

О. В. Федотова, М. И. Скуратова, П. В. Решетов, М. А. Панов

КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИЕ СПИРОДИГИДРОФУРАНЫ В РЕАКЦИЯХ С АЦЕТАТОМ АММОНИЯ И ГИДРАЗИНГИДРАТОМ

Показано, что 2-спиро(3-*R*-6,6-диметил-4-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидробензофуран)-2'-(5'5'-диметилциклогексан-1',3'-диононы) в реакциях с ацетатом аммония и гидразингидратом претерпевают превращение, соответственно, в замещенные дигидропиридин-2-оны и тетрагидро-1,2-дiazепин-7-оны в результате дециклизации спиродимедонильного фрагмента через соответствующие амиды и гидразиды δ -кетокислот.

Ключевые слова: дигидропиридон, спиродигидрофуран, , тетрагидродiazепинон.

Ранее нами сообщалось, что в условиях реакции Чичибабина (AcONH_4 , AcOH) 2-спиро(3-*R*-6,6-диметил-4-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидробензофуран)-2'-(5'5'-диметилциклогексан-1',3'-диононы) **1a,b** претерпевают превращение в 6-(3'-*R*-6',6'-диметил-4'-оксо-2',3',4',5',6',7'-гексагидробензофуран-2'-ил)-4,4-диметил-3,4-дигидропиридин-2-оны **2a,b**, труднодоступные в иных условиях [1]. Предложен вероятный механизм их образования через амиды δ -кетокислот с последующей *N*-гетероциклизацией.

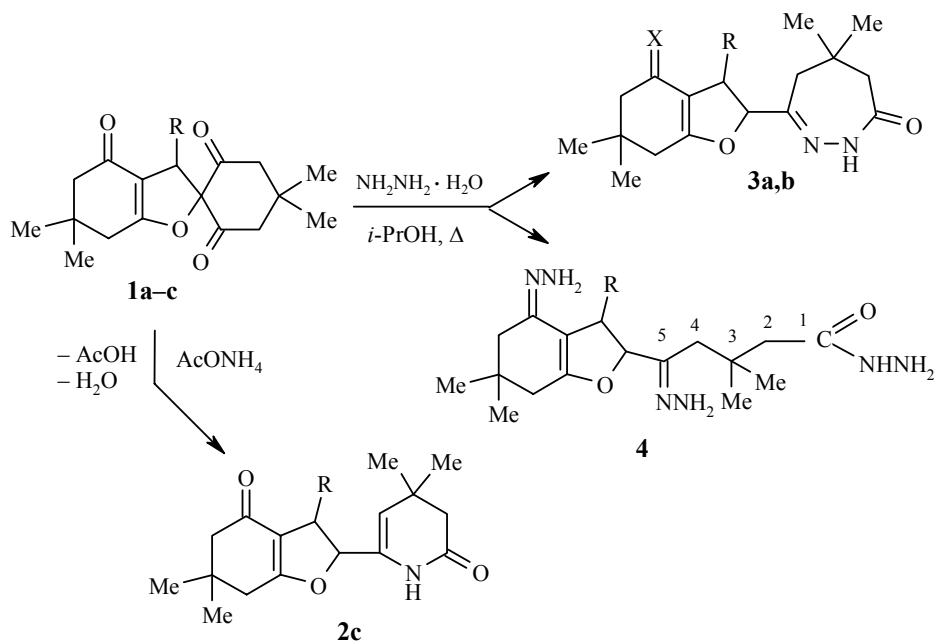
В настоящей работе получено подтверждение, что дециклизация димедонового алицикла в конденсированных спиродигидрофуранах **1** в слабокислой и основной средах носит общий характер и имеет место не только при действии на последние ацетата аммония в уксусной кислоте, но и гидразингидрата.

Действительно, спиродигидрофуран **1c**, как и его аналоги **1a,b**, в реакции Чичибабина образует 6-[6',6'-диметил-3'-(4-метоксифенил)-4'-оксо-2',3',4',5',6',7'-гексагидробензофуран-2'-ил]-4,4-диметил-3,4-дигидропиридин-2-он (**2c**), существующий в лактамной форме.

При действии же гидразингидрата в изопропиловом спирте на спиран **1a** через 3 ч образуется 3-(4'-гидразоно-6',6'-диметил-2',3',4',5',6',7'-гексагидробензофуран-2'-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-diazепин-7-он (**3a**) с выходом 55%.

При этом из-за отсутствия заместителя при атоме $\text{C}_{(3)}$ гетероциклического фрагмента становится возможной не только дециклизация спироалицикла с последующей азациклизацией в тетрагидро[1,2]-diazепин-7-он, но и нуклеофильная атака гидразингидрата по сопряженной, пространственно незатрудненной карбонильной группе с образованием гидразона.

В тех же самых условиях в субстрате **1b**, вероятно из-за стерического фактора, карбонильная функция при атоме $\text{C}_{(4)}$ гидробензофуранового кольца остается незатронутой при сохранении общего характера реакции.



1,3 a R = H, **b** R = Ph; **1c,2c,4** R = 4-MeOC₆H₄; **3 a** X = NNH₂, **b** X = O

В отличие от спиродигидрофуранов **1a,b** спиран **1c** претерпевает изменение лишь через 30 ч при соблюдении всех других параметров реакции (контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ). Продуктом реакции (выход 97%) явился гидразид 5-[4'-гидразино-6',6'-диметил-3'-(4-метоксифенил)-2',3',4',5',6',7'-гексагидробензофуран-2'-ил]-5-гидразино-3,3-диметилпентановой кислоты (**4**).

Наличие, по всей видимости, сближенных в пространстве объемного заместителя и двух метильных групп при атоме С₍₃₎ алифатической цепи замещенной δ-кетокислоты затрудняет гетероциклизацию, не исключая при этом функционализацию под действием гидразингидрата.

Образование гидразида **4** подтверждает выдвинутое нами при рассмотрении реакции спиродигидрофуранов с ацетатом аммония предположение об участии амида δ-кетокислоты как интермедиата в синтезе замещенных 3,4-дигидропиридин-2-онов [1]. Механизм образования тетрагидродиазепинонов **3a,b** вписывается в предложенную схему и находится в согласии с известной способностью спиродигидрофурана **1a** при действии гидроксида натрия давать соответствующую δ-кетокислоту [2]. Аналогичный характер превращений спиродимедонового фрагмента отмечен для 3-спиро(6,6-диметил-5-оксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил)-2'-(5',5'-диметилциклогексан-1',3'-диона) в присутствии этилата натрия [3].

В ИК спектре дигидропиридин-2-она **2c** (табл. 1) присутствуют полосы поглощения связи NH в области 3208 и карбонильных групп при 1664 см⁻¹ (уш.). В спектре ЯМР ¹H соединения **2c** имеется сигнал протона амидной группы в области 1.77 м. д., который исчезает при дейтерообмене, так же как и у 3-фенилзамещенного аналога [1]. Винильный протон резонирует при 4.8 м. д. (табл. 2).

В ИК спектрах тетрагидродиазепин-7-онов **3a,b** и продукта **4**

наблюдаются полосы валентных колебаний амидных групп в области 3400–3100 см⁻¹, сопряженной карбонильной группы и полосы "Амид I" для продукта **3b** при 1636 см⁻¹ (широкая полоса). Для незамещенного соединения **3a** полоса ν_{C=O} ("Амид I") проявляется при 1630 см⁻¹. Полосы "Амид II" (δ_{NH} и δ_{C-N}) соединений **3a,b** и **4** находятся в области 1580–1572 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a,b** (табл. 2) содержатся 4 синглетных сигнала протонов метильных групп в области 0.6–1.2 м. д. Протоны метиленовых групп резонируют в области 1.92–2.12 (2.12–2.31) м. д. соответственно. Сигналы протонов групп –NH₂ и =NH при 1.40 и 1.68 м. д. в спектре тетрагидродиазепинона **3a** исчезают при дейтерообмене, так же как и сигнал амидного протона продукта **3b** при 2.60 м. д. Протоны H-2' (**3a**) проявляются в виде мультиплета при 2.60 м. д., а протоны H-2',3' (**3b**) – в виде дублетов при 4.40 и 3.52 м. д. соответственно.

Для гидразида **4** в спектре ЯМР ¹H наблюдаются синглет протонов метоксильной группы при 3.73 м. д. и мультиплет ароматических протонов при 7.04–6.80 м. д. Дейтерообмен сопровождается исчезновением сигналов при 1.76 и 1.60 м. д., которые отвечают протонам гидразидных и гидразонных функций. Метиленовые протоны H-2,4,5',7' резонируют в виде мультиплета при 2.10–2.52 м. д.

Наличие в молекулах синтезированных нами веществ двух типов гетероциклов открывает новые аспекты химии этих сложнопостроенных соединений. Выявленные особенности поведения спиродигидрофуранов в условиях реакции Чичибабина и имеющиеся литературные сведения о кислотно-основном катализе дециклизации димедона, позволяют осуществлять процесс их направленного преобразования до соответствующих азагетероциклов.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики соединений **2c**, **3a,b**, **4**

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			ИК спектр, ν, см ⁻¹	Т. пл., °C*	Выход, %
		C	H	N			
2c	C ₂₃ H ₂₉ O ₄ N	<u>72.59</u> 72.06	<u>7.16</u> 7.57	<u>3.61</u> 3.65	3208 (NH), 1664 (C=O, уш.)	230–232	40
3a	C ₁₇ H ₂₆ O ₂ N ₄	<u>64.34</u> 64.15	<u>8.68</u> 8.18	<u>17.86</u> 17.61	3415–3100 (NH, NH ₂), 1630 ("Амид I"), 1572 ("Амид II")	114 (с разл.)	55
3b	C ₂₃ H ₂₈ O ₃ N ₂	<u>72.32</u> 72.63	<u>7.59</u> 7.37	<u>7.03</u> 7.37	3250–3150, 3304 (NH, NH ₂), 1636 (C=O), 1636 ("Амид I"), 1580 ("Амид II")	125 (с разл.)	52
4	C ₂₄ H ₃₆ O ₃ N ₆	<u>63.57</u> 63.16	<u>7.54</u> 7.89	<u>18.34</u> 18.42	3500–3100 (NH, NH ₂), 1612 ("Амид I"), 1572 ("Амид II")	130 (с разл.)	97

* Перекристаллизовывали из этанола (соединение **2c**) и гексана (соединения **3a,b** и **4**).

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)			
	NH; NH ₂	OCH ₃	Ar-H	другие сигналы
2c	1.77* (1H, уш. с)	3.69 (3H, с)	6.72–7.28 (4H, м)	0.66 (3H, с, CH ₃); 0.85 (3H, с, CH ₃); 1.01 (3H, с, CH ₃); 1.15 (3H, с, CH ₃); 1.94 (1H, д, $J = 2$, H-2'); 2.08 (5H, м, H-3',3,5'); 2.37 (2H, с, H-7'); 4.80 (1H, с, H-5)
3a	1.68 (1H, уш. с); 1.40 (2H, уш. с)	–	–	0.96 (12H, м, 4CH ₃); 1.92–2.12 (10H, м, H-3',5',7',4,6); 2.60 (1H, м, H-2')
3b	2.60 (1H, уш. с)	–	7.12 (5H, м)	1.09 (12H, м, 4CH ₃); 2.12–2.31 (8H, м, H-4,6,5',7'); 4.40 (1H, д, $J = 3$, H-2'); 3.52 (1H, д, $J = 3$, H-3')
4	1.76 (1H, с); 1.60 (6H, м)	3.73 (3H, с)	6.80–7.04 (4H, м)	1.04 (12H, м, 4CH ₃); 2.10–2.52 (8H, м, H-2,4,5',7'); 4.32 (1H, д, $J = 3$, H-2'); 3.16 (1H, д, $J = 3$, H-3')

* Резонируют в одной области с протонами метиленовых групп

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле и гексахлорбутадиене, спектры ЯМР ¹H – на приборе Varian FT-80A (80 МГц), растворитель CDCl₃, внутренний стандарт ТМС.

6-(6',6'-Диметил-3'-(4-метоксифенил)-4'-оксо-2',3',4',5',6',7'-гексагидробензофуран-2'-ил)-4,4-диметил-3,4-дигидропиридин-2-он (2c). Раствор 1 г (3.4 ммоль) спироидгидрофурана **1c** и 1.33 г (18 ммоль) ацетата аммония в 20 мл уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 12–16 ч. Реакционную смесь промывают насыщенным раствором соды, экстрагируют хлороформом, экстракт сушат над MgSO₄, упаривают, остаток в виде масла затирают в ацетоне и кристаллизуют из изопропилового спирта. Выход 0.4 г.

3-(4'-Гидразино-6',6'-диметил-2',3',4',5',6',7'-гексагидробензофуран-2'-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2- diazepин-7-он (3a). Раствор 0.5 г (1.72 ммоль) спироидгидрофурана **1a** и 0.43 г (8.6 ммоль) гидразингидрата в 15 мл изопропилового спирта кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, упаривают, остаток в виде масла затирают в гексане и кристаллизуют из гексана. Выход 0.3 г.

2-(4'-Гидразино-6',6'-диметил-3'-фенил-2',3',4',5',6',7'-гексагидробензофуран-2'-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2- diazepин-7-он (3b) получают аналогично соединению **3a** из 1 г (2.7 ммоль) спироидгидрофурана **1b** и 0.7 г (13.6 ммоль) гидразингидрата в 40 мл изопропилового спирта. Выход 0.56 г.

Гидразид 5-[4'-гидразино-6',6'-диметил-3'-(4-метоксифенил)-2',3',4',5',6',7'-гексагидробензофуран-2'-ил]-5-гидразино-3,3-диметилпентановой кислоты (4) получают аналогично соединению **3a** из 0.37 г (0.9 ммоль) спироидгидрофурана **1c** и 0.63 г (4.6 ммоль) гидразингидрата в 30 мл изопропилового спирта (кипятят 30 ч). Выход 0.42 г.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 03-03-33026a.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. И. Скуратова, О. В. Федотова, П. В. Решетов, *ХГС*, 710 (2002).
2. F. H. Greenberg, *J. Org. Chem.*, **30**, 1251 (1965).
3. J. V. Greenhill, *J. Chem. Soc.*, 2699 (1971).

*Саратовский государственный университет,
Саратов 410026, Россия
e-mail: fedotova@chem.sgu.ru*

Поступило в редакцию 23.06.2003
