

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-(3-АРИЛАКРИЛОИЛ)-2Н-ХРОМЕН-2-ОНОВ С МЕТИЛ-1-БРОМЦИКЛОПЕНТАНКАРБОКСИЛАТОМ И ЦИНКОМ

© 2024 г. Е. А. Никифорова*, Д. П. Зверев, М. В. Дмитриев, Н. Ф. Кириллов

ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15
*e-mail: vikro@ya.ru

Поступила в редакцию 15.05.2023 г.

После доработки 25.05.2023 г.

Принята к публикации 27.05.2023 г.

Реактив Реформатского, образованный из метилового эфира 1-бромциклопентанкарбоновой кислоты и цинка, селективно присоединяется к двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента 3-(3-арилакрилоил)-2Н-хромен-2-онов, давая после гидролиза реакционной смеси продукты присоединения, существующие в енольной форме. Структура продуктов подтверждена рентгеноструктурным анализом. Взаимодействие по углерод-углеродной связи акрилоильного фрагмента и внутримолекулярная циклизация продуктов присоединения не обнаружены, несмотря на использование избытка реактива Реформатского, повышение температуры и увеличение времени проведения синтеза.

Ключевые слова: реакция Реформатского, алициклические реактивы Реформатского, метил-1-бромциклопентанкарбоксилат, 2-оксохромены, α , β -непредельные карбонильные соединения, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749224040024, EDN: RZSBQJ

ВВЕДЕНИЕ

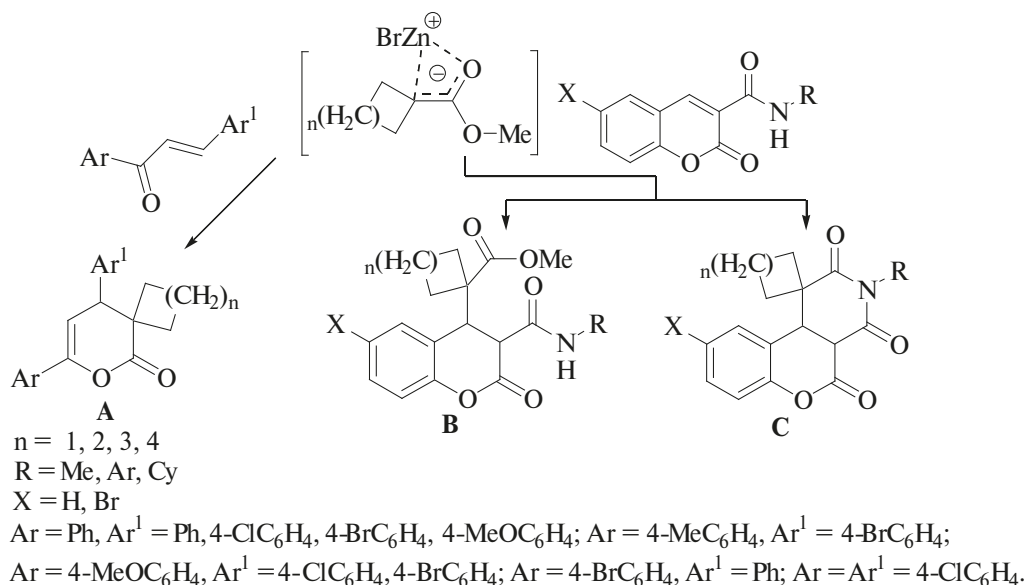
Карбоциклические реактивы Реформатского взаимодействуют с халконами с образованием замещенных спиродигидропиран-2-онов **A**, обладающих анальгетической активностью (схема 1). Образование спирогетероциклических соединений связано с внутримолекулярной циклизацией первоначальных продуктов присоединения в результате нуклеофильной атаки енолятного атома кислорода на карбонильный атом углерода, причем циклизация наблюдается при проведении взаимодействия с реактивами Реформатского, содержащими алициклические фрагменты от циклобутанового до циклогептанового при кипячении в смеси бензол–ГМФТА, 20 : 1, в течение 2 ч [1–3].

Замещенные амиды 2-оксохромен-3-карбоновых кислот, представляющие собой более стериче-

чески загруженные электрофильные субстраты, нежели халконы, могут давать в результате взаимодействия с алициклическими реактивами Реформатского продукты присоединения по двойной связи гетероциклического фрагмента **B** или спирохроменопиридинтрионы **C**, образующиеся в результате внутримолекулярной циклизации первоначальных продуктов присоединения. Образование соединений **B** или **C** в реакции зависит от природы заместителя при атоме азота, размера цикла в цинкорганическом реагенте и температуры проведения синтеза (схема 1) [4–7].

Ранее нами было обнаружено, что взаимодействие реактива Реформатского **1**, полученного из метил-1-бромциклопентанкарбоксилата и цинка, с 3-(3-фенилакрилоил)- и 3-[3-(4-хлорфенил)акрилоил]-2Н-хромен-2-онами **2a**, **b** при кипячении в смеси бензол–ТГФ–ГМФТА,

Схема 1



20 : 20 : 1, в течение 4 ч приводит к образованию метил-1-[(*Z*)-3-((*E*)-3-арил-1-гидроксиаллилиден)-2-оксохроман-4-ил]циклопентанкарбоксилатов **4a**, **b** (схема 2), структура которых подтверждена данными ИК и ЯМР спектроскопии [8].

В продолжение этих исследований и с целью получения новых потенциально биологически активных соединений нами было изучено взаимодействие реактива Реформатского (**1**) с более широким рядом 3-(3-арилакрилоил)-2*H*-хромен-2-онов **2a–i**.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для установления влияния температуры реакцию 3-(3-арилакрилоил)-2*H*-хромен-2-онов **2** с реактивом Реформатского **1** проводили в различ-

ных условиях (таблица). Использование ГМФТА обусловлено низкой растворимостью в углеводородах и ТГФ промежуточно образующихся цинкорганических продуктов **3**.

Оказалось, что во всех изученных условиях взаимодействие соединения **2b** с цинкорганическим реагентом **1**, взятым в двукратном избытке, происходит аналогично описанному ранее [8], а именно: происходит присоединение реактива **1** к двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента, и после гидролиза реакционной массы выделяется метил-1-[(*Z*)-3-[(*E*)-1-гидрокси-3-(4-хлорфенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил]циклопентан-1-карбоксилат (**4b**) (схема 2).

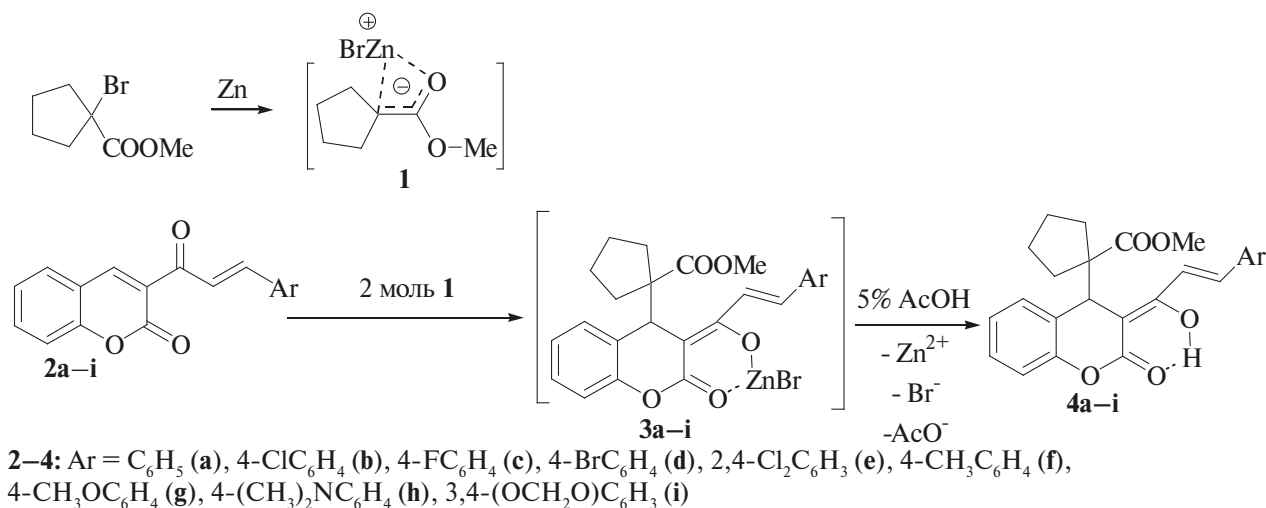
Таблица. Влияние условий реакции на выход продукта **4b**

Растворитель	Условия	Выход, %
Бензол–ТГФ–ГМФТА ^a	4 ч, кипячение	56 [8]
Бензол–ГМФТА ^b	4 ч, кипячение	59
Толуол–ГМФТА ^b	4 ч, выдерживание при 95°C	63
Толуол–ГМФТА ^b	4 ч, кипячение	61
Толуол–ГМФТА ^b	6 ч, кипячение	58
<i>o</i> -Ксилол–ГМФТА ^b	4 ч, кипячение	38

^a Соотношение растворителей в смеси 20 : 20 : 1.

^b Соотношение растворителей в смеси 10 : 1.

Схема 2



Так как в ходе работы было обнаружено, что низкая растворимость некоторых исходных соединений (**2d**, **e**, **h**) в смеси бензол–ТГФ–ГМФТА, 20 : 20 : 1 и 5 : 5 : 1, препятствует проведению их взаимодействия с реактивом Реформатского по методике, описанной в литературе [8], решено было выбрать другие условия проведения синтеза. Растворимость этих соединений оказалась недостаточной и в смеси бензол–ГМФТА 10 : 1, а в смеси толуол–ГМФТА 10 : 1 резко повышалась при значениях температуры, близких значениям температуры кипения смеси растворителей. Использование смеси толуол–ГМФТА также представлялось более предпочтительным в связи с большей безопасностью толуола по сравнению с бензолом. Поскольку было установлено, что выходы ранее описанных соединений **4a**, **b** при кипячении в смеси толуол–ГМФТА 10 : 1 в течение 4 ч близки к достигнутому ранее [8], синтез ряда соединений **4a–i** выполняли в данных условиях.

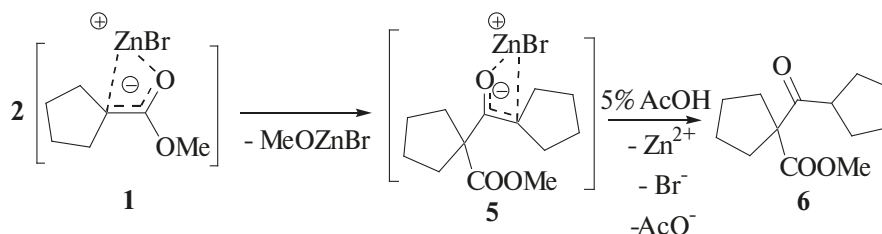
При исследовании реакционных масс после гидролиза методом ТСХ было обнаружено присутствие исходных соединений, в некоторых случаях (синтез продуктов **4d**, **h**) исходные соединения **2** были выделены из реакционной массы (9.7 и 7.1% от первоначальной загрузки соответственно). Увеличение времени проведения реакции к заметному увеличению выходов продуктов **4** и полной конверсии исходных соединений **2** не привело. При взаимодействии цинкорганического реагента

1 с соединениями **2a**, **b**, **f** при кипячении в смеси *o*-ксилол–ГМФТА, 10 : 1, в течение 4 ч наблюдалось значительное осмоление реакционной массы и снижение выхода продуктов **4**, в то время как полная конверсия исходных соединений не была достигнута. Также при использовании смеси растворителей *o*-ксилол–ГМФТА и увеличении времени нагревания реакционной смеси обнаружено образование неидентифицируемых продуктов реакции. Присутствие следовых количеств этих продуктов выявлено и при исследовании методом ТСХ реакционных масс после проведения синтеза соединений **4** в других смесях растворителей.

Внутримолекулярная циклизация продуктов присоединения **3**, несмотря на увеличение температуры реакции, не идет во всех случаях. Это, вероятно, связано с возникновением координационной связи между цинком и кислородом карбонильной группы 2-оксохроменового фрагмента, из-за чего не происходит сближение метоксикарбонильной группы и енолятного атома кислорода и не может быть осуществлена атака последнего на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы, а также может объясняться недостаточной нуклеофильностью енолятного атома кислорода.

Селективность присоединения реактива Реформатского к двойной связи C=C лактонного цикла объясняется большей реакционной способностью этой связи, за счет активации 2 электроноакцепторными группами, по сравнению со связью

Схема 3



$\text{C}=\text{C}$ арилакрилоильного фрагмента. Аналогичное присоединение по двойной связи гетероциклического фрагмента наблюдалось при взаимодействии соединений **2** с α, α -дибромкетонами и цинком [9], а также при взаимодействии алициклических реактивов Реформатского с арилметиленгидразидами 2-оксохромен-3-карбоновых кислот [10].

Несмотря на проведение реакции соединений **2** с двукратным избытком реактива Реформатского, продукты взаимодействия по двойной связи $\text{C}=\text{C}$ акрилоильного фрагмента не были зафиксированы ни в одном из случаев. Дальнейшему присоединению второй молекулы реагента **1** препятствует не только стерическая загруженность самого реагента и промежуточного продукта **3**, но и, в большей степени, дезактивация двойной связи за счет енолизации сопряженной с ней карбонильной группы.

При исследовании реакционных масс методами ТСХ и ГХ–МС также было зафиксировано присутствие метилового эфира 1-(циклопентилкарбонил)циклопентанкарбоновой кислоты (**6**), образующегося при взаимодействии между собой 2 молекул реактива Реформатского (схема 3).

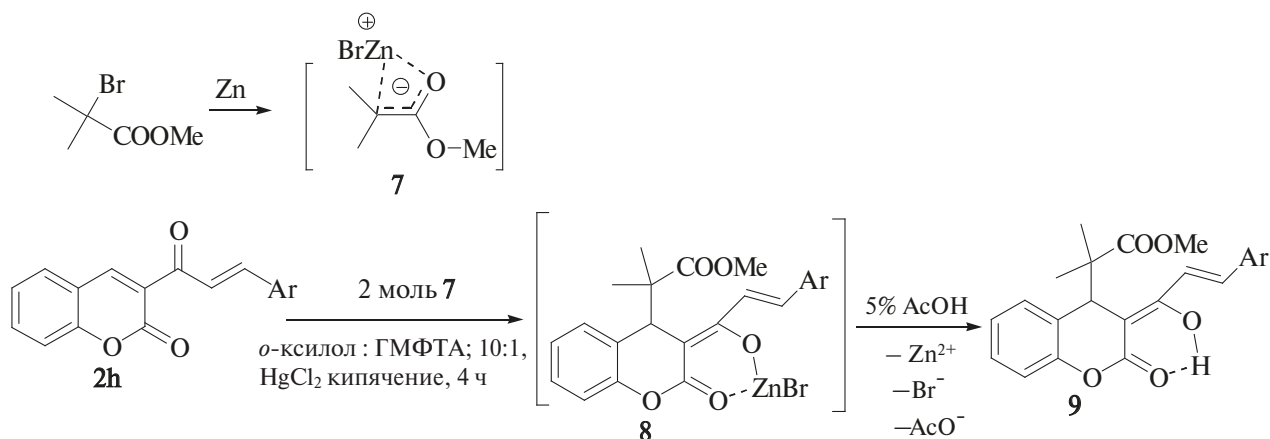
Образование подобного соединения наблюдалось ранее для реактива Реформатского, полученного из метил-1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка в отсутствие в реакционной массе электрофильного субстрата [11]. Соединение **6** было получено ранее при взаимодействии реактива Реформатского **1** с хлорангидридом циклопентанкарбоновой кислоты [12]. Образование продукта **6** в данном случае связано, вероятно, с неактивностью двойной связи $\text{C}=\text{C}$ промежуточного продукта **3** в отношении реактива Реформатского.

Таким образом, можно сделать вывод о влиянии на региоселективность реакции и отсутствие циклизации интермедиата в большей степени электронных, нежели стерических факторов. Для подтверждения этого предположения было проведено взаимодействие соединения **2h** с модельным, менее стерически загруженным реактивом Реформатского **7**, образованным из метил- α -бромизобутирата и цинка, при кипячении в смеси *o*-ксилол–ГМФТА, 10 : 1, в течение 4 ч. Обнаружено, что реакция протекает аналогично описанному выше, и в результате образуется метил-2-[(*Z*)-3-[(*E*)-3-(4-диметиламинофенил)-1-гидроксиаллилиден]-2-оксохромен-4-ил]-2-метилпропаноат (**9**), а продукты внутримолекулярной циклизации интермедиата **8** или взаимодействия бромцинкенолята **7** с двойной связью акрилоильного фрагмента соединения **2h** не были обнаружены (схема 4).

В спектрах ЯМР ^1H продуктов **4** и **9** наиболее характерными являются сигналы протонов енольных гидроксильных групп в области 12.85–13.13 м.д., синглеты метоксильных групп при 3.52–3.61 м.д., сигналы только одного протона пиран-2-онового цикла в виде синглетов в области 4.33–4.43 м.д., а также дублеты с химическими сдвигами 6.71–7.08 и 7.55–7.98 м.д. (J 15.2–15.6 Гц), принадлежащие протонам при кратной углерод–углеродной связи в *транс*-положении. В некоторых случаях сигнал, соответствующий протону в положении 2 аллилденового заместителя, представляет собой дублет дублетов благодаря спин-спиновому взаимодействию с протоном енольной гидроксильной группы (J 0.8–1.6 Гц).

Наличие одного набора сигналов в спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **4** и **9** свидетельствует о том, что данные соединения существуют полностью в енольной форме, устойчивость

Схема 4



которой, вероятно, придает существующая в молекуле система сопряжений, а также внутримолекулярная водородная связь. Низкая частота полос поглощения в ИК спектрах лактонных карбонильных групп (1650–1633 см⁻¹) также указывает на образование с их участием водородных связей и системы сопряжений с двойными связями C=C.

Рентгеноструктурный анализ (РСА) монокристалла соединения **4e** подтвердил, что данное соединение существует в енольной форме не только в растворе, но и в кристаллическом состоянии (рисунок).

По данным РСА, соединение **4e** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии (рисунок). Пира-

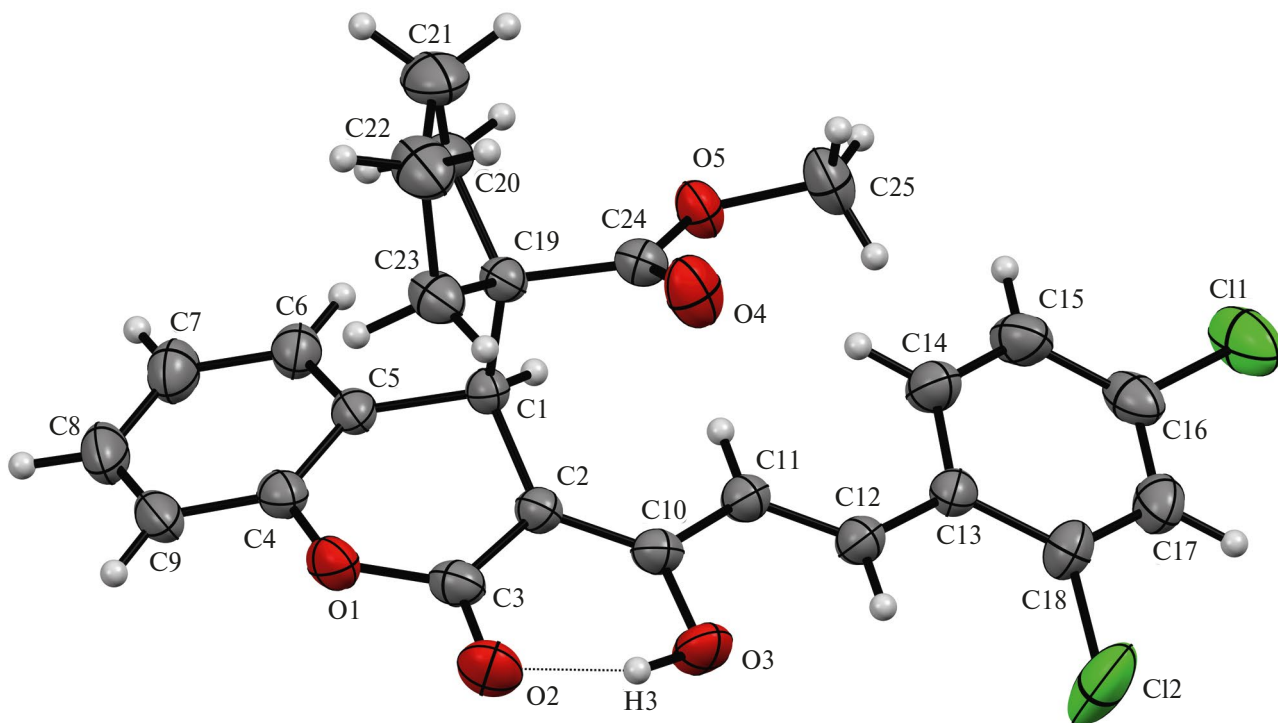


Рисунок. Общий вид молекулы 1-[(Z)-3-[(E)-3-(2,4-дихлорфенил)-1-гидроксиаллилиден]-2-оксохроман-4-ил]циклопентанкарбоксилата (**4e**) в тепловых эллипсоидах 30% вероятности по данным РСА

новый цикл находится в конформации *искаженная ванна*, атомы C² и C³ отклонены от плоскости C¹C⁵C⁴O¹ на 0.70 и 0.49 Å соответственно. Существование соединения в енольной форме с локализацией атома водорода у атома O³ однозначно подтверждается распределением длин связей в 1,3-дикарбонильном фрагменте. Так, связь C¹⁰—O³ имеет длину 1.341(4) Å, характерную для енольных групп, и заметно большую, чем длина связи C₃=O² 1.231(4) Å. РСА также подтверждает образование внутримолекулярной водородной связи O³—H³...O² [H³...O² 1.64(4) Å, O³...O² 2.529(4) Å, O³—H³ 0.98(4) Å, O³H³O² 148(4)°].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измерены на приборе MP-70 фирмы Mettler Toledo (Швейцария). ИК-спектры синтезированных соединений записаны в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре Spectrum Two фирмы PerkinElmer (США). Спектры ЯМР ¹H, ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD400 (Швейцария) (рабочая частота 400 МГц (¹H) и 100 МГц (¹³C)) в CDCl₃, внутренний стандарт — остаточные сигналы растворителя (7.26 м.д. для ядер ¹H, 77.2 м.д. для ядер ¹³C). Элементный анализ выполнен на анализаторе vario MICRO cube (Германия). Газовую хроматографию и масс-спектрометрию проводили на приборе “Agilent 7890”, оснащенный масс-селективным детектором “Agilent 5977A”. ТСХ проводили на пластинках Sorbfil, элюенты — петролейный эфир—этилацетат, 5:1, петролейный эфир—этилацетат, 2:1, — проявляли УФ излучением 254 нм и 15%-ным водным раствором серной кислоты, насыщенным Ce(SO₄)₂, с последующим прокаливанием.

Для РСА использован обломок желтого кристалла размером 0.55 × 0.09 × 0.05 мм. Кристалл моноклинный, пространственная группа *P*₂₁/с, *a* 15.095(4) Å, *b* 11.196(3) Å, *c* 13.360(3) Å, β 93.55(2)°, *V* 2253.6(10) Å³, C₂₅H₂₂Cl₂O₅, *Z* 4. Набор экспериментальных отражений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором (MoKα-излучение, 295(2) К, ω-сканирование, шаг сканирования 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [13]. Всего измерено 11103 отражений, из них независимых 5374, 2705 отражений с *I* > 2σ(*I*). Структура расшифрована с помощью программы

SUPERFLIP [14] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по *F*² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [15] с графическим интерфейсом OLEX2 [16]. Атомы водорода включены в уточнение на модели *наездник* в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами (за исключением атома водорода группы OH, уточненного независимо в изотропном приближении). Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0690 (для отражений с *I* > 2σ(*I*)), *wR*₂ 0.2175 (для всех отражений), *S* 1.025. Результаты рентгеноструктурного исследования зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC2260471. Эти материалы находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

Исходные метиловые эфиры 1-бромциклопентанкарбоновой и α-бромизомасляной кислот синтезировали последовательным взаимодействием циклопентанкарбоновой или изомасляной кислоты соответственно с тионилхлоридом, бромом и метанолом по ранее описанным методикам [17]. Исходные 3-(3-арилакрилоил)-2Н-хромен-2-оны **2a–i** получены по известным методикам [18] взаимодействием 3-ацетилхромен-2-она с ароматическими альдегидами при кипячении в хлороформе в присутствии пиперидина. 3-Ацетилхромен-2-он получен из салицилового альдегида и ацетоуксусного эфира [18]. Для синтеза всех исходных соединений использовали коммерчески доступные реагенты (Acros Organics, Alfa Aesar, Sigma Aldrich, ВЕКТОН).

1-[(*Z*)-3-((*E*)-3-Арил-1-гидроксиаллилен)-2-оксохромен-4-ил]циклопентан-1-карбоксилаты (4a–i). *Общая методика.* В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещали 3.5 ммоль соответствующего 3-(3-арилакрилоил)-2Н-хромен-2-она **2**, 1.45 г (7 ммоль) метилового эфира 1-бромциклопентанкарбоновой кислоты, 0.65 г (10 ммоль) цинка, 15 мл толуола, 1.5 мл ГМФТА и 10 мг (0.04 ммоль) сулемы. Смесь нагревали в течение 4 ч, охлаждали, декантировали с избытка цинка, гидролизovali 5%-ной уксусной кислотой. Органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды

экстрагировали этилацетатом. Сушили экстракт безводным сульфатом натрия, растворители отгоняли, прибавляли 5 мл этанола и оставляли кристаллизоваться. Полученные продукты перекристаллизовывали из этилацетата. Выходы продуктов приведены после очистки без учета конверсии исходного соединения.

Кроме того, для соединений **2a**, **b** было проведено взаимодействие по аналогичной методике, но при кипячении реакционной смеси в течение 6 ч, для соединений **2a**, **b**, **f** — с использованием вместо толуола того же объема *o*-ксилола, а для соединения **2b** — с использованием вместо толуола того же объема бензола, а также при выдерживании реакционной массы в смеси толуол—ГМФТА, 10 : 1, при температуре 95°C, вместо кипячения, в течение 4 ч. Выходы продуктов **4a**, **b**, **f** приведены для каждого соединения с указанием растворителя и времени нагревания реакционной массы.

Метил-1-[(Z)-3-((E)-1-гидрокси-3-фенилаллилен)-2-оксохроман-4-ил]циклопентан-1-карбоксилат (4a). Получен из 0.97 г соединения **2a**. Выход 0.76 г (54%) (толуол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), 0.79 г (56%) (толуол—ГМФТА, 10 : 1, 6 ч), 0.48 г (34%) (*o*-ксилол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), белое кристаллическое вещество, т.пл. 158–159°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1727, 1643 (C=O), 1617 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.40–1.69 м (6H), 1.96–2.04 м (1H), 2.05–2.10 м (1H) [(CH₂)₄], 3.60 с (3H, MeO), 4.43 с (1H, CH), 7.02 д.д. (1H, CH=, *J* 15.6, 1.6 Гц), 7.10 т, 7.13 д.д., 7.16 д.д., 7.29 т.д. (4H, H^{Ar}, хроман, *J* 7.5, 2.0 Гц), 7.40 т (1H), 7.42 т (2H), 7.60 д (2H) (Ph, *J* 7.8 Гц), 7.67 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.97 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 23.0, 23.3, 31.9, 32.8, 63.3 (C_{циклопентан}); 42.1 (CH); 52.3 (MeO); 95.3, 117.1, 117.9, 123.3, 124.5, 128.2, 128.9, 128.9, 129.2, 130.18, 135.53, 140.09, 151.22 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 169.4, 171.0, 176.4 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 72.37; H 5.82. C₂₅H₂₄O₅. Вычислено, %: C 74.24; H 5.98.

Метил-1-[(Z)-3-[(E)-1-гидрокси-3-(4-хлорфенил)аллилен]-2-оксохроман-4-ил]циклопентан-1-карбоксилат (4b). Получен из 1.09 г соединения **2b**. Выход 0.94 г (61%) (толуол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), 0.89 г (58%) (толуол—ГМФТА, 10 : 1, 6 ч), 0.59 г (38%) (*o*-ксилол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), 0.91 г (59%) (бензол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), 0.96 г (63%)

(толуол—ГМФТА, 10 : 1, 95°C, 4 ч), светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 178–179°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1718, 1646 (C=O), 1623 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.38–1.60 м (6H), 1.97–2.12 м (2H) [(CH₂)₄], 3.59 с (6H, MeO), 4.41 с (1H, CH), 7.00 д.д. (1H, CH=, *J* 15.6, 1.6 Гц), 7.07–7.15 м (2H), 7.17 д.д. (1H, *J* 7.6, 1.6 Гц), 7.29 т.д. (1H, *J* 7.6, 2.0 Гц) (H^{Ar}, хроман), 7.40 д, 7.53 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.61 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.93 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.9, 23.3, 32.0, 32.6, 63.2 (C_{циклопентан}); 42.1 (CH); 52.3 (MeO); 95.7, 117.1, 118.4, 123.1, 124.6, 129.0, 129.0, 129.3, 129.5, 134.0, 136.1, 138.5, 151.2 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 168.9, 170.9, 176.4 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 68.53; H 5.37. C₂₅H₂₃ClO₅. Вычислено, %: C 68.41; H 5.28.

Метил-1-[(Z)-3-[(E)-1-гидрокси-3-(4-фторфенил)аллилен]-2-оксохроман-4-ил]циклопентан-1-карбоксилат (4c). Получен из 1.03 г соединения **2c**. Выход 0.77 г (52%), желтоватое кристаллическое вещество, т.пл. 179–180°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1725, 1644 (C=O), 1624 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.38–1.61 м (6H), 1.97–2.00 м (1H), 2.03–2.12 м (1H) [(CH₂)₄], 3.60 с (6H, MeO), 4.41 с (1H, CH), 6.94 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 7.07–7.18 м (5H), 7.25–7.31 м (1H) 7.56–7.65 м (3H) (H^{Ar}, хроман, 4-FC₆H₄, CH=), 12.96 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.9, 23.3, 31.9, 32.7, 63.3 (C_{циклопентан}); 45.9 (CH); 51.9 (MeO); 95.3, 116.2, 116.4, 117.1, 117.7 (2 сигнала), 123.2, 124.5, 128.9, 129.0, 130.0, 130.1, 131.8 (2 сигнала), 138.7, 151.2, 162.7, 165.2 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 169.2, 170.9, 176.5 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 70.91; H 5.56. C₂₅H₂₃FO₅. Вычислено, %: C 71.08; H 5.49.

Метил-1-[(Z)-3-[(E)-3-(4-бромфенил)-1-гидроксипаллилен]-2-оксохроман-4-ил]циклопентан-1-карбоксилат (4d). Получен из 1.24 г соединения **2d**. Выход 1.13 г (67%), белое кристаллическое вещество, т.пл. 191–192°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1717, 1645 (C=O), 1623 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.37–1.58 м (6H), 1.94–2.12 м (2H) [(CH₂)₄], 3.58 с (3H, MeO), 4.40 с (1H, CH), 7.08 д (1H, CH=, *J* 15.6, 0.8 Гц), 7.11–7.19 м (3H), 7.28 т.д. (1H, *J* 7.6, 1.6 Гц) (H^{Ar}, хроман), 7.44 д, 7.54 д (4H, 4-BrC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.58 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.85 д (1H, OH, *J* 0.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.9, 23.3, 32.0, 32.6, 63.2 (C_{циклопентан}); 42.1 (CH); 52.3 (MeO); 95.8, 117.1, 118.5, 123.1, 124.4, 124.5, 129.0 (2 сигнала),

129.5, 132.4, 134.4, 138.5, 151.1 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 168.8, 170.9, 176.4 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 61.93; H 4.67. C₂₅H₂₃BrO₅. Вычислено, %: C 62.12; H 4.80.

Помимо продукта из реакционной массы выделено 0.12 г (0.34 ммоль) исходного соединения **2d**.

Метил-1-{(Z)-3-[(E)-1-гидрокси-3-(2,4-дихлорфенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4e). Получен из 1.21 г соединения **2e**. Выход 1.09 г (66%), светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 152–153°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1731, 1645 (C=O), 1627 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.40–1.63 м (6H), 1.97–2.14 м (2H) [(CH₂)₄], 3.61 с (3H, MeO), 4.41 с (1H, CH), 7.03 д.д (1H, CH=, *J* 15.6, 1.6 Гц), 7.10–7.20 м (3H), 7.28–7.35 м (2H), 7.46 д (1H, *J* 2.0 Гц), 7.68 д (1H, *J* 8.8 Гц) (H^{Ar}, хроман, 2,4-Cl₂C₆H₃), 7.98 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.91 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.9, 23.3, 32.1, 32.5, 63.2 (С_{циклопентан}); 42.1 (CH); 52.3 (MeO); 96.5, 117.1, 120.8, 122.9, 124.6, 127.8, 128.5, 129.0, 129.0, 130.2, 132.4, 134.4, 135.6, 136.1, 151.1 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 168.3, 170.7, 176.4 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 63.62; H 4.54. C₂₅H₂₂Cl₂O₅. Вычислено, %: C 63.44; H 4.68.

Метил-1-{(Z)-3-[(E)-1-гидрокси-3-(4-метилфенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4f). Получен из 1.02 г соединения **2f**. Выход 0.74 г (51%) (толуол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), 0.39 г (27%) (о-ксилол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), желтоватое кристаллическое вещество, т.пл. 155–156°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1716, 1647 (C=O), 1623 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.39–1.62 м (6H), 1.97–2.00 м (1H), 2.07–2.10 м (1H) [(CH₂)₄], 2.40 (3H, Me), 3.60 с (3H, MeO), 4.42 с (1H, CH), 6.99 д.д (1H, CH=, *J* 15.6, 1.6 Гц), 7.08–7.18 м (3H), 7.29 м (1H) (H^{Ar}, хроман), 7.23 д, 7.50 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 8.0 Гц), 7.66 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.99 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.6 (Me), 22.9, 23.3, 31.8, 32.3, 63.3 (С_{циклопентан}); 42.0 (CH); 52.2 (MeO); 94.8, 116.8, 117.0, 123.3, 124.5, 128.2, 128.8, 128.9, 129.9, 132.8, 140.2, 140.7, 151.2 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 169.8, 171.0, 176.4 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 74.78; H 6.38. C₂₆H₂₆O₅. Вычислено, %: C 74.62; H 6.26.

Метил-1-{(Z)-3-[(E)-1-гидрокси-3-(4-метоксифенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}цикло-

пентан-1-карбоксилат (4g). Получен из 1.07 г соединения **2g**. Выход 0.96 г (63%), светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 151–152°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1728, 1642 (C=O), 1616 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.29–1.52 м (6H), 1.86–2.06 м (2H) [(CH₂)₄], 3.52 с, 3.77 с (6H, 2 MeO), 4.34 с (1H, CH), 6.80 д (1H, CH=, *J* 15.2 Гц), 6.86 д, 7.47 д (4H, 4-MeOC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 6.99–7.09 м (3H), 7.19 м (1H) (H^{Ar} хроман), 7.55 д (1H, CH=, *J* 15.2 Гц), 12.95 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.8, 23.1, 31.6, 32.7, 63.1 (С_{циклопентан}); 42.8 (CH); 52.1, 55.4 (2 MeO); 94.1, 114.5, 115.4, 116.9, 123.2, 124.2, 128.1, 128.6, 128.7, 129.7, 139.7, 151.1, 161.4 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 170.0, 170.9, 176.3 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 71.97; H 5.91. C₂₆H₂₆O₆. Вычислено, %: C 71.87; H 6.03.

Метил-1-{(Z)-3-[(E)-1-гидрокси-3-(4-диметиламинофенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4h). Получен из 1.12 г соединения **2h**. Выход 1.08 г (69%), красно-оранжевое кристаллическое вещество, т.пл. 158–159°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1728, 1647 (C=O), 1590 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.37–1.69 м (6H), 1.90–2.01 м (1H), 2.03–2.13 м (1H) [(CH₂)₄], 3.04 с (6H, Me₂N), 3.61 с (3H, MeO), 4.43 с (1H, CH), 6.72 д, 7.50 д (4H, 4-Me₂NC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 6.71 д (1H, CH=, *J* 15.2 Гц), 7.06–7.16 м (3H), 7.24–7.28 м (1H, H^{Ar} хроман), 7.63 д (1H, CH=, *J* 15.2 Гц), 13.12 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 23.0, 23.3, 31.5, 33.0, 63.4 (С_{циклопентан}); 40.3 (Me₂N); 41.9 (CH); 52.2 (MeO); 92.8, 112.2, 112.6, 117.1, 123.4, 123.7, 124.5, 128.6, 128.8, 130.0, 140.9, 151.4, 151.9 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 171.1, 171.3, 176.6 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 72.63; H 6.41; N 3.05. C₂₇H₂₉NO₅. Вычислено, %: C 72.46; H 6.53; N 3.13.

Помимо продукта из реакционной массы выделено 0.08 г (0.25 ммоль) исходного соединения **2h**.

Метил-1-{(Z)-3-[(E)-3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-гидроксиаллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4i). Получен из 1.12 г соединения **2i**. Выход 0.84 г (54%), желтое кристаллическое вещество, т.пл. 158–159°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1726, 1633 (C=O), 1617 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.37–1.63 м (6H), 1.93–2.14 м (2H) [(CH₂)₄], 3.57 с (3H, MeO), 4.40 с (1H, CH), 6.02 с (2H, OCH₂O), 6.78–6.90 м (2H), 7.02–7.20 м (5H), 7.23–7.31 м (1H) (CH=, H^{Ar}), 7.58 д (1H, CH=, *J* 15.4 Гц), 12.99 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.9, 23.3, 31.8, 32.8, 63.2 ($\text{C}_{\text{циклопентан}}$); 42.0 (CH); 52.2 (MeO); 101.7 (OCH_2O); 94.6, 106.6, 108.9, 116.0, 117.0, 123.3, 124.4, 124.6, 128.8, 128.9, 130.0, 139.8, 148.7, 149.7, 151.2 ($\text{C}=\text{C}^{\text{Ar}}$, $\text{CH}=\text{CH}$); 169.8, 171.0, 176.4 ($=\text{C}-\text{OH}$, 2 CO). Найдено, %: C 69.81; H 5.47. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_7$. Вычислено, %: C 69.63; H 5.39.

Метил-2-[(Z)-3-[(E)-3-(4-диметиламинофенил)-1-гидроксиаллилиден]-2-оксохроман-4-ил]-2-метилпропаноат (9). Получен из 1.12 г соединения **2h** аналогично соединениям **4**, вместо толуола был взят тот же объем *o*-ксилола, а вместо метил-1-бромциклопентанкарбоксилата 7 ммоль (1.27 г) метил- α -бромизобутирата. Выход 0.84 г (57%), красно-оранжевое кристаллическое вещество, т.пл. 113–114°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1725, 1650 ($\text{C}=\text{O}$), 1593 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.07 с (3H), 1.12 с (3H) [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 3.04 с (6H, Me_2N), 3.57 с (3H, MeO), 4.32 с (1H, CH), 6.72 д, 7.50 д (4H, 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, J 8.8 Гц), 6.81 д (1H, CH=, J 15.3 Гц), 7.08–7.12 м (2H), 7.19 д (1H, J 7.6 Гц), 7.25–7.30 м (1H) (H^{Ar} хроман), 7.63 д (1H, CH=, J 15.3 Гц), 13.13 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.5, 22.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$]; 40.3 (Me_2N); 44.1 (CH); 50.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$]; 52.2 (MeO); 92.3, 112.2, 112.7, 117.0, 123.1, 123.4, 124.2, 128.8, 129.2, 130.1, 140.9, 151.7, 151.9 ($\text{C}=\text{C}^{\text{Ar}}$, $\text{CH}=\text{CH}$), 171.3 (2 сигнала), 177.0 ($=\text{C}-\text{OH}$, 2 CO). Найдено, %: C 72.13; H 6.54; N 3.27. $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 71.24; H 6.46; N 3.32.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие 3-(3-арилакрилоил)-2H-хромен-2-онов с метил-1-бромциклопентанкарбоксилатом и цинком, взятыми в избытке, происходит исключительно по двойной связи гетероциклического фрагмента и приводит после гидролиза реакционной смеси к продуктам присоединения, существующим в енольной форме. Структура продуктов подтверждена методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и РСА.

Получены новые продукты присоединения реактива Реформатского на основе 1-бромциклопентанкарбоксилата к 3-арилакрилоилхромен-2-онам. Установлено, что повышение температуры и увеличение времени нагревания реакционной смеси не приводит ни к циклизации первоначальных продуктов присоединения,

ни к взаимодействию цинкорганического реагента с двойной связью акрилоильного фрагмента.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра мирового уровня “Рациональное недропользование”, 2024 г.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Елена Александровна Никифорова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9154>

Дмитрий Павлович Зверев, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6060-7678>

Максим Викторович Дмитриев, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

Николай Федорович Кириллов, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6149-6829>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г. *ЖОХ*. **2008**, 78, 1189–1191. [Kirillov N.F., Gavrilov A.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, 78, 1422–1424.] doi 10.1134/S1070363208070244
2. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г. *ЖОрХ*. **2008**, 44, 975–976. [Kirillov N.F., Gavrilov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 963–964.] doi 10.1134/S1070428008070051
3. Кириллов Н.Ф., Махмудов Р.Р., Гаврилов А.Г., Марданова Л.Г., Вахрин М.И. *Хим. фарм. ж.* **2013**, 47, 41–42. [Kirillov N.F., Makhmudov R.R., Gavrilov A.G., Mardanova L.G., Vakhnin M.I. *Pharm. Chem. J.* **2013**, 47, 40–41.] doi 10.1007/s11094-013-0892-7
4. Шепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. *ЖОХ*. **2006**, 76, 1194–1197. [Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhnin M.I., Bayanova O.B., Shurov S.N., Silaichev P.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, 76, 1146–1149.] doi 10.1134/S1070363206070255
5. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Байбародских Д.В. *ЖОрХ*. **2015**, 51, 535–538. [Nikiforova E.A., Kirillov N.F., Baybarodskikh D.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 518–521.] doi 10.1134/S1070428015040090
6. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В., Байбародских Д.В. *ЖСХ*. **2016**, 57, 1327–1329. [Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Dmitriev M.V., Baibarodskikh D.V. *J. Struct. Chem.* **2016**, 57, 1263–1265.] doi 10.1134/S0022476616060275

7. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. *ЖОрХ*. **2007**, *43*, 1549–1551. [Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhrin M.I., Bayanova O.B., Shurov S.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1545–1547.] doi 10.1134/S1070428007100235
8. Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф., Байбародских Д.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1304–1306. [Nikiforova E.A., Kirillov N.F., Baibarodskikh D.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1244–1245. doi 10.1134/S1070428019080281]
9. Щепин В.В., Калужный М.М., Русских Н.Ю. *ХГС*. **2004**, *40*, 1108–1109. [Shchepin V.V., Kalyugnii M.M., Russkikh N.Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 956–957.] doi 10.1023/B:СОНС.0000044582.88939.04
10. Никифорова Е.А., Махмудов Р.Р., Рудин А.А., Дмитриев М.В., Байбародских Д.В., Кириллов Н.Ф., Зверев Д.П., Романов А.М. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 76–84. [Nikiforova E.A., Makhmudov R.R., Rudin A.A., Dmitriev M.V., Baibarodskikh D.V., Kirillov N.F., Zverev D.P., Romanov A.M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 64–71.] doi 10.1134/S1070363221010060
11. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Васянин А.Н., Дмитриев М.В. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 530–534. [Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Vasyanin A.N., Dmitriev M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 513–517.] doi 10.1134/S1070428015040089
12. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. *ЖОрХ*. **2004**, *74*, 1009–1012. [Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhrin M.I. **2004**, *74*, 933–936.] doi 10.1023/B:RUGC.0000042430.44366.01
13. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27–03–2014 CrysAlis171.NET).
14. Palatinus L., Chapuis G.J. *Appl. Crystallogr.* **2007**, *40*, 786–790. doi 10.1107/s0021889807029238
15. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
16. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.J. *Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/s0021889808042726
17. *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4th ed., vol. 9, p. 9.
18. Čačić M., Molnar M., Strelec I. *Heterocycles*. **2011**, *83*, 1553–1566. doi 10.3987/com-11–12196

Reaction of 3-(3-Arylacryloyl)-2H-chromen-2-ones with Methyl 1-Bromocyclopentanecarboxylate and Zinc

E. A. Nikiforova*, D. P. Zverev, M. V. Dmitriev, and N. F. Kirillov

Perm State National Research University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia

*e-mail: vikro@ya.ru

Received May 15, 2023; revised May 25, 2023; accepted May 27, 2023

The Reformatsky reagent, derived from the methyl 1-bromocyclopentanecarboxylate and zinc, selectively attaches to the double carbon-carbon bond of the heterocyclic fragment 3-(3-arylacryloyl)-2H-chromen-2-ones, resulting after hydrolysis of the reaction mixture the adducts that exist in enolic form. The structure of the adducts was confirmed by X-ray diffraction analysis. The addition to the carbon-carbon bond of the acryloyl fragment or the intramolecular cyclization of the adducts was not detected, despite the use of the excess of Reformatsky reagent, increase of the temperature, and increase of the duration of heating of the reaction mixture.

Keywords: Reformatsky reaction, alicyclic Reformatsky reagents, methyl 1-bromocyclopentanecarboxylate, 2-oxochromenes, α , β -unsaturated carbonyl compounds, X-ray diffraction analysis