

В. А. Самсонов, Л. Б. Володарский

**ОБРАЗОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРАНА,
ИНДОЛА И ЦИННОЛИНА ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ
7-(N-МОРФОЛИНИЛ)-7-МЕТИЛ-8a-ГИДРОКСИ-4,5,8,8a-ТЕТРА-
ГИДРО-7Н-ПИРРОЛО[3,2-*e*]-2,1,3-БЕНЗОКСАДИАЗОЛ-
6-ОКСИДА С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

7-(N-Морфолинил)-7-метил-8a-гидрокси-4,5,8,8a-тетрагидро-7Н-пирроло-[3,2-*e*]-2,1,3-бензоксадиазол-6-оксид ведет себя как синтетический эквивалент 1,4-дикарбонильного соединения в реакциях с аминами, гидросиламином и гидразином, образуя производные бензофурана, индола, 1,4-диоксима и пиридазина. Это соединение вступает также в реакции, характерные для нитронов, присоединяет воду и гидрид-ион.

При изучении свойств α -изонитрозокетонов нами было обнаружено, что они легко взаимодействуют с енаминами либо с карбонильными соединениями и аминами с образованием пирролин-N-оксидного цикла. В эту реакцию вступают как алициклические α -изонитрозокетоны (например, 4-оксо-5-гидроксиамино-4,5,6,7-тетрагидро-2,1,3-бензоксадиазол, его N-оксид и 2,6-дизонитрозоциклогексанон), так и ациклические (например, ω -изонитрозоацетофенон) [1, 2].

В присутствии кислот пирролин-N-оксиды способны образовывать производные пиррола и индола, в том числе малодоступные 1-гидроксииндолы [1]. В реакциях с нуклеофильными реагентами пирролин-N-оксиды ведут себя как синтетические эквиваленты 1,4-дикарбонильных соединений [2]. В настоящей работе было продолжено изучение свойств этих соединений на примере полученного ранее [1] из 4-оксо-5-гидроксиамино-4,5,6,7-тетрагидро-2,1,3-бензоксадиазола (I), 7-(N-морфолинил)-7-метил-8a-гидрокси-4,5,8,8a-тетрагидро-7Н-пирроло[3,2-*e*]-2,1,3-бензоксадиазол-6-оксида (II) — производного пирролин-N-оксида.

Нагревание соединения II в воде приводит к исходному изонитрозокетону I, а кипячение в 5% соляной кислоте — к 7-метилфурано[3,2-*e*]-2,1,3-бензоксадиазолу (III). Вывод о строении последнего был сделан на основании аналитических и спектральных данных (см. табл. 1, 2 и 3). Химические сдвиги атомов углерода фуранового цикла соединения III в спектре ЯМР ^{13}C аналогичны химическим сдвигам атомов углерода, указанным в монографии [3] для производных бензофурана. Вероятно, при кипячении в кислой среде первоначально происходит гидролиз пирролин-N-оксидного цикла соединения II до соответствующего 1,4-дикетона, последующая циклизация и ароматизация которого приводят к продукту III.

При взаимодействии пирролин-N-оксида II с гидрохлоридами метиламина и анилина с небольшими выходами образуются соответствующие производные индола (IVa,б). Обработка метанольного раствора соединения II концентрированной соляной кислотой при комнатной температуре приводит к описанному нами ранее производному индола (IVв) [1], выход которого невысок. Продукт IVв образуется и при нагревании пирролин-N-оксида II в формамиде. Взаимодействие соединения II с солянокислым гидросиламином приводит к соответствующему 1,4-диоксиму (V), а с гидразингидратом — к 8-метил-4,5-дигидро[1.2.5]оксадиазоло[3,4-*f*]циннолину (VI) с количественным выходом. Во всех перечисленных выше реакциях пирролин-N-оксид II ведет себя как синтетический эквивалент соответствующего 1,4-дикарбонильного соединения.

Таблица 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} °C	УФ спектр (этанол), λ, нм (lg ε)	Выход, %
		C	H	N			
III	C ₉ H ₆ N ₂ O ₂	<u>62,0</u> 62,1	<u>3,5</u> 3,5	<u>16,1</u> 16,1	117...120 CCl ₄ *	235(4,45); 242(4,40); 355(3,84)	22
IVa	C ₁₀ H ₉ N ₃ O	<u>64,2</u> 64,2	<u>4,9</u> 4,9	<u>22,5</u> 22,5	176...178 гексан*	247(4,13); 308(3,79); 375(3,53)	17
IVб	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O	<u>72,2</u> 72,3	<u>4,5</u> 4,5	<u>16,9</u> 16,9	121...123 гексан*	240(4,30); 312(3,70); 380(3,45)	12
V	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₄	<u>45,1</u> 45,0	<u>5,0</u> 5,0	<u>23,3</u> 23,3	139...141 спирт*	220(3,72)	82
VI	C ₉ H ₈ N ₄ O	<u>57,3</u> 57,4	<u>4,2</u> 4,3	<u>29,7</u> 29,8	143...145 спирт*	250(4,25); 255(4,20); 286(4,01)	95
VII	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₄	<u>48,1</u> 48,0	<u>4,9</u> 4,9	<u>18,6</u> 18,7	192...195 с разл. спирт*	220(3,80)	35
VIII	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₃	<u>51,2</u> 51,2	<u>6,2</u> 6,2	<u>20,0</u> 19,9	117...119 этилацетат— гексан, 1 : 1*	220(3,70)	70

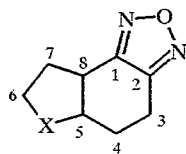
* Растворитель для кристаллизации.

Таблица 2

Спектры ПМР синтезированных соединений*, δ, м. д., КССВ (J), Гц

Соединение	CH ₃	CH=CH или CH ₂ -CH ₂	=CH (1H, c)	COH (1H, c)	Сигналы других протонов
III	2,41	7,41 (2H, c)	6,70	—	
IVa	2,35	7,22 (1H, д, J = 9, 5-H), 7,30 (1H, д, J = 9, 4-H)	6,62	—	3,62 (3H, c, NCH ₃)
IVб	2,28	7,25 (1H, д, J = 9, 5-H), 7,40 (1H, д, J = 9, 4-H)	6,86	—	7,40...7,50(2H, м, Н Ph), 7,55...7,75(3H, м, Н Ph)
V	1,80	2,52...2,80 (2H, м, CH ₂), 2,80...3,30 (4H, м, 2CH ₂)	—	5,28	9,50 (1H, c, =NOH), 10,35 (1H, c, =NOH)
VI	2,72	3,30...3,51 (4H, м, 2CH ₂)	7,90		
VII* ²	1,84 1,92	1,93...3,15 (6H, м, CH ₂)	—	3,53 и 6,24 6,91 и 7,06	
VIII	0,96 д, (J = 6)	1,50...1,80 (2H, м, CH ₂), 1,90...2,20 (1H, м, CH), 2,30...2,50 (1H, м, CH), 2,60...3,00 (4H, м, CH ₂)	—	6,12	7,98 (1H, c, NOH)

* Спектры соединений III и IV записаны в CDCl₃, соединений V, VII и VIII — в (CD₃)₂CO, соединений IX и X — в (CD₃)₂SO.² Приведен спектр смеси двух диастереомеров.

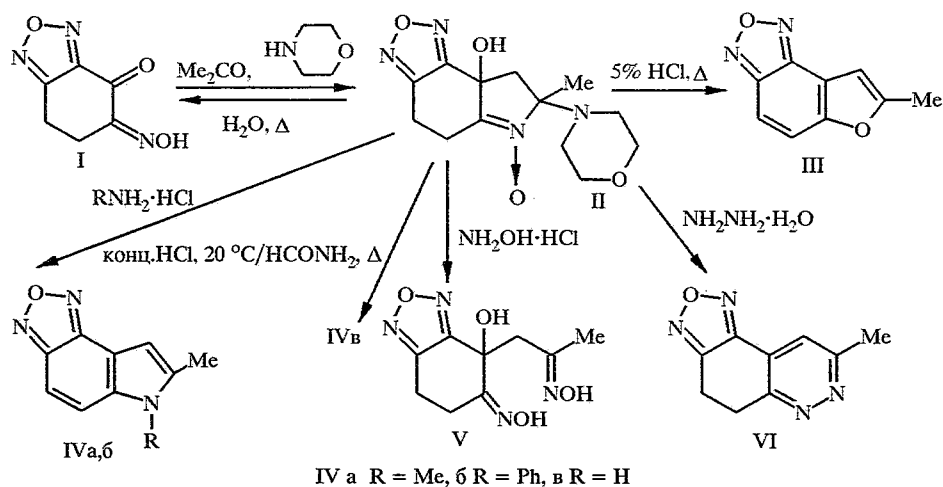
Спектры ЯМР ^{13}C синтезированных соединений *

Соединение	Химические сдвиги атомов углерода, δ , м. д.* ²								
	CH ₃	1	2	3	4	5	6	7	8
III	13,7	144,2	148,2	120,3	110,1	153,3	156,7	103,2	112,7
IVa	12,3	144,2	148,3	119,7	106,6	135,7	133,2	102,9	109,4
IVб	13,0	145,1	149,5	122,2	108,1	137,4	135,4	104,1	110,6
V	14,8	157,0	158,0	19,2	18,4	152,7	154,2	44,9	70,7
VI	22,0	150,0	153,5	28,5	18,5	160,5	156,6	121,8	123,3
VII* ³	20,7	154,9	156,2	25,9	16,5	95,7	151,4	33,2	63,1
	21,7	153,4	155,9	24,5	16,5	94,4	151,5	36,5	61,9
VIII	18,8	158,5	151,4	14,7	19,8	72,8	60,5	44,1	68,4

* Спектры соединений III, IV записаны в CDCl_3 , соединений V, VII, VIII — в $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, а соединений IX и X — в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$.

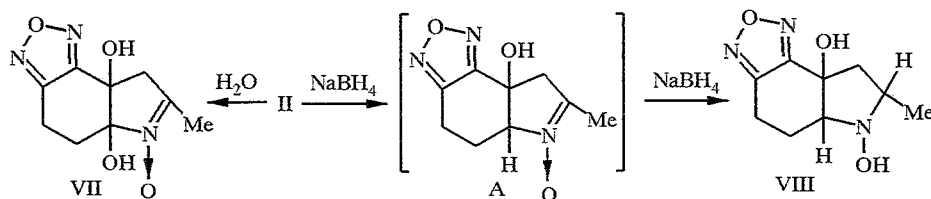
*² Другие атомы углерода: IVa — 30,1 (NCH₃); IVб — 137,7 (C аром.), 130,7, 130,0, 128,8 (CH аром.).

*³ Приведен спектр смеси двух диастереомеров. Возможно обратное. Отнесение сигналов атомов C(1) и C(2), C(3) и C(4), C(5) и C(6).



В результате выдерживания соединения II при комнатной температуре в 5% соляной кислоте образуется соединение (VII). На основании аналитических и спектральных данных ему было приписано строение 5а,8а-дигидрокси-7-метил-4,5,5а,8а-тетрагидро-8Н-пирроло [3,2-е]-2,1,3-бензоксадиазола. Этот продукт был выделен в виде смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров. Ранее мы сообщали [1], что при обработке соединения II аммиаком происходит присоединение последнего с одновременным отщеплением морфолина, перемещением двойной связи и

образованием 5*a*-амино-8*a*-гидрокси-4,5,5*a*,8*a*-тетрагидро-8*H*-пирроло[3,2-*e*]-2,1,3-бензоксадиазол-6-оксида. В данном случае наблюдается аналогичная реакция, причем роль нуклеофильного агента принадлежит воде. При действии на соединение II боргидрида натрия происходит восстановление нитронной группировки с отщеплением морфолина и образованием продукта VIII. Следует отметить, что исходный пирролин-N-оксид II представляет собой смесь двух диастереомеров [1]. В то же время в спектре ЯМР ¹³C соединения VIII содержится только один набор сигналов, что свидетельствует о том, что в результате реакции образуется лишь один диастереомер. По-видимому, восстановление нитронной группировки с одновременным отщеплением морфолина, образованием промежуточного нитрона А и последующее присоединение к нему гидрид-иона происходит стереоселективно.



Таким образом, показано, что производные пирролин-N-оксида, легко образующиеся при взаимодействии α -изонитрозокетонов с енаминами либо с карбонильными соединениями и аминами, представляют интерес как удобные синтетические эквиваленты 1,4-дикарбонильных соединений при синтезе различных гетероциклических соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Specord M-80 в таблетках КВг (концентрация 0,25%). УФ спектры измерены на спектрометре Specord UV-vis в этаноле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на Bruker AC-200. Аналитические и спектральные характеристики синтезированных соединений приведены в таблицах 1—3.

4-Оксо-5-гидроксиамино-4,5,6,7-тетрагидро-2,1,3-бензоксадиазол (I). К 1,47 г (0,005 моль) соединения II добавляют 50 мл воды, полученную смесь кипятят 2 ч, охлаждают, экстрагируют этилацетатом (3 × 50 мл). Экстракт высушивают сернокислым магнием, фильтруют, фильтрат упаривают. Из остатка хроматографией на силикагеле (элюент этилацетат) выделяют 0,45 г (53%) соединения I.

7-Метилфурано[3,2-*e*]-2,1,3-бензоксадиазол (III). Смесь 2,94 г (0,01 моль) соединения II и 100 мл 5% HCl нагревают до кипения и перегоняют. Отгоняют примерно 80 мл дистиллята (продукт перегоняется с паром), экстрагируют эфиром (3 × 50 мл), высушивают MgSO₄ и фильтруют. Фильтрат упаривают, остаток суспендируют в гексане и отфильтровывают 0,38 г соединения III.

6,7-Диметил-6*H*-пирроло[3,2-*e*]-2,1,3-бензоксадиазол (IVa). К раствору 1,47 г (0,005 моль) соединения II в 100 мл метанола добавляют 1,0 г (0,015 моль) гидрохлорида метиламина. Смесь выдерживают 3 сут при комнатной температуре, далее упаривают. К остатку добавляют 100 мл воды и смесь экстрагируют эфиром (3 × 50 мл). Эфирный экстракт высушивают сернокислым магнием и фильтруют, фильтрат упаривают, хроматографией остатка на силикагеле (этилацетат—гексан, 1 : 3) выделяют 0,32 г соединения IVa.

Аналогично, исходя из гидрохлорида анилина, синтезируют 6-фенил-7-метил-6*H*-пирроло[3,2-*e*]-2,1,3-бензоксадиазол (IVб).

7-Метил-6*H*-пирроло[3,2-*e*]-2,1,3-бензоксадиазол (IVв). А. К раствору 1,47 г (0,005 моль) соединения II в 100 мл метанола добавляют 3 мл конц. соляной кислоты и полученную смесь выдерживают при комнатной температуре 3 сут. Далее реакционную массу упаривают, из остатка хроматографией на силикагеле (этилацетат—гексан, 1 : 3) выделяют 0,14 г (15%) соединения IVв.

Б. Раствор 1,47 г (0,005 моль) соединения II в 15 мл формамида нагревают до 110 °С и выдерживают 1 ч. Далее реакционную массу выливают в 200 мл воды, экстрагируют этилацетатом (3 × 50 мл), экстракт промывают насыщенным раствором хлористого натрия (3 × 100 мл), высушивают сернокислым магнием и фильтруют, фильтрат упаривают, остаток суспендируют в гексане и отфильтровывают 0,38 г (41%) соединения IVв.

4-Гидрокси-4-(2-гидроксиминопропил)-5-гидроксиамино-4,5,6,7-тетрагидро-2,1,3-бензоксадиазол (V). К раствору 1,47 г (0,005 моль) соединения II в 50 мл метанола добавляют 0,7 г (0,01 моль) солянокислого гидросиламина и смесь выдерживают 2 сут при комнатной температуре. Растворитель отгоняют, из остатка хроматографией на силикагеле (этилацетат—гексан, 1 : 1) выделяют 1,0 г соединения V.

8-Метил-4,5-дигидро[1.2.5]оксадиазоло[3,4-*f*]циннолин (VI). К суспензии 1,47 г (0,005 моль) соединения II в 50 мл воды добавляют 2 мл (0,04 моль) гидразингидрата и 5 мл уксусной кислоты. Смесь кипятят 10 мин и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Получают 1,80 г соединения VI.

5 α ,8 α -Дигидрокси-7-метил-4,5,5 α ,8 α -тетрагидро-8H-пирроло[3,2-*e*]-2,1,3-бензоксадиазол (VII). К 1,47 г (0,005 моль) соединения II добавляют 50 мл 5% соляной кислоты, смесь выдерживают при комнатной температуре 1 сут и далее экстрагируют этилацетатом (4 × 50 мл). Экстракт высушивают сернокислым магнием, фильтруют. Фильтрат упаривают. Из остатка хроматографией на силикагеле (этилацетат—гексан, 3 : 1) выделяют 0,4 г соединения VII.

6,8 α -Дигидрокси-7-метил-4,5,6,7,8,8 α -гексагидропирроло-[3,2-*e*]-2,1,3-бензоксадиазол (VIII). К раствору 1,47 г (0,005 моль) соединения II в 50 мл этанола добавляют 0,38 г (0,01 моль) боргидрида натрия, смесь выдерживают при комнатной температуре 2 сут и экстрагируют этилацетатом (3 × 50 мл). Экстракт высушивают сернокислым магнием, фильтруют, фильтрат упаривают. Остаток растирают с гексаном и отфильтровывают 0,74 г соединения VIII.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самсонов В. А., Володарский Л. Б., Багрянская Ю. В., Гатилов Ю. В., Лакман К. Э. // ХГС. — 1994. — № 2. — С. 199.
2. Самсонов В. А., Володарский Л. Б., Багрянская Ю. В., Гатилов Ю. В. // ХГС. — 1996. — № 8. — С. 1055.
3. Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Ed. A. R. Katritzky. — Pergamon Press, 1984. — Vol. 4. — P. 1092.

Новосибирский институт органической
химии СО РАН, Новосибирск 630090 Россия

Поступило в редакцию 22.05.97