Серия Химия. 2018. Т 8, вып. 3. С. 272–277.
 6. *Natural Lactones and Lactams. Synthesis, Occurrence and Biological Activity* / Ed. by Tomasz Janecki. 2014. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany.
 7. Wadher S.J., Puranik M.P., Karande N.A., et al. 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.
 8. 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., et al. (2013), "Ethyl dibromofluoroacetate: a versatile reagent for the synthesis of fluorinated molecules", *Tetrahedron*. Vol. 69, pp. 11039–11055.
 2. Tarui A., Nishimura H., Ikebata T., et al. (2014), "Ligand-Promoted Asymmetric Imino-Reformatsky Reaction of Ethyl Dibromofluoroacetate", *Organic Letters*. Vol. 16, pp. 2080–2083.
 3. Kirillov N.F., Shchepin V.V. (2005), "Reaction with azomethines or azines of Reformatsky reagents prepared from methyl 1-bromocycloalkanoates and zinc", *Russian Journal of General Chemistry*. Vol. 75, no. 4. pp. 590–592.
 4. Shchepin V.V., Kirillov N.F., Melekhin V.S. (2006), "Reformatsky reaction of methyl 1-bromocycloalkane-1-carboxylates with phenyl- and benzoylhydrazones derived from aromatic aldehydes", *Russian Journal of Organic Chemistry*. Vol. 42, no. 10. pp. 1486–1489.
 5. Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Govorushkin L.S., Shavrina T.V., Kirillov N.F. (2018), "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. Iss. 3. pp. 272–277. (In Russ.).
 6. *Natural Lactones and Lactams. Synthesis, Occurrence and Biological Activity* / Ed. by Tomasz Janecki, (2014), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany.
 7. 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.
 8. Jarrahpour A., Ebrahimi E., De Clercq E., et al. (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, доцент
кафедра органической химии
Пермский государственный национальный
исследовательский университет
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

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

Шаврина Татьяна Владимировна,
старший преподаватель
кафедра органической химии
Пермский государственный национальный
исследовательский университет
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

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

About the authors

Nikiforova Elena Alexandrovna
Candidate of Chemistry, Associate Professor of the
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

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.А., Байбародских Д.В., Шаврина Т.В., Кириллов Н.Ф. Взаимодействие метил 1-бромциклогексанкарбоксилата и 2-бром-2-метилпропаноата с цинком и N,N'-(3,3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(1-арилметаниминами) // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2018. Т. 8, вып. 4. С. 444–450. DOI: 10.17072/2223-1838-2018-4-444-450.

Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Shavrina T.V., Kirillov N.F. Vzaimodejstvie metil 1-bromciklogeksankarboksilata i 2-brom-2-metilpropanoata s cinkom i N,N'-(3,3'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis(1-arilmetaniminami) [Interaction of methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate and 2-bromo-2-methylpropanoate with zinc and N,N'-(3,3'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(1-arylmethanimines)] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2018. Vol. 8. Issue 4. P. 444–450 (in Russ.). DOI:10.17072/2223-1838-2018-4-444-450.