

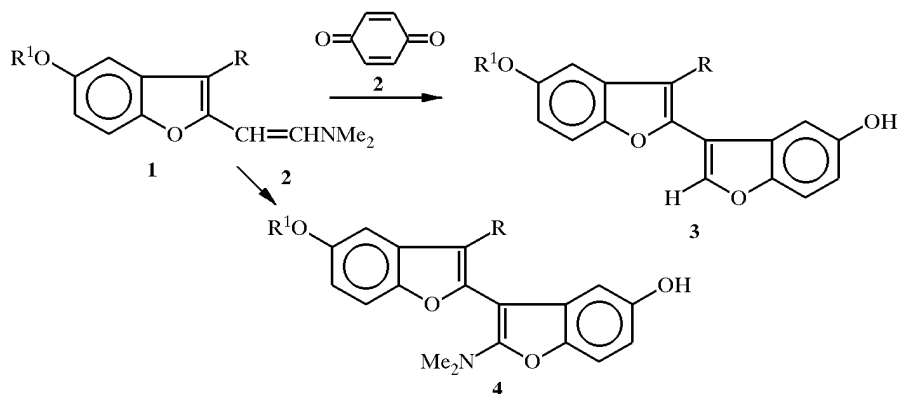
Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник

**СИНТЕЗ 2-ДИМЕТИЛАМИНО-3-ГЕТАРИЛ-5-ГИДРОКСИБЕНЗО-
ФУРАНОВ ПО НЕНИЦЕСКУ НА ОСНОВЕ НИТРОСОДЕРЖАЩИХ
ЕНАМИНОВ БЕНЗОФУРАНОВОГО РЯДА**

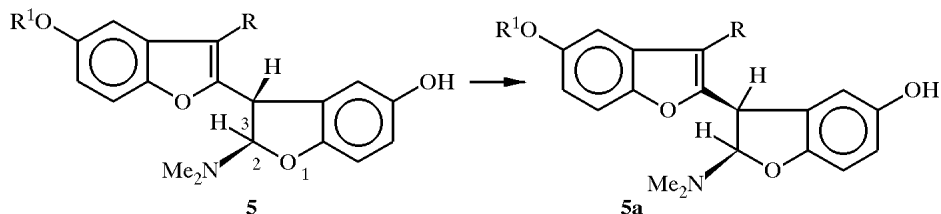
Енамины бензофуранового ряда, содержащие нитрогруппы в бензольном кольце бензофурана или 3-бензоильном заместителе, взаимодействуют с бензохиноном с образованием производных 2-диметиламино-3-(замещенный бензофурил-2)-5-гидроксибензофуранов.

Ключевые слова: бензохинон, гидроксибензофуран, енамин, нитрование, реакция Неницеску.

В зависимости от объема и степени электроноакцепторного влияния заместителя в положении 3 бензофуранового цикла взаимодействие енаминов 2-диметиламиновинил-3-*R*-5-алкоксибензофуранов (**1**) с бензохиноном (**2**) может протекать как с сохранением, так и элиминированием диметиламиногруппы с образованием 2-незамещенных или 2-диалкиламинопроизводных 3-(бензофурил-2)бензофуранов (**3**, **4**) [1].

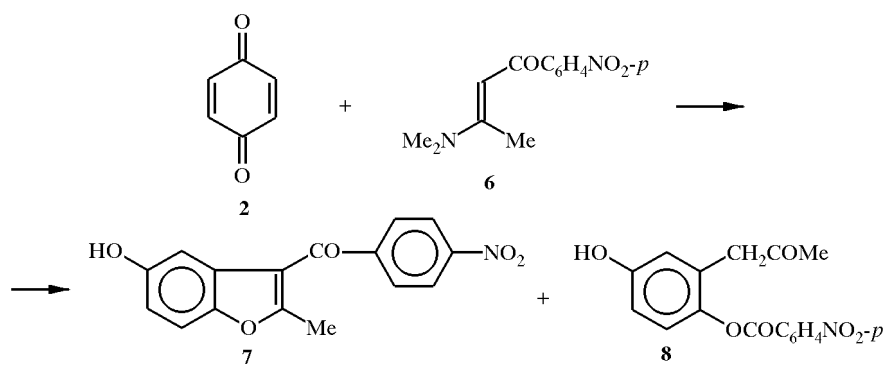


Эти различия в направлениях протекания реакции Неницеску [2, 3] в зависимости от характера заместителя *R* интерпретированы [1] на основании рассмотрения стереохимических особенностей интермедиата **5** и возможности "обращения" в ходе реакции конфигурации атома $C_{(3)}$ с образованием **5a**:

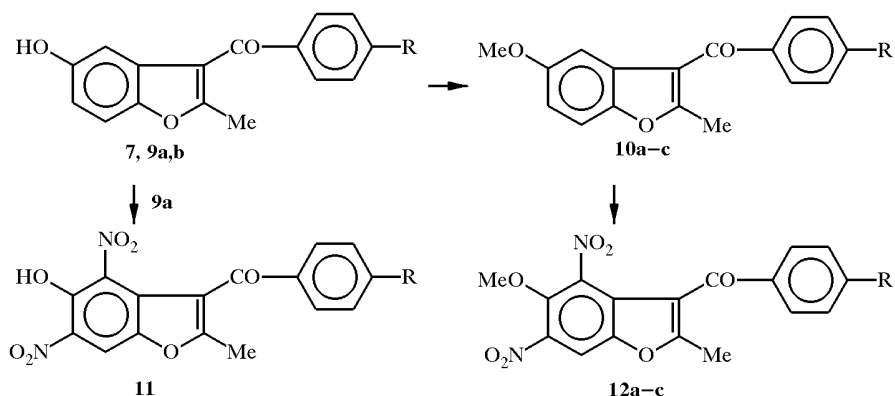


При этом было показано, что при $R = \text{NO}_2$ наблюдается трансформация соединения **5** с *S*-*син*-расположением групп 3-H и Me_2N в соответствующий *транс*-содержащий интермедиат **5a**, что обеспечивает возможность *транс*-элиминирования диметиламиногруппы с образованием соединений типа **3**.

В настоящей работе в качестве исходных соединений выбраны производные бензофурана, содержащие нитрогруппы в конденсированном бензольном ядре и бензоильном заместителе, которые после замыкания дигидробензофуранового кольца с образованием соединения типа **5** оказываются удаленными от реакционного центра атома $\text{C}_{(3)}$. Это дает возможность рассмотрения проблемы *S*-*син*→*S*-*транс*-конфигурации в такого типа соединениях. На первом этапе исследования по обычной схеме — реакцией хинона **2** с енаминкетонем 2-диметиламино-3-*n*-нитробензоилпропен-2 (**6**) синтезирован 2-метил-3-*n*-нитробензоил-5-гидоксибензофуран (**7**). Существенно, что наряду с основным процессом — синтезом бицикла **7** — наблюдается побочная реакция, связанная с образованием 3-ацетонил-4-*n*-нитробензоилоксифенола (**8**). Продукты типа **8** не были обнаружены при изучении реакций бензохинона с енаминкетонами [4, 5], однако аналогичные соединения были выделены нами в ходе реакции Неницеску с участием нафтохинона. Схема образования соединения **8**, по-видимому, аналогична предложенной нами [6].



Остальные необходимые нитробензофураны получены из описанных ранее производных бензофурана (**9a,b**, **10a,b**) [7, 8] по схеме:

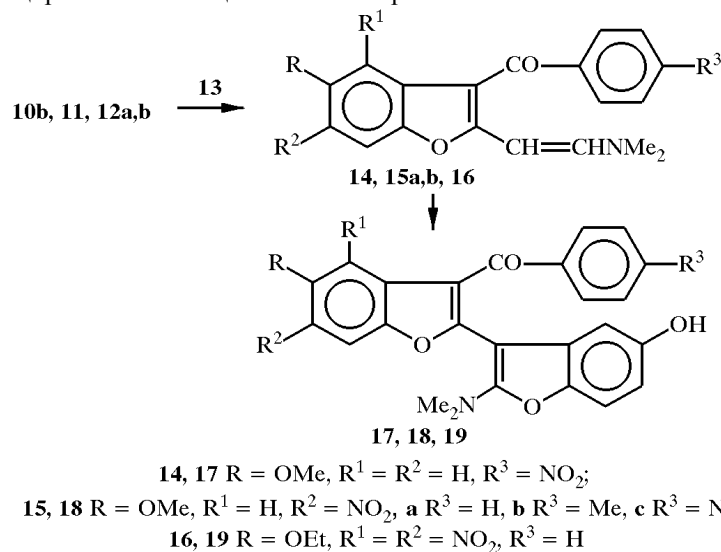


9, 10, 11, 12 a R = H, b R = Me; 7, 10, 12 c R = NO₂

Нитрование соединений **10** протекает по положению как **6**, так и **4**; в случае бензофурана **10c** получена смесь 6- и 4-нитропроизводных в соотношении 7 : 3 (спектр ЯМР ¹H), разделить которую не удалось.

Нитробензофураны **10c**, **11**, **12a,b** и смесь **12c** явились основой для дальнейшего синтеза соответствующих енаминов и изучения их конденсации с бензохиноном. Ранее было показано, что реакция диэтилацетала ДМФА (**13**) протекает по 2-метильной группе бензофуранов с образованием енаминов при кипячении компонентов 4—5 ч [7, 8]. Наличие нитрогруппы в бензоильном фрагменте не оказывает существенного влияния на этот процесс и для образования винильного производного **14** требуются те же условия. В то же время нитрогруппа в положении 6 резко повышает подвижность протонов 2-метильной группы и енамины **15a—c** образуются в мягких условиях — при обработке соединений **12a—c*** ацеталем **13** в ДМФА при 20 °С. Наличие двух нитрогрупп в соединении **11** к такому эффекту не приводит. Возможно, это связано с пространственными факторами и присутствие в непосредственной близости групп COPh , 4-NO_2 , OH и 6-NO_2 обуславливает вывод нитрогрупп из сопряжения и, соответственно, снижение их электрооакцепторного эффекта. Следует также учитывать, что в соединениях **12a—c** в положении 5 находится метоксигруппа, а в динитробензофуране **11** — оксигруппа, которая ионизируется в присутствии ацетала **13**. Реакция бензофурана **11** с ацеталем **13** при нагревании приводит к образованию енамина **16**. Конденсация енаминов **14**, **15a—c**, **16** с бензохиноном **2** протекает в обычных условиях реакции Неницеску и во всех случаях приводит к 2-диметиламинопроизводным **17**, **18a—c**, **19**.

Соединение **19** не удалось получить в аналитическом виде (в продукте содержится некоторое количество гидрохинона), однако производное однозначно идентифицировано с помощью масс-спектров и ЯМР ^1H .



Несмотря на сложности с выделением индивидуальных веществ, согласно спектральным данным (см. экспериментальную часть), можно с уверенностью утверждать, что ни в одном из рассмотренных случаев в ходе реакции Неницеску не образуются соединений, не содержащих диметиламиногруппы в положении 2 вновь циклизованного бензофуранового кольца. Другими словами, удаление электрооакцепторных заместителей от реакционного центра атома $\text{C}_{(3)}$ приводит к исключению *S-син*→*S-транс*-обращения конфигурации и затруднению элиминирования диметиламиногруппы — основным процессом становится 2,3-дегидрирование.

* Из смеси **12c** при реакции с ацеталем **13** удалось выделить только 6-нитроенамин **15c** (спектр ЯМР ^1H).

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			M ⁺	Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N			
7	C ₁₆ H ₁₁ NO ₅	<u>64,9</u>	<u>3,9</u>	<u>4,9</u>	297	189—190	23.6
		64,7	3,7	4,7			
8	C ₁₆ H ₁₃ NO ₆	<u>62,2</u>	<u>4,1</u>	<u>4,3</u>	315	187—188	8.3
		62,0	4,2	4,4			
10с	C ₁₇ H ₁₃ NO ₅	<u>65,2</u>	<u>4,3</u>	<u>4,5</u>	311	116—117	87.6
		65,6	4,2	4,5			
11	C ₁₆ H ₁₀ NO ₇	<u>56,3</u>	<u>2,8</u>	<u>8,2</u>	342	188—189	81.9
		56,2	3,0	8,2			
12а	C ₁₇ H ₁₃ NO ₅	<u>65,2</u>	<u>4,0</u>	<u>4,5</u>	311	167—169	51.4
		65,6	4,2	4,5			
12b	C ₁₈ H ₁₅ NO ₅	<u>66,5</u>	<u>4,6</u>	4,3	325	182—184	60.3
		66,5	4,7	4,4			
14	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅	<u>65,4</u>	<u>4,9</u>	<u>7,4</u>	366	157—158	82.4
		65,6	5,0	7,7			
15а	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅	<u>65,5</u>	<u>4,9</u>	<u>7,7</u>	366	204—205	70.3
		65,6	5,0	7,7			
15b	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>66,1</u>	<u>5,3</u>	<u>7,2</u>	380	196—197	67.2
		66,3	5,3	7,4			
15с	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₇	<u>58,4</u>	<u>4,2</u>	<u>10,3</u>	411	278—280	31.7
		58,4	4,2	10,2			
16	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₇	<u>58,5</u>	<u>4,5</u>	<u>9,8</u>	425	230—232	37.1
		59,3	4,5	9,9			
17	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₇	<u>66,6</u>	<u>4,6</u>	<u>5,6</u>	472	238—240	39.0
		66,1	4,3	5,9			
18а	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₇	<u>66,2</u>	<u>4,2</u>	<u>5,9</u>	472	245	89.8
		66,1	4,3	5,9			
18b	C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₇	<u>64,7</u>	<u>4,4</u>	<u>5,2</u>	486	216—217	45.5
		64,3	4,8	5,6			
18с	C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O ₉	<u>60,6</u>	<u>3,6</u>	<u>7,5</u>	517	198—200	56.3
		60,4	3,7	8,1			

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C сняты в ДМСО-d₆, **8** (CDCl₃) и **12a,b** (ацетон-d₆) на спектрометре Unity (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Varian при прямом вводе образца в ионный источник. Чистоту полученных веществ проверяли на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол—ацетон, 9:2, проявление в УФ свете. Выходы и константы полученных соединений представлены в таблице. 2-Метил-3-бензоил-5-гидрокси(метокси)бензофураны **9a,b** и **10a,b** получены по методу [8].

2-Метил-3-(*n*-нитробензоил)-5-гидроксибензофуран (7) и 3-ацетонил-4-(*n*-нитробензоилокси)фенол (8). К 2.35 г (10 ммоль) 2-диметиламино-3-(*n*-нитробензоил)пропена-2 добавляют 1.08 г (10 ммоль) *n*-бензохинона и 10 мл ледяной уксусной кислоты, смесь нагревают до 40—50 °С до растворения осадка. Перемешивают 3—3.5 ч при комнатной температуре. Выпавшие

кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре 50% уксусной кислотой, эфиром и сушат. Получают 0.7 г соединения **7**. Остаток реакционной смеси оставляют на 2 дня при комнатной температуре. Кристаллы отфильтровывают. Получают 1 г смеси **7** и **8**. После перекристаллизации из уксусной кислоты и метанола выделяют 0.2 г соединения **8**. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 2.08 (3H, с, COCH_3); 3.55(2H, с, CH_2); 6.80 (1H, д, $J_m \sim 3.0$ Гц, 2-H); 6.82 (1H, д, д, $J_o = 8.4$ Гц, $J_m = 3.0$ Гц, 6-H); 7.03 (1H, д, $J_o = 8.4$ Гц, 5-H); 8.33 (4-H, м, аром. протоны); 9.01 (1H, уш. с, 1-OH). Спектр ЯМР ^{13}C , м. д.: 28.5 (COCH_3); 45.1 (CH_2); 114.6 ($\text{C}_{(6)}$); 117.9($\text{C}_{(2)}$); 123.2 ($\text{C}_{(5)}$); 124.1 ($\text{C}_{(2)}$, $\text{C}_{(6)}$); 128.3 ($\text{C}_{(3)}$); 131.2 ($\text{C}_{(3)}$, $\text{C}_{(5)}$); 134.5 ($\text{C}_{(1)}$); 141.2 ($\text{C}_{(4)}$); 150.6 ($\text{C}_{(4)}$); 155.4 ($\text{C}_{(1)}$); 163.2 ($\text{OC}=\text{O}$); 204 ($\text{CH}_2 \text{COCH}_3$).

2-Метил-3-бензоил-5-метокси-6-нитробензофуран (12a). К суспензии 2.66 г (10 ммоль) **10a** в 20 мл уксусной кислоты добавляют 1.5 мл азотной кислоты ($d = 1.35$) при комнатной температуре. Перемешивают 5 ч при комнатной температуре, затем 5 ч при 75—80 °С. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром, получают 1.6 г соединения **12a**. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 2.48 (3H, с, 2- CH_3); 3.87 (3H, с, OCH_3); 7.29 (1H, с, 4-H); 7.59—7.84 (5H, м, C_6H_5); 8.15 (1H, с, 7-H).

2-Метил-3-(*n*-метилбензоил)-5-метокси-6-нитробензофураны (12b,c) получают аналогично **12a** из соединений **10b** и **10c** соответственно. Соединение **12c,c'** представляет собой смесь (~1 : 2) 4- и 6-нитроизомеров 2-метил-3-(*n*-нитробензоил)-5-метоксибензофурана **10c**.

Соединение 12b. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 2.44 (3H, с, 4'- CH_3); 2.49 (3H, с, 2- CH_3); 3.88 (3H, с, OCH_3); 7.31 (1H, с, 4-H); 7.41 (2H, м, 3'-H, 5'-H); 7.76 (2H, м, 2'-H, 6'-H); 8.16 (1H, с, 7-H).

Соединение 12c. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 2.32 (3H, с, 2- CH_3) [4-изомер]; 2.38 (3H, с, 2- CH_3) [6-изомер]; 3.80 (3H, с, OCH_3) [6-изомер]; 3.87 (3H, с, OCH_3) [4-изомер]; 7.28 (1H, с, 4-H) [6-изомер]; 7.34 (1H, д, $J_o \sim 8$ Гц, 6-H) [4-изомер]; 7.92 (1H, д, $J_o \sim 8$ Гц, 7-H) [6-изомер]; 7.96 (2H, м, 2'-H, 6'-H) [4-изомер]; 7.98 (2H, м, 2'-H, 6'-H) [6-изомер]; 8.29 (2H, м, 3'-H, 5'-H) [4-изомер]; 8.30 (1H, с, 7-H) [6-изомер]; 8.34 (2H, м, 3'-H, 5'-H) [6-изомер].

2-Метил-3-бензоил-4,6-динитро-5-гидроксибензофуран (11). К суспензии 1.26 г (5 ммоль) бензофурана **9a** в 10 мл уксусной кислоты добавляют 0.7 мл (15 ммоль) азотной кислоты ($d = 1,35$) в 2 мл уксусной кислоты и перемешивают 5 ч при комнатной температуре. На следующий день осадок отфильтровывают, промывают на фильтре петролейным эфиром и сушат. Получают 1.4 г динитропроизводного **11**. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 2.40 (3H, с, 2- CH_3); 7.55—7.82 (5H, м, C_6H_5); 8.34 (1H, с, 7-H).

2-(β -Диметиламиновинил)-3-бензоил-5-метокси-6-нитробензофуран (15a). К 1.55 г (5 ммоль) бензофурана **12a** в 15 мл ДМФА добавляют 2 мл диэтилацетата ДМФА. Перемешивают 4 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром и сушат. Получают 1.5 г нитропроизводного **15a**.

2-(β -Диметиламиновинил)-3-(*n*-метилбензоил)-5-метокси-6-нитробензофуран (15b) и 2-(β -диметиламиновинил)-3-(*n*-нитробензоил)-5-метокси-6-нитробензофуран (15c) получают аналогично нитропроизводному **15a** из соединения **12b** и смеси соединений **12c,c'** соответственно. Спектр ЯМР ^1H соединения **15c**, м. д.: 2.68; 3.20 (6H, уш. с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.67 (3H, с, OCH_3); 5.38 (1H, д, $J = 12.4$, Гц, $\text{CH}(\beta)$); 6.70 (1H, с, 4-H); 7.85 (2H, м, 2'-H, 6'-H); 7.90 (1H, д, $J = 12.4$ Гц, $\text{CH}(\alpha)$); 7.95 (1H, с, 7-H); 8.38 (2H, м, 3'-H, 5'-H).

2-(β -Диметиламиновинил)-3-(*n*-нитробензоил)-5-метоксибензофуран (14) получен из **10c** согласно работе [8].

2-(β -Диметиламиновинил)-4,6-динитро-5-этоксibenзофуран (16). К 1 г (2 ммоль) бензофурана **11** в 5 мл ДМФА добавляют 1 мл диэтилацетата ДМФА, кипятят 3 ч. Добавляют 1 мл ацетата и продолжают кипячение еще 3 ч. Реакционную смесь охлаждают льдом с солью. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, тщательно отжимают на фильтре, промывают эфиром и сушат. Получают 0.46 г динитросоединения **16**. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 1.27 (3H, т, $J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3); 2.55—3.14 (2H, уш. с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.10 (2H, кв, $J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3); 4.62 (1H, д, $J = 12.6$ Гц, $\text{CH}(\alpha)$); 7.52—7.70 (5H, м, C_6H_5); 7.75 (1H, д, $J = 12.6$ Гц, $\text{CH}(\beta)$); 8.25 (1H, с, 7-H).

2-Диметиламино-3-(3-бензоил-5-метокси-6-нитробензофуран-2-ил)-5-гидроксибензофуран (18a). Смесь 1.3 г (3.5 ммоль) енамина **15a**, 0.4 г (3.7 ммоль) *n*-бензохинона и 30 мл ледяной уксусной кислоты нагревают до растворения осадка, перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром. Получают 1.5 г бисгетероцикла **18a**. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 2.73 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.94 (3H, с, OCH_3); 6.43 (1H, д, $J_o = 8.4$ Гц, $J_m = 2.4$ Гц, 6-H); 6.77 (1H, д, $J_m = 2.4$ Гц, 4-H); 7.03 (1H, д, д, $J_o = 8.4$ Гц, 7-H); 7.21—7.54 (5H, м, C_6H_5); 7.60 (1H, с, 4'-H), 8.39 (1H, с, 7'-H); 9.10 (1H, с, 5-OH).

Аналогично из соответствующих енаминов получают **17** и **18b**.

Соединение 18b. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 2.26 (3H, с, CH_3); 2.75 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.93 (3H, с, 5- OCH_3); 6.42 (1H, д, д, $J_o = 8$ Гц, $J_m = 2.4$ Гц, 6-H); 6.75 (1H, д, $J_m = 2.4$ Гц, 4-H); 7.05 (3H, м, 3''-H, 5''-H, 7-H); 7.47 (2H, м, 2''-H, 6''-H); 7.56 (1H, с, 4'-H); 8.38 (1H, с, 7'-H); 9.09 (1H, с, 5-OH).

Соединение 17. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 2.76 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.81 (3H, с, OCH_3); 6.39 (1H, д, $J_o = 8.4$ Гц, $J_m = 2.4$ Гц, 6-H); 6.63 (1H, д, $J_m = 2.4$ Гц, 4-H); 6.97 (1H, д, $J_o = 8.4$ Гц, 7-H); 7.01 (1H, д, д, $J_o = 8.4$ Гц, $J_m = 2.8$ Гц, 6'-H); 7.42 (1H, д, $J_m = 2.8$ Гц, 4'-H); 7.64 (1H, д, $J_o = 8.4$ Гц, 7'-H); 9.08 (1H, с, 5-OH).

2-Диметиламино-3-(3-*n*-нитробензоил-5-метокси-6-нитробензофуран-2-ил)-5-гидроксибензофуран (18с). Суспензию 0.21 г (0.5 ммоль) енамина **15с**, 0.055 г (0.5 ммоль) *n*-бензохинона и 30 мл ледяной уксусной кислоты нагревают 5 ч в ультразвуковой ванне. На следующий день осадок отфильтровывают (нерастворившийся исходный енамин), промывают на фильтре небольшим количеством уксусной кислоты. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют эфир, кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Получают 0.1 г бисгетероцикла **18с**. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 2.79 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.96 (3H, с, OCH_3); 6.42 (1H, д, д, $J_o = 8.4$ Гц, $J_m = 2.4$ Гц, 6-H); 6.72 (1H, д, $J_m = 2.4$ Гц, 4-H); 7.01 (1H, д, $J_o = 8.4$ Гц, 7-H); 7.66 (1H, с, 4'-H); 7.77 (2H, м, 2''-H, 6''-H); 8.01 (2H, м, 3''-H, 5''-H), 8.43 (1H, с, 7'-H), 9.18 (1H, с, 5-OH).

2-Диметиламино-3-(3-бензоил-4,6-динитро-5-этоксibenзофуран-2-ил)-5-гидроксибензофуран (19) получают аналогично предыдущему из соединения **16**. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 1.32 (3H, т, $J \sim 6$ Гц, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2.81 (6-H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.38 (2H, кв, $J \sim 6$ Гц, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 6.40 (1H, д, д, $J_o = 8.8$ Гц, $J_m = 2.4$ Гц, 6-H); 6.70 (1H, д, $J_m = 2.4$ Гц, 4-H); 7.00 (1H, д, $J_o = 8.8$ Гц, 7-H); 7.23 (2H, м, 5''-H, 3''-H); 7.46 (1H, м, 4''-H); 7.62 (2H, м, 2''-H, 6''-H); 8.82 (1H, с, 7'-H); 9.14 (1H, уш. с, 5-OH) в смеси с гидрохиноном 6.54 (4H), 8.61 (2-OH). Соотношение 1 : 2.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 96-03-32225).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. I. Mukhanova, E. K. Panisheva, V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, Y. N. Sheinker, V. G. Granik, *Tetrahedron*, **53**, 177 (1997).
2. G. R. Allen, *Organic Reactions*, N. Y., **20**, 337 (1973).
3. В. Г. Граник, В. М. Любчанская, Т. И. Муханова, *Хим.-фарм. ж.*, № 6, 37 (1993).
4. Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, Е. Ф. Кулешова, Ю. Н. Шейнкер, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. ж.*, № 2, 60 (1993).
5. Т. И. Муханова, В. Г. Граник, А. В. Денисов, Т. К. Трубицина, Г. Я. Шварц, М. Д. Машковский, *Хим.-фарм. ж.*, № 2, 23 (1994).
6. Т. И. Муханова, О. А. Лыкова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *ХГС*, № 6, 748 (1998).
7. T. I. Mukhanova, I. M. Alekseeva, E. F. Kuleshova, V. G. Granik, *Mendeleev Commun*, 146 (1993).
8. Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, Е. Ф. Кулешова, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. ж.*, № 3, 54 (1996).

Государственный научный центр РФ
"НИОПИК", Москва 103787, Россия

Поступило в редакцию 17.11.98