

УДК 547.816:546.47:547.642

DOI: 10.17072/2223-1838-2016-4-72-82

Н.Ф. Кириллов, Е.А. Никифорова

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-ОКСОХРОМЕН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И АМИДОВ
2-ОКСОХРОМЕН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
С АЛИЦИКЛИЧЕСКИМИ РЕАКТИВАМИ РЕФОРМАТСКОГО**

Статья посвящена взаимодействию алициклических реактивов Реформатского с 2-оксохромен-3-карбоновой кислотой и амидами, бензиламидами и орто-замещенными ариламидами 2-оксохромен- и 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот.

Ключевые слова: реактивы Реформатского; метил 1-бромциклопентанкарбоксилат; метил 1-бромциклогексанкарбоксилат; 2-оксохромены; 2-оксохромен-3-карбоновая кислота; спирохроменопиридины.

N.F. Kirillov, E.A. Nikiforova

Perm State University, Perm, Russia

**INTERACTION OF 2-OXOCHROMEN-3-CARBOXYLIC ACID AND AMIDES
OF 2-OXOCHROMEN-3-CARBOXYLIC ACIDS
WITH ALICYCLIC REFORMATSKY REAGENTS**

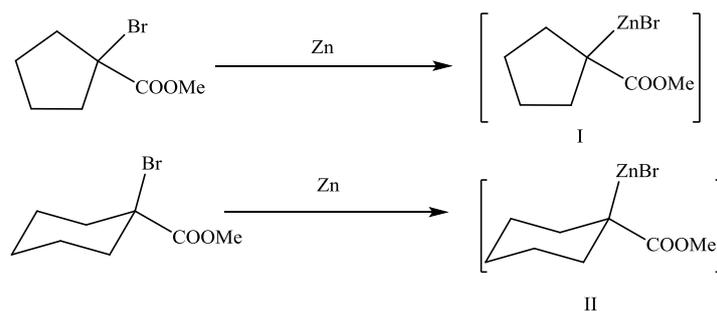
The article covers interaction of alicyclic Reformatsky reagents and 2-oxochromen-3-carboxylic acid or amides, benzylamides and ortho-substituted arylamides of 2-oxochromen- and 6-bromo-2-oxochromen-3-carboxylic acids.

Keywords: Reformatsky reagents; 1-bromocyclopentanecarboxylate; 1-bromocyclohexanecarboxylate; 2-oxochromenes; 2-oxochromen-3-carboxylic acid; spirochromenopyridines.

Благодаря исследованиям выявлено, что замещенные 2-оксохромены (кумарины) обладают различной биологической активностью [1, 2]. Ранее было установлено, что алициклические реактивы Реформатского присоединяются к эфирам и амидам 2-оксохромен-3-карбоновых кислот с образованием соответствующих замещенных хроманов, причем в случае амидов возможна также гетероциклизация интермедиатов в ходе

реакции с образованием спирохроменопиридинтрионов [3–10]. Некоторые из полученных продуктов обладают аналгетической активностью, близкой или превосходящей таковую для эталонного препарата – метамизола натрия [7, 10].

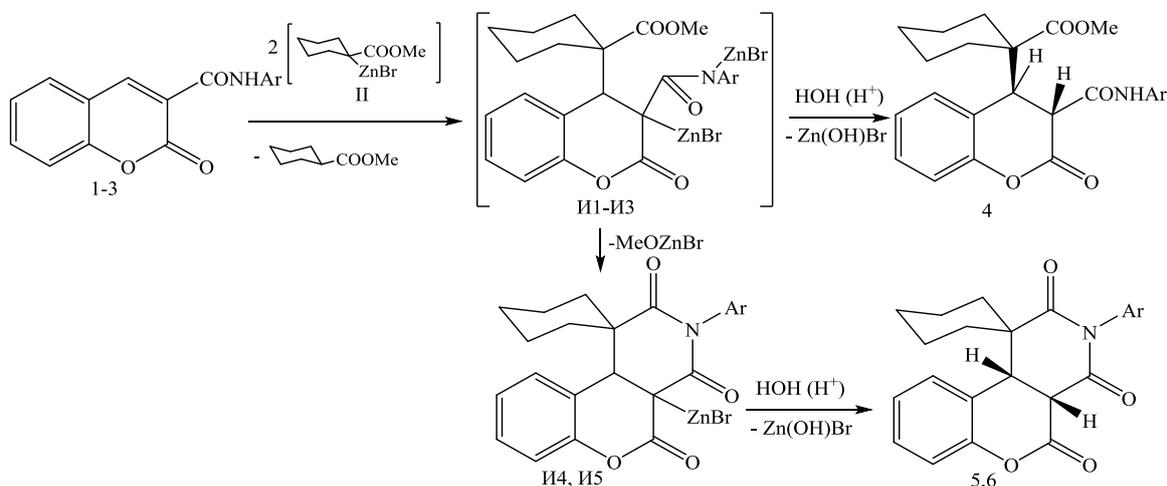
Реактивы Реформатского (I, II), получены при взаимодействии метил 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоксилатов с цинком:



Авторами работ [3, 4] установлено, что при проведении реакции ариламидов 2-оксохромен-3-карбоновых кислот с реактивами Реформатского (I, II), в среде бензол-ГМФТА в условиях реакции происходит внутримолекулярная циклизация продуктов присоединения реактива Реформатского (I) с образованием спирохроменопиридинтрионов, в то время как циклизация продуктов присоединения реактива Реформатского (II) происходит только при повышении температуры реакционной смеси, достигаемой кипячением в

среде толуол-ГМФТА. В продолжение этих исследований мы изучили взаимодействие ортозамещенных ариламидов (1–3) с реактивом Реформатского (II).

В результате взаимодействия, проведенного в среде толуол – ГМФТА (30:1) были выделены, соответственно, 1-{3-[(4-метилфенил)карбамоил]-6-бром-2-оксохромен-4-ил}циклогексанкарбоновой кислоты (4) и 3-(4-метоксифенил)- и 3-(2,4-диметилфенил)спиро[хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклогексан]-2,4,5(3*H*,4*aH*,10*bH*)-трионы (5,6):



Ar = 2-метилфенил (1, I1, 4), 2-метоксифенил (2, I2, I4, 5), 2,4-диметилфенил (3, I3, I5, 6)

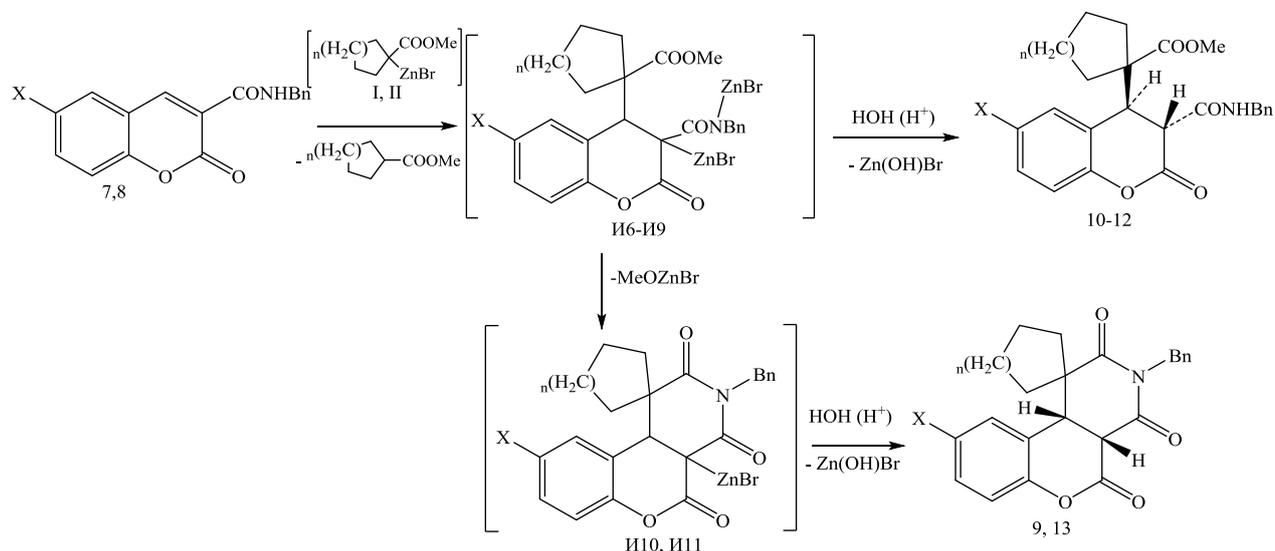
Различие в поведении ариламидов, вероятно, объясняется большей нуклеофильностью атома азота в случае анизидида и ксилидида, по сравнению с толуидидом.

В ЯМР¹H-спектрах данных соединений наиболее характерными являются сигналы метиновых протонов, представляющие собой дублеты с химическими сдвигами 3,57 м.д. (C^{10b}H), 4,02 м.д. (C^{4a}H) для соединения 5 и 3,55 м.д. (C^{10b}H), 3,97 м.д. (C^{4a}H) для соединения 6 и КССВ $J = 6,9$ Гц.

В спектре ЯМР ¹H соединения 4 имеется один набор сигналов, что свидетельствует об образовании полученных соединений в виде рацемической смеси одного диастереомера. Наиболее характерными сигналами являются сигналы метиновых протонов с химическими сдвигами 3,21 м.д. (C⁴H), 4,20 м.д. (C³H), которые пишутся как синглеты в связи с очень малой КССВ.

В дальнейшем было изучено взаимодействие бензиламидов 2-оксохромен-3-карбоновых кислот с реактивами Реформатского (I) и (II).

Было установлено, что в среде бензол – ГМФТА 30:1 реактивы Реформатского (I, II) присоединяется к бензиламидам 2-оксохромен-3-карбоновых кислот (7, 8) по двойной углерод-углеродной связи с образованием промежуточных соединений (И6, И7). После гидролиза реакционной массы выделены, соответственно, 3-бензилспиро[хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклопентан]-2,4,5(3*H*,4*aH*,10*bH*)-трион (9) и метиловые эфиры 1-(3-(бензилкарбамоил)-6-бром-2-оксохромен-4-ил)циклопентанкарбоновой кислоты, 1-(3-(бензилкарбамоил)-2-оксохромен-4-ил)циклопентанкарбоновой кислоты (15, 17):



X = H (7, И6, И8, И10, 9, 11) Br (8, И7, И9, И11, 10, 12, 13); n = 1 (I, И6, И7, И10, 9, 10), 2 (II, И8, И9, И11, 11, 12, 13)

Различие может быть связано с тем, что бензиламид 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновой кислоты (8) менее реакционноспособен, чем бензиламид 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты (7) – в работах [3, 4] имеются данные о меньших вы-

ходах продуктов реакции в случае амидов 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновой кислоты, по сравнению с амидами 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты.

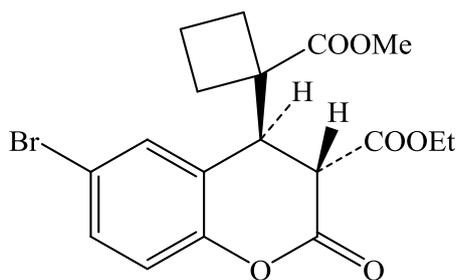
В случае реактива Реформатского (II) циклизации продуктов, аналогичной описанной ранее, не происходит, вероятно, из-за стерических препятствий связанных с объемным циклогексильным радикалом. При проведении взаимодействия реактива Реформатского (II) с бензиламидом 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновой кислоты (8) в более жестких условиях (кипячение в смеси ксилол – ГМФТА) происходит циклизация интермедиата и в результате реакции выделен 3-бензил-9-бромспиро[хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклогексан]-2,4,5(3*H*,4*aH*,10*bH*)-трион (13).

В спектрах ЯМР ^1H соединений (10–12) имеется один набор сигналов, что свидетельствует об образовании полученных соединений в виде рацемической смеси одного диастереомера. Наиболее характерными сигналами являются сигналы метиновых протонов в области 3,67–3,85 и 3,84–3,89 м.д., которые пишутся как синглеты в связи с очень малой КССВ. Подобное описано ранее для близких по структуре соединений [5, 6, 10]. Метиленовые протоны бензильного заместителя

в амидном фрагменте этих соединений являются неэквивалентными и проявляются в виде двойных дублетов в областях 4,27–4,28 и 4,32–4,38 м.д.

В ЯМР ^1H -спектрах соединений (9, 13) наиболее характерными являются сигналы метиновых протонов, представляющие собой дублеты с химическими сдвигами 3,32–3,58 м.д. ($\text{C}^{10\text{bH}}$), 4,02 м.д. ($\text{C}^{4\text{aH}}$) и КССВ $J = 5,7\text{--}7,2$ Гц. Метиленовые протоны бензильного заместителя в амидном фрагменте этого соединения также неэквивалентны и проявляются в виде дублетов с химсдвигами 4,91–4,95 м.д. и 5,07–5,11 м.д. и КССВ $J 13,8\text{--}14,1$ Гц.

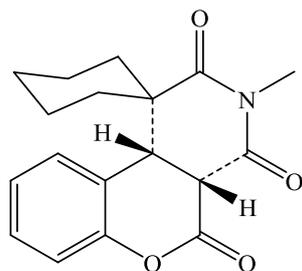
Рентгеноструктурный анализ Е-6-бром-4-[1-(метоксикарбонил)циклобутил]-2-оксохромен-3-карбоксилата, близкого по структуре к синтезированным нами соединениям, показал, что это соединение существует в форме, представленной ниже [8]:



На основании сходства величины КССВ метиновых протонов данного соединения с таковыми для синтезированных соединений, можно предположить, что соединения (4, 10–12) существуют в аналогичной форме.

Ранее было проведено рентгеноструктурное исследование 3-метилхромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклогексан-2,4,5(3*H*,4*aH*,10*bH*)-триона,

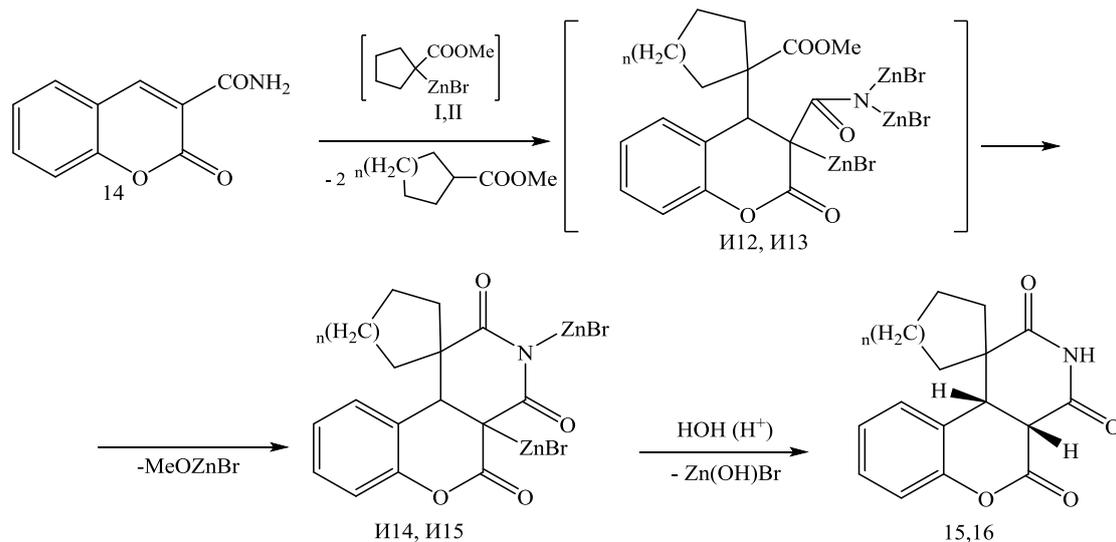
близкого по структуре к синтезированным соединениям (5, 6, 9, 13), которое показало, что данный хроменопиридинтрион существует в форме диастереомера [9]:



Близость структуры и спектральных характеристик (а именно, КССВ метиновых протонов при атомах углерода 4a и 10b) модельного соединения и впервые синтезированных нами соединений позволяет считать, что соединения (5, 6, 9, 13) имеют аналогичную структуру.

При изучении взаимодействия амида 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты (14) с реактивами Реформатского (I, II) в среде бензол

– ГМФТА (30:1) было установлено, что циклизация продуктов присоединения происходит вне зависимости от размера цикла в реактиве Реформатского, что, вероятно, связано с отсутствием объемных заместителей при атоме азота. После гидролиза реакционной смеси выделены и хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклопентан (и циклогексан)-2,4,5(3*H*,4*aH*,10*bH*)-трионы (15, 16):

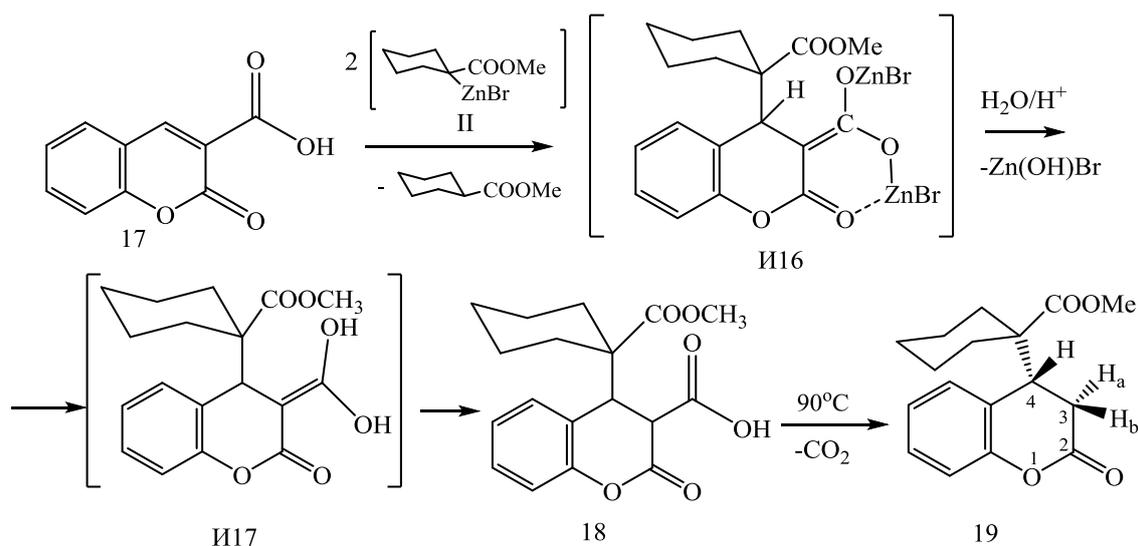


$n = 1$ (И12, И14, 15), 2 (И13, И15, 16)

Судя по полученным результатам, возможность получения спирогетероциклических продуктов зависит от температуры проведения реакции, а также от объема заместителей как в реактиве Реформатского, так и при атоме азота и, в меньшей степени, нуклеофильности атома азота.

Было изучено взаимодействие реактива Реформатского (II) с 2-оксохромен-3-карбоновой кислотой (17), которое предположительно происходит по схеме, приведенной ниже. В резуль-

тате взаимодействия с реактивом Реформатского (I) происходит образование 4-(1-(метоксикарбонил)циклогексил)-2-оксохромен-3-карбоновой кислоты (18) через интермедиаты (И16, И17). Продукт (18) при нагревании на водяной бане (отгонка растворителя после экстракции) подвергается декарбоксилированию, давая метиловый эфир 1-(2-оксохромен-4-ил)циклогексан-карбоновой кислоты (19):



Структура полученного соединения (19) была определена на основании его ИК- и ЯМР¹H-спектров. В ИК-спектре присутствуют полосы поглощения лактонного и сложноэфирного карбонила при 1764 и 1724 см⁻¹, и отсутствует полоса поглощения гидроксильной группы. В спектре ЯМР¹H отсутствует сигнал протона карбоксильной группы и присутствуют сигналы протонов алициклического фрагмента в виде мультиплета 0,95–2,20 м.д., сигналы ароматических протонов в области 7,04–7,32 м.д., синглетный сигнал метоксильной группы – 3,67 м.д., кроме того в спектре присутствуют два дублета, каждый из которых соответствует одному протону (2,97 м.д., J 17,2 Гц, 3,08 м.д. J 7,6 Гц) и двойной дублет, также соответствующий одному протону (2,70 м.д. J_1 17,2 Гц, J_2 7,6 Гц).

Квантово-химические расчеты для ранее полученных близких по структуре соединений показали, что лактонный цикл в них имеет неплоскую структуру (атомы C² и C³ выходят из плоскости) [11, 12]. Можно предположить, что в соединении (37) лактонный цикл имеет аналогичную структуру, вследствие чего атомы водорода при атоме углерода C³ оказываются неравноценными. Кроме того, для ранее синтезированных

близких по структуре соединений установлено, что атомы водорода при атомах углерода C³ и C⁴, находящиеся в трансoidalном положении, могут иметь КССВ менее 0,6 Гц и проявляться в ЯМР¹H-спектрах как синглеты [5, 6, 10]. То же самое наблюдается для синтезированных нами соединений (4, 9–11).

В связи с этим мы предполагаем, что протоны C³H_a и C⁴H в соединении (19), находящиеся в трансoidalном положении также имеют очень малую КССВ, в связи с чем они проявляются в ЯМР¹H-спектре в виде дублетов (расщепление друг на друге формально отсутствует, а происходит только на C³H_b) при 2,97 м.д. (КССВ J 17,2 Гц) для C³H_a (величина КССВ соответствует геминальному расщеплению [13]), и при 3,08 м.д. (КССВ J 7,6 Гц) для C⁴H. В свою очередь C³H_b расщепляется на C³H_a и C⁴H, давая двойной дублет.

С целью выявления возможности проявления биологической активности полученными соединениями было проведено прогнозирование с использованием программы PASS [14]. Согласно полученным прогнозам, синтезированные соединения с высокой вероятностью

способны проявлять различные виды биологической активности.

Исходя из полученных результатов, представляется интересным проведение реальных фармакологических исследований синтезированных соединений.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений (4–6, 9–13, 15, 16, 19) получены на Фурье-спектрометре Spectrum Two фирмы PerkinElmer в вазелиновом масле. Спектры ЯМР¹H растворов в CDCl₃ записаны на спектрометре Mercury Plus-300 (300 МГц). Внутренний стандарт – ТМС.

Общая методика получения соединений (4–6, 9–13, 15, 16, 19). К смеси 2,0 г измельченного в мелкую стружку цинка, каталитического количества сулемы, 0,01 моль 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты или соответствующего амида 2-оксохромен или 6-бром-2-оксохромен-карбоновых кислот, 20 мл безводного бензола (соединения 9–12), толуола (соединения 4–6) или ксилола (соединение 13) и 2 мл ГМФТА добавляли по каплям при перемешивании смесь 0,022 моль метил 1-бромциклоалканкарбоксилата (или 0,033 моль в случае незамещенных амидов) в 10 мл безводного бензола (соединения 9–12, 15, 16, 19), толуола (соединения 4–6) или ксилола (соединение 13). Затем реакционную смесь кипятили 4 ч., охлаждали, декантировали, гидролизовали 5 %-ным раствором уксусной кислоты, органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали толуолом. После сушки органической фазы безводным сульфатом натрия толуол отгоняли, продукты дважды перекристаллизовывали из этанола (соединения 4–6, 15, 16, 19) или этилацетата (соединения 9–13).

Метил 1-{3-[(4-метилфенил)карбамоил]-2-оксохромен-4-ил}циклогексанкарбоксилат (4).

Выход: 43 %, Т пл. = 153–153,5 °С, ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3230 (N–H), 1775 (C=O_{лактон}), 1715 (C=O_{эф.}), 1639 (C=O_{амид}). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 1,06–2,40 м [10H, (CH₂)₅], 2,12 с (3H, CH₃), 3,65 с (3H, OCH₃), 3,21 с (1H, C⁴H), 4,20 с (1H, C³H), 6,98–7,71 м (8H, Ar), 7,97 уш. с. (1H, NH). Найдено, %: C 71,42; H 6,39; N 3,38. C₂₅H₂₇NO₅. Вычислено, %: C 71,24; H 6,46; N 3,32.

3-(4-Метоксилфенил)спиро(хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклогексан)-2,4,5(3H,4aH,

10bH)-трион (5). Выход: 20 %, Т пл. = 208–210 °С, ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1776 (C=O_{лактон}), 1732, 1696 (C=O_{имид}). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 0,83–2,33 м [10H, (CH₂)₅], 3,95 с (3H, OCH₃), 3,57 д (*J* 6,9 Гц, 1H, C^{10b}H), 4,02 д (*J* 6,9 Гц, 1H, C^{4a}H), 6,91–7,44 м (8H, Ar). Найдено, %: C 71,34; H 5,61; N 3,53. C₂₄H₂₃NO₅. Вычислено, %: C 71,10; H 5,72; N 3,45.

3-(2,4-Диметилфенил)спиро(хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклогексан)-2,4,5(3H,4aH,

10bH)-трион (6). Выход: 21 %, Т пл. = 238–239 °С, ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1775 (C=O_{лактон}), 1732, 1694 (C=O_{имид}). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 0,79–2,37 м [10H, (CH₂)₅], 2,10 с (3H, CH₃), 2,33 с (3H, CH₃), 3,55 д (*J* 6,9 Гц, 1H, C^{10b}H), 3,97 д (*J* 6,9 Гц, 1H, C^{4a}H), 6,88–7,72 м (7H, Ar). Найдено, %: C 74,21; H 6,34; N 3,39. C₂₅H₂₅NO₄. Вычислено, %: C 74,42; H 6,25; N 3,47.

3-Бензил-4a,10b-дигидро-2H,5H-спиро[хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклопентан]-2,4,5

(3H)-трион (9). Выход: 37 %, Т пл. = 157–158 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1781 (C=O_{лактон}), 1724, 1675 (C=O_{имид}). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 1,24–2,36 м [8H, (CH₂)₄], 3,58 д (*J* 5,7 Гц, 1H, C^{10b}H), 4,02 д (*J* 5,7 Гц, 1H, C^{4a}H), 4,91 д, 13,8 Гц; 5,07 д, *J* 13,8 Гц (2H, CH₂Ph), 7,11–7,40 м (9H, Ar). Най-

дено, %: С 73,35; Н 5,55; N 3,81. $C_{23}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: С 73,58; Н 5,64; N 3,73.

Метил 1-(3-(бензилкарбамоил)-6-бром-2-оксохроман-4-ил)циклопентан-1-карбоксилат (10). Выход: 44 %, Т пл. = 158–159° С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3346 (N–H), 1775 (C=O_{лактон}), 1724 (C=O_{эф.}), 1670 (C=O_{амид}). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 1,47–2,25 м [8H, (CH₂)₄], 3,58 с (3H, OCH₃), 3,88 с (1H, C⁴H), 3,92 с (1H, C³H), 4,28 дд, *J* 14,7 Гц, 6,0 Гц; 4,38 дд, *J* 14,7 Гц, 5,7 Гц (2H, CH₂Ph), 6,52 уш. с. (1H, NH), 6,87–7,44 м (8H, Ar). Найдено, %: С 59,09; Н 4,88; Br 16,64; N 2,96. $C_{24}H_{24}BrNO_5$. Вычислено, %: С 59,27; Н 4,97; Br 16,43; N 2,88.

Метил 1-(3-(бензилкарбамоил)-2-оксохроман-4-ил)циклогексан-1-карбоксилат (11). Выход: 34 %, Т пл. = 161–162 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3375 (N–H), 1769 (C=O_{лактон}), 1725 (C=O_{эф.}), 1666 (C=O_{амид}). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 1,04–2,28 м [10H, (CH₂)₅], 3,62 с (3H, OCH₃), 3,76 с (1H, C⁴H), 3,97 с (1H, C³H), 4,27 дд, *J* 14,7 Гц, 5,4 Гц; 4,32 дд, *J* 14,7 Гц, 6,0 Гц (2H, CH₂Ph), 6,45 уш. с. (1H, NH), 6,99–7,31 м (9H, Ar). Найдено, %: С 71,41; Н 6,34; N 3,47. $C_{25}H_{27}NO_5$. Вычислено, %: С 71,24; Н 6,46; N 3,32.

Метил 1-(3-(бензилкарбамоил)-6-бром-2-оксохроман-4-ил)циклогексан-1-карбоксилат (12). Выход: 35 %, Т пл. = 196–197°С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3379 (N–H), 1778 (C=O_{лактон}), 1718 (C=O_{эф.}), 1666 (C=O_{амид}). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 0,82–2,36 м [10H, (CH₂)₅], 3,62 с (3H, OCH₃), 3,70 с (1H, C⁴H), 3,97 с (1H, C³H), 4,27 дд, *J* 14,4 Гц, 5,4 Гц; 4,34 дд, *J* 14,4 Гц, 5,7 Гц (2H, CH₂Ph), 6,44 уш. с. (1H, NH), 6,87–7,53 м (8H, Ar). Найдено, %: 59,84; Н 5,13; Br 16,08; N 2,91. $C_{25}H_{26}BrNO_5$. Вычислено, %: С 60,01; Н 5,24; Br 15,97; N 2,80.

3-Бензил-9-бромспиро(хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклогексан)-2,4,5(3H,4aH, 10bH)-трион (13). Выход: 22 %, Т пл. = 240–241°С. ИК-

спектр, ν , cm^{-1} : 1780 (C=O_{лактон}), 1723, 1678 (C=O_{имид}). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 0,78–2,36 м [10H, (CH₂)₅], 3,32 д (*J* 7,2 Гц, 1H, C^{10b}H), 4,02 д (*J* 7,2 Гц, 1H, C^{4a}H), 4,95 д, 14,1 Гц; 5,11 д, *J* 14,1 Гц (2H, CH₂Ph), 7,02–7,53 м (8H, Ar). Найдено, %: 61,32; Н 4,79; Br 17,19; N 2,86. $C_{24}H_{22}BrNO_4$. Вычислено, %: С 61,55; Н 4,73; Br 17,06; N 2,99.

Спиро(хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклопентан)-2,4,5(3H,4aH,10bH)-трион (15). Выход: 62 %, Т. пл. 208–210 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3192 (N–H), 1771 (C=O_{лактон}), 1725, 1693 (C=O_{имид}). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 1,20–2,31 м [8H, (CH₂)₄], 3,94 д (*J* 6,3 Гц, 1H, C^{10b}H), 4,36 д (*J* 6,3 Гц, 1H, C^{4a}H), 7,16–7,45 м (4H, Ar), 11,10 с (1H, NH). Найдено, %: 67,51; Н, 5,42; N, 4,77. $C_{16}H_{15}NO_4$. Вычислено, %: С 67,36; Н, 5,30; N, 4,91.

Спиро(хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклогексан)-2,4,5(3H,4aH,10bH)-трион (16). Выход: 66%, т. пл. 190–192°С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3406 (N–H), 1750 (C=O_{лактон}), 1724, 1695 (C=O_{имид}). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 0,95–2,21 м [10H, (CH₂)₅], 3,28 с (1H, C^{10b}H), 3,92 с (1H, C^{4a}H), 6,99–7,33 м (4H, Ar), 7,66 с (1H, NH). Найдено, %: С 68,46; Н 5,62; N, 4,81. $C_{17}H_{17}NO_4$. Вычислено, %: С 68,22; Н 5,72; N, 4,68.

Метил 1-(2-оксохроман-4-ил)циклогексан-карбоксилат (19). Выход 56 %, т. пл. 119–120°С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1764 (C=O)_{лакт.}, 1724 (C=O)_{эф.}. Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 1.06–2.21 м [10H, (CH₂)₅], 2,70 дд (1H, C³H_b, *J*₁ 17,2 Гц, *J*₂ 7,6 Гц), 2,97 д (1H, C³H_a, *J* 17,2 Гц), 3,08 м.д. (1H, C⁴H, *J* 7,6 Гц), 3,67 с (3H, OCH₃) 7,04–7,32 м (4H, Ar). Найдено, %: С, 70,63; Н, 7,11. $C_{17}H_{20}O_4$. Вычислено, %: С, 70,81; Н, 6,99.

Библиографический список

1. *Hepworth J. D.* in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / Ed. Katritzky A.R., Reers C.W. Pergamon. 1997. Vol. 3. P. 881.
2. *Никифорова Е.А., Байбародских Д.В., Кириллов Н.Ф. и др.* Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с замещенными 3-бензоилхромен-2-онами // Вестник Пермского университета. Серия Химия. 2012. Вып. 4(8). С. 73–75.
3. *Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. др.* Взаимодействие реактива Реформатского, образованного из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, с N-ариламидами 2-оксохромен- и 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот // Журнал общей химии. 2006. Т. 76, вып. 7. С. 1194–1197.
4. *Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. и др.* Изучение реакции реактива Реформатского, образованного из метилового эфира 1-бромциклопентанкарбоновой кислоты и цинка, с N-ариламидами 2-оксохромен- и 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот // Журнал органической химии. 2007. Т. 43, вып. 10. С. 1549–1551.
5. *Никифорова Е.А., Зелина Е.Ю., Кириллов Н.Ф. и др.* Взаимодействие метилового эфира 1-бромциклопентанкарбоновой кислоты с цинком и производными 2-оксохромен- и 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот // Вестник Пермского университета. Серия Химия. 2012. Вып. 4(8). С. 69–72.
6. *Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Байбародских Д.В.* Взаимодействие метил 1-бромциклоалканкарбоксилатов с цинком и N-циклогексиламидами 2-оксохромен- и 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот // Журнал органической химии. 2015. Т. 51, вып. 4. С. 535–538.
7. *Кириллов Н.Ф., Махмудов Р.Р., Никифорова Е.А. и др.* Синтез и антиноцицептивная активность производных 4-(1-метоксикарбонилциклогексил)- и 6-бром-4-(1-метоксикарбонилциклогексил)-2-оксохромен-3-карбоновых кислот // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. № 8. С. 13–15.
8. *Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В.* Строение этил 6-бром-4-[1-(метоксикарбонил)циклобутил]-2-оксохромен-3-карбоксилата // Журнал структурной химии. 2015. Т. 56. № 7. С. 1474–1476.
9. *Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В. и др.* Строение 3-метил-2,3,4,4а,5,10b-гексагидро-1H-спиро[хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклогексан]-2,4,5-триона // Журнал структурной химии. 2016. Т. 57. № 6. С. 1327–1329.
10. *Никифорова Е.А.* Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с соединениями, содержащими двойную углерод-углеродную связь, активированную двумя электроноакцепторными группами: дис. ... канд. хим. наук. Никифорова Елена Александровна. – Новосибирск, 2013. – 215 с.
11. *Щепин В.В., Фотин Д. В., Фотин В.В. и др.* Взаимодействие реактивов Реформатского с замещенными алкиловыми эфирами 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты // Журнал общей химии. 2004 Т. 74, вып. 7. С. 1195–1197.
12. *Щепин В.В., Фотин Д.В., Шуруп С.Н.* Реакция реактива Реформатского, полученного из метилового эфира α-бромизомаляной кисло-

- ты, с алкиловыми эфирами или N-бензиламидом 2 оксо 2H бензо[f]хромен-3-карбоновой кислоты // Журнал органической химии. 2003. Т. 39, вып. 9. С. 1307–1309.
13. Сильверстейн Р, Басслер Г., Моррил Т. Спектрометрическая идентификация органических соединений / пер. с англ. канд.хим.наук Н.А. Донской, канд.хим.наук Б.Н. Тарасевич; под ред. д-ра.хим.наук, проф. А.А. Мальцева. М.: Мир, 1977 С. 404.
14. Predictive Services PHARMA EXPERT. – Режим доступа WWW. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline> (дата обращения 19.06.2015).
- ### References
1. Нерworth J. D. (1997) in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, in Katritzky A.R., Reers C.W., (ed.), Pergamon, Vol. 3, pp. 881.
 2. Nikiforova E.A., Baybarodskikh D.V., Kirillov N.F., Vakhnin M.I. (2012), “Reaction of alicyclic Reformatsky reagents with substituted 3-benzoylchromen-2-ones”, *Bulletin of Perm University. Series “Chemistry”*. No. 4(8). pp. 73–75. (In Russ.)
 3. Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhnin M.I., Bayanova O.B., Shurov S.N., Silaichev P.S. (2006), “Reformatsky reaction of methyl 1-bromocyclohexane-1-carboxylate with N-aryl-2-oxochromene-3-carboxamides”, *Russian Journal of General Chemistry*. Vol. 76, no. 7. pp. 1146–1149.
 4. Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhnin M.I., Bayanova O.B., Shurov S.N. (2007), “Study of reaction of reformatsky reagent prepared from methyl bromocyclopentanecarboxylate and zinc with 2-oxochromen-and 6-bromo-2-oxochromen-3-carboxylic acids N-arylamides”, *Russian Journal of Organic Chemistry*. Vol. 43, no. 10. pp. 1545–1547.
 5. Nikiforova E.A., Zelina E.Ju., Kirillov N.F., Vakhnin M.I. (2012), “Reaction of methyl 1-bromocyclopentanecarboxylate with zinc and 2-oxochromen and 6-bromo-2-oxochromen-3-carboxylic acids derivatives”, *Bulletin of Perm University. Series “Chemistry”*. No. 4(8). pp. 69–72. (In Russ.)
 6. Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V. (2015), “Reaction of methyl 1-bromocycloalkanecarboxylates with zinc and N-cyclohexyl-2-oxo- and 6-bromo-N-cyclohexyl-2-oxochromene-3-carboxamides”, *Russian Journal of Organic Chemistry*. Vol. 51, no. 4. pp. 518–521.
 7. Kirillov N.F., Makhmudov R.R., Nikiforova E.A., Mardanova L.G. (2015), “Synthesis and Antinociceptive Activity of 4-(1-Methoxycarbonylcyclohexyl)- and 6-Bromo-4-(1-Methoxycarbonylcyclohexyl)-2-Oxochromane-3-Carboxylic Acid Derivatives”, *Pharmaceutical Chemistry Journal*. Vol. 49. no. 8. pp. 506–508.
 8. Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Dmitriev M.V. (2015) “Structure of ethyl E-6-bromo-4-[1-(methoxycarbonyl)cyclobutyl]-2-oxochromene-3-carboxylate”, *Journal of Structural Chemistry*. Vol. 56. no. 7. pp. 1417–1419.
 9. Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Dmitriev M.V., Baybarodskikh D.V. (2016), “Synthesis and structure of 3-methyl-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-spiro[chromeno[3,4-c]pyridine-1,1'-cyclohexane]-2,4,5-trione”, *Journal of Structural Chemistry*. Vol. 57. no. 6. pp. 1327–1329.
 10. Nikiforova E.A. (2013), Interaction of alicyclic Reformatsky reagents with compounds containing carbon-carbon double bond activated by two

- electroacceptor groups, Ph.D. Thesis, Organic Chemistry, N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.
11. Shchepin V.V., Fotin D.V., Fotin V.V., Vakhrin M.I., Shurov S.N. (2004), "Reaction of reformatsky reagents with substituted alkyl esters of 2-oxochromene-3-carboxylic acid", *Russian Journal of General Chemistry*. Vol. 74, no. 7. pp. 1105–1107.
12. Shchepin V.V., Fotin D.V., Shurov S.N. (2003), "Reformatsky reaction of methyl α -bromoisobutyrate with 2-oxo-2H-benzo[f]chromene-3-carboxylic acid esters and N-benzylamide", *Russian Journal of Organic Chemistry*. Vol. 39, no. 9. pp. 1231–1233.
13. Silverstein R., Bassler G., Morrill T. (1977), *Spektrometricheskaya identifikatsiya organicheskikh soedinenij* [Spectrometric identification of organic compounds], Third edition, Translated by Donskaya N.A., Tarasevich B.N., in Maltsev A.A. (ed.). Mir, Moscow, Russia, p. 404.
14. Predictive Services PHARMA EXPERT, available at: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline>, (Accessed 19.06.2015).

Поступила в редакцию 12.12.2016 г.

Об авторах

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

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

About the authors

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

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

Информация для цитирования:

Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А. Взаимодействие 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты и амидов 2-оксохромен-3-карбоновых кислот с алициклическими реактивами Реформатского // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2016. Вып. 4(24). С. 72–82. DOI: 10.17072/2223-1838-2016-4-72-82.

Kirillov N.F., Nikiforova E.A. *Vzaimodeystvie 2-oksokhromen-3-karbonovoy kisloty i amidov 2-oksokhromen-3-karbonovykh kislot s alitsiklicheskimy reaktivami Reformatskogo* [Interaction of 2-oxochromene-3-carboxylic acid and amides of 2-oxochromene-3-carboxylic acids with alicyclic Reformatsky reagents] // *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry*. 2016. № 4(24). P. 72–82. (In Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2016-4-72-82.