

Окислительная перегруппировка 4*H*-хроменов в 2-ароилбензофураны под действием диоксида селена

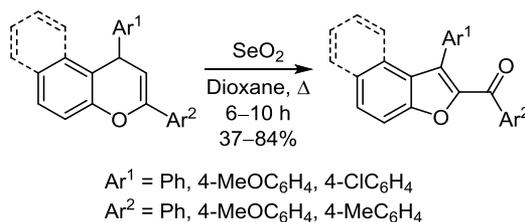
Максим Р. Демидов¹, Марина Ю. Лапшина¹, Дмитрий В. Осипов¹,
Виталий А. Осянин^{1,2*}, Юрий Н. Климочкин¹

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: VOsyarin@mail.ru

² Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия

Поступило 31.05.2017

Принято 13.07.2017



Предложен новый метод получения 2-ароилбензофуранов и 2-ароилнафто[2,1-*b*]фуранов через окислительную перегруппировку 2,4-диарил-4*H*-хроменов и 1,3-диарил-1*H*-бензо[*l*]хроменов под действием диоксида селена.

Ключевые слова: 2-ароилбензофураны, 2,4-диарил-4*H*-хромены, диоксид селена, окислительная перегруппировка.

2-Ацилбензофураны¹ занимают важное место среди производных бензофурана, поскольку данный структурный фрагмент присутствует в составе биологически активных веществ. Например, производное ангелицина **I** является эффективным ингибитором вирусов гриппа А и В, сравнимым по активности с лекарственным препаратом занамивир (zanamivir).^{2a} Среди 2-ароилбензофуранов описаны соединения с противовоспалительной,^{2b} противораковой,^{2c} анальге-

тической^{2d} и антимикробной активностью.^{2e,f} Большое число 2-ацетил- и 2-ароилбензофуранов выделено из природных объектов. В качестве примеров можно привести фуро[2,3-*g*]хроменоны **II**,^{3a} бензодифуран **III**,^{3b} калебертин А, калепрунины А и В,^{3c} ругхалконы А и В,^{3d} а также морачалконы В и С (рис. 1).^{3e,f}

В связи с высокой физиологической активностью 2-ароил-3-арилбензофуранов и их бензоконденсированных производных представляет интерес разработка

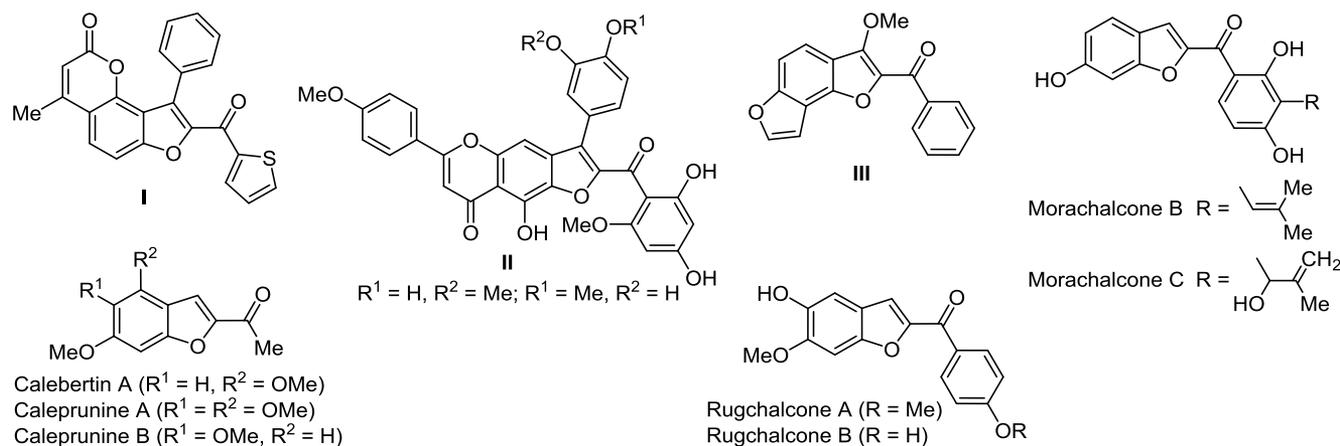
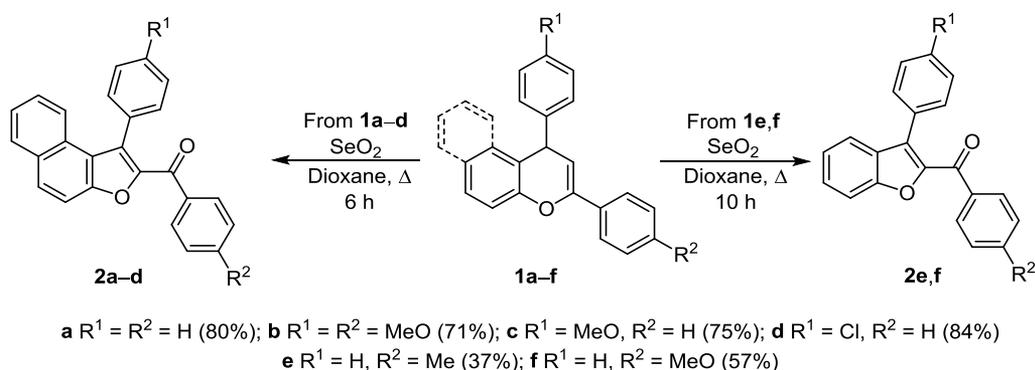


Рисунок 1. Природные и фармакологически активные 2-ацилбензофураны.

Схема 1



новых методов их получения. Как правило, соединения данного типа получают из фенацилбромидов и салициловых альдегидов или *орто*-гидроксифенилкетонов,⁴ окислением производных дигидробензофурана⁵ либо арилированием 3-незамещенных бензофуранов с помощью реакций кросс-сочетания.⁶

Мы показали, что 1,3-диарил-1*H*-бензо[*f*]хромены **1a–d** и 2,4-диарил-4*H*-хромены **1e,f** под действием SeO_2 в кипящем диоксане превращаются соответственно в 2-арилнафто[2,1-*b*]фураны **2a–d** и 2-арилбензофураны **2e,f** (схема 1).

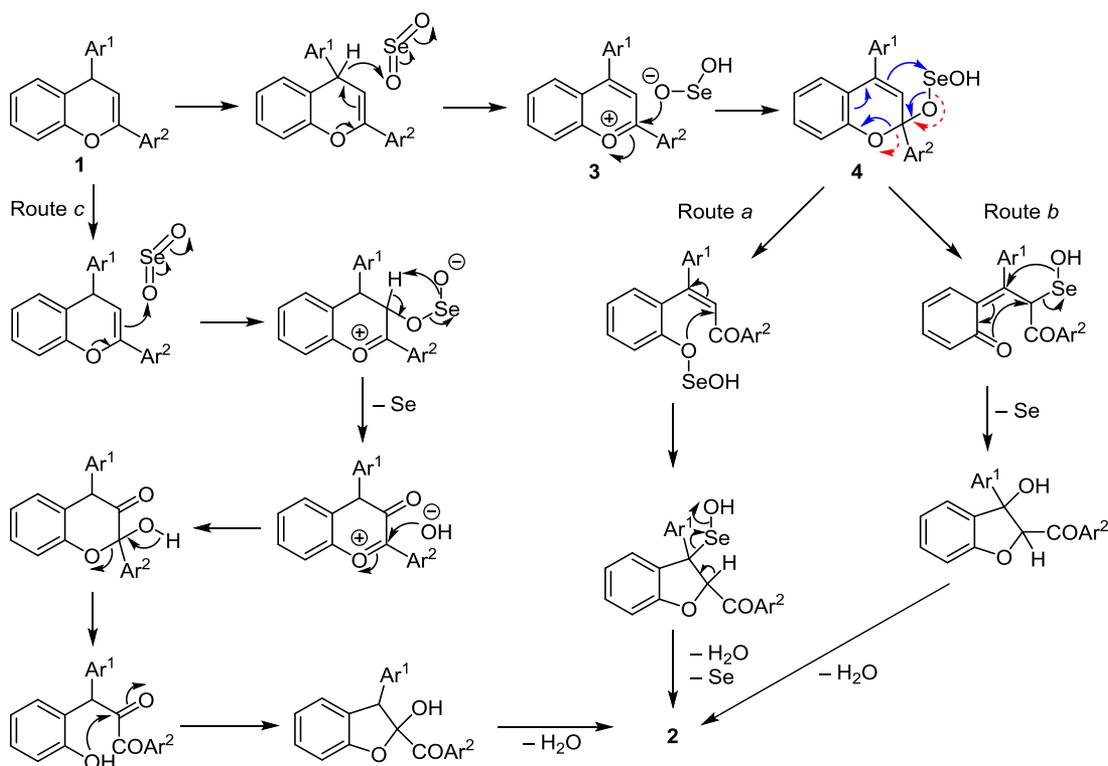
В случае производных бензохромена **1a–d** реакцию проводили в течение 6 ч. Для соединений **1e,f** время реакции возрастает до 10 ч, при этом выходы оказываются ниже, чем у соединений **1a–d**. На примере бензохромена **1a** было изучено влияние количества SeO_2 на выход продукта. При кипячении с 1 экв. SeO_2 полной конверсии бензохромена **1a** не наблюдается даже через 10 ч. При использовании 1.5 и 2.0 экв. SeO_2 выходы составляют соответственно 80 и 82%.

Установлено, что реакция не протекает под действием MnO_2 . Попытки зафиксировать интермедиаты с помощью уксусного ангидрида (1.1 экв.) или *N,O*-бис(триметилсилил)трифторацетамида (2 экв.) оказались безуспешными: в обоих случаях был выделен только продукт перегруппировки – соединение **2a** – с выходами 77 и 48% соответственно.

В литературе описана рециклизация пирилиевых солей в 2-ацилфураны под действием иода в присутствии основания,⁷ цианид-иона,⁸ $NaNO_2$,⁹ под действием H_2O_2 ¹⁰ или $Pb(OAc)_4$ ¹¹ либо в результате гидролиза пербромиды 2,3,4,6-тетрафенилпирилия.¹² Единственным примером превращений подобного типа является перегруппировка флавилиевых солей (или 2-арил-4*H*-хроменов) в 2-арилбензофураны под действием $Pb(OAc)_4$. При этом выходы продуктов не превышают 10%.¹³

Механизм данной перегруппировки остается дискуссионным. Мы полагаем (схема 2), что сначала происходит окисление хромена **1** в бензопирилиевую соль **3**,

Схема 2



к которой затем присоединяется отрицательно заряженный атом кислорода в составе аниона HSeO_2^- . Далее происходит раскрытие 2*H*-пиранового цикла в интермедиате **4**, при этом атом селена может перенестись либо к фенольному атому кислорода (путь *a*), либо к атому углерода с генерированием *орто*-хинон-метиды¹⁴ в результате электроциклического раскрытия пиранового цикла (путь *b*). Последующие гетероциклизация и элиминирование Se и/или H_2O приводят к ациларенофуранам **2** (схема 2). Однако перхлорат 2,4,6-трифенилпирилы не подвергается каким-либо изменениям под действием SeO_2 при кипячении в смеси ацетонитрил–диоксан, 1:3. В связи с этим можно предложить третий механизм, не включающий промежуточного образования бензопирилеиновых солей, а протекающий через присоединение SeO_2 к β -углеродному атому пиранового цикла с последующим отщеплением селена и гидроксид-иона. Дальнейшие рециклизация и дегидратация приводят к ациларенофуранам **2** (путь *c*). Нам известно только по одному примеру окисления замещенного винилового эфира¹⁵ и тетрагидрокарбазола¹⁶ с помощью SeO_2 , сопровождающихся введением карбонильного атома кислорода в β -положение к гетероатому.

Таким образом, нами показано, что диоксид селена является эффективным реагентом для окислительной перегруппировки 2,4-диарил-4*H*-хроменов и их бенз-аналогов в 2-ароиларенофураны.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и DEPT зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт TMS. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan Trace DSQ (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA 100. Тонкослойная хроматография проведена на пластинах Silufol UV-254, проявление в УФ свете и парах иода.

Исходные хромены **1a–f** получены по разработанным ранее методикам.¹⁷

Синтез соединений 2a–f (общая методика). Смесь хромена 1.2 ммоль **1a–f** и 0.2 г (1.8 ммоль) SeO_2 в 8 мл абс. 1,4-диоксана кипятят в течение 6 (соединения **1a–d**) или 10 ч (соединения **1e,f**). Потом раствор охлаждают, селен отфильтровывают, растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией (элюент CHCl_3 (для фуранов **2a,d,e**) или смесь CHCl_3 – CCl_4 , 1:1 (для фуранов **2b,c,f**)). Спектрально чистый образец получают дополнительной кристаллизацией из *i*-PrOH–ТГФ, 7:1 (соединения **2a–d**) или из MeOH– H_2O , 5:1 (соединения **2e,f**).

Фенил(1-фенилнафто[2,1-*b*]фуран-2-ил)метанон (2a). Выход 0.34 г (80%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 143–144 °С.

[1-(4-Метоксифенил)нафто[2,1-*b*]фуран-2-ил](фенил)метанон (2b). Выход 0.32 г (71%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 146–148 °С (т. пл. 146–148 °С^{5a}).

(4-Метоксифенил)[1-(4-метоксифенил)нафто[2,1-*b*]фуран-2-ил]метанон (2c). Выход 0.37 г (75%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 163–164 °С (т. пл. 165–167 °С^{5a}).

Спектральные характеристики известных соединений **2a–c** совпадают с литературными данными.^{5a}

Фенил[1-(4-хлорфенил)нафто[2,1-*b*]фуран-2-ил]метанон (2d). Выход 0.39 г (84%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 143–144 °С (*i*-PrOH–ТГФ, 7:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3084 (C–H Ar), 3057, 1638 (C=O), 1599, 1585, 1541, 1479, 1444, 1346, 1240, 1180, 1167, 1011, 989, 920, 815, 752, 692, 669. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.40–7.53 (9H, м, H Ar); 7.56–7.60 (1H, м, H Ar); 7.82–7.85 (2H, м, H Ar); 7.91 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 8.07–8.11 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 113.4 (CH); 121.6; 122.7 (CH); 126.0 (CH); 127.9 (CH); 128.4; 128.8 (2CH); 129.1 (2CH); 129.8 (2CH); 129.9; 130.1 (CH); 131.2 (CH); 131.3; 131.9; 132.2 (2CH); 133.2 (CH); 133.8; 137.6; 147.8; 152.0; 184.5 (C=O). Найдено, %: C 78.57; H 3.87. $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: C 78.43; H 3.95.

(4-Метилфенил)(3-фенилбензофуран-2-ил)метанон (2e). Выход 0.14 г (37%), бесцветные кристаллы, т. пл. 75–76 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3028 (C–H Ar), 2918, 1645 (C=O), 1605, 1557, 1491, 1445, 1368, 1288, 1260, 1180, 1163, 1013, 988, 953, 945, 878, 831, 775, 743, 696. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.38 (3H, с, CH_3); 7.16 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.33–7.41 (4H, м, H Ar); 7.50–7.54 (3H, м, H Ar); 7.64 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.71 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.82 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.8 (CH_3); 112.4 (CH); 122.4 (CH); 124.0 (CH); 128.1 (CH); 128.2; 128.3 (CH); 128.5 (2CH); 128.9 (2CH); 129.0; 130.1 (2CH); 130.2 (2CH); 131.1; 134.7; 143.7; 147.5; 154.6; 185.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 312 [$\text{M}]^+$ (58), 311 [$\text{M}-\text{H}]^+$ (100), 165 (28), 164 (20), 119 (28), 91 (46), 65 (14). Найдено, %: C 84.71; H 5.18. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 84.59; H 5.16.

(4-Метоксифенил)(3-фенилбензофуран-2-ил)метанон (2f). Выход 0.21 г (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 133–135 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3003 (C–H Ar), 2936, 2841, 1634 (C=O), 1589, 1549, 1506, 1489, 1450, 1443, 1368, 1312, 1290, 1254, 1233, 1177, 1161, 1030, 1013, 991, 955, 880, 843, 748, 694. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.83 (3H, с, OCH_3); 6.85 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.32–7.42 (4H, м, H Ar); 7.49–7.54 (3H, м, H Ar); 7.64 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.71 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.94 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.6 (OCH_3); 112.4 (CH); 113.6 (2CH); 122.3 (CH); 123.9 (CH); 125.5 (2CH); 128.0 (CH); 128.2; 128.3 (CH); 128.5; 130.0; 130.1 (2CH); 131.2; 132.5 (2CH); 147.6; 154.6; 163.5; 184.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 [$\text{M}]^+$ (36), 327 [$\text{M}-\text{H}]^+$ (60), 326 (12), 165 (78), 164 (74), 163 (62), 139 (40), 135 (82), 115 (14), 107 (24), 92 (66), 77 (100), 64 (28). Найдено, %: C 80.62; H 4.84. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 80.47; H 4.91.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР соединений **2d–f**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 02.а03.21.0008) и РФФИ в рамках научного проекта № 17-03-01158.

Список литературы

1. Metwally, M. A.; Abdel-Wahab, B. F.; El-Hiti, G. A. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 48.
2. (a) Yeh, J.-Y.; Coumar, M. S.; Horng, J.-T.; Shiao, H.-Y.; Kuo, F.-M.; Lee, H.-L.; Chen, I.-C.; Chang, C.-W.; Tang, W.-F.; Tseng, S.-N.; Chen, C.-J.; Shih, S.-R.; Hsu, J. T.-A.; Liao, C.-C.; Chao, Y.-S.; Hsieh, H.-P. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1519. (b) Seo, Y. H.; Damodar, K.; Kim, J.-K.; Jun, J.-G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 1521. (c) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Sarkar, T.; Carrion, M. D.; Cruz-Lopez, O.; Cara, C. L.; Tolomeo, M.; Grimaudo, S.; Cristina, A. D.; Pipitone, M. R.; Balzarini, J.; Gambari, R.; Ilaria, L.; Saletti, R.; Brancale, A.; Hamel, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8419. (d) Rádl, S.; Hezký, P.; Urbánková, J.; Váchal, P.; Krejčí, I. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, 65, 280. (e) Aswathanarayanappa, C.; Bheemappa, E.; Bodke, Y. D.; Bhovi, V. K.; Ningegowda, R.; Shivakumar, M. C.; Peethambar, S. K.; Telkar, S. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 78. (f) Khan, M. W.; Alam, M. J.; Rashid, M. A.; Chowdhury, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4796.
3. (a) Carneiro, F. J. C.; Boralle, N.; Silva, D. H. S.; Lopes, L. M. X. *Phytochemistry* **2000**, 55, 823. (b) Cavalcante, M. G. B.; Silva, R. M.; Bandeira, P. N.; Dos Santos, H. S.; Pessoa, O. D.; Braz-Filho, R.; Albuquerque, M. R. J. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, 23, 301. (c) Ober, A. G.; Fronczek, F. R.; Fischer, N. H. *J. Nat. Prod.* **1985**, 48, 242. (d) Du, G.; Han, J.-M.; Kong, W.-S.; Zhao, W.; Yang, H.-Y.; Yang, G.-Y.; Gao, X.-M.; Hu, Q.-F. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, 34, 1263. (e) Yang, Y.; Zhang, T.; Xiao, L.; Yang, L.; Chen, R. *Fitoterapia* **2010**, 81, 614. (f) Meng, C.-Y.; Han, Y.; Duan, Y.-X.; Chen, J.-X.; Hu, Q.-F.; Gao, X.-M. *Asian J. Chem.* **2013**, 25, 9517.
4. (a) Park, K. K.; Jeong, J. *Tetrahedron* **2005**, 61, 545. (b) Yeh, J.-Y.; Coumar, M. S.; Horng, J.-T.; Shiao, H.-Y.; Kuo, F.-M.; Lee, H.-L.; Chen, I.-C.; Chang, C.-W.; Tang, W.-F.; Tseng, S.-N.; Chen, C.-J.; Shih, S.-R.; Hsu, J. T.-A.; Liao, C.-C.; Chao, Y.-S.; Hsieh, H.-P. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1519.
5. (a) Huo, C.; Xu, X.; An, J.; Jia, X.; Wang, X.; Wang, C. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8310. (b) Huo, C.; An, J.; Xu, X.; Jia, X.; Wang, X.; Kang, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1145. (c) Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5505.
6. (a) Carrère, A.; Brinet, D.; Florent, J.-C.; Rousselle, P.; Bertounesque, E. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1316. (b) Paymode, D. J.; Ramana, C. V. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 11551.
7. (a) Pedersen, C. L. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1975**, 29, 791. (b) Fischer, G. W. *J. Prakt. Chem.* **1985**, 327, 529. (c) Tinggaard, M.; Hansen, P.; Mogensen, P. K.; Simonsen, O.; Becher, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 439. (d) Wang, J.-X.; Shi, X.-N.; Zhao, L.-B. *J. Chem. Res., Synop.* **2003**, 586. (e) Pedersen, C. L. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1975**, 29, 791.
8. Narsaiah, B.; Sivaprasad, A.; Venkataratnam, R. V. *J. Fluorine Chem.* **1994**, 66, 47.
9. Mouradzadegun, A.; Abadast, F.; Elahi, S.; Askarikia, N. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 3147.
10. (a) Balaban, T. S.; Hiegemann, M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9827. (b) Balaban, A. T.; Nenitzescu, C. D. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 599. (c) Balaban, A. T. *Org. Prep. Proced.* **1969**, 1, 63.
11. (a) Drevko, B. I.; Smushkin, M. I.; Kharchenko, V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **1995**, 31, 1298. [Журн. орган. химии **1995**, 31, 1437.] (b) Drevko, B. I.; Smushkin, M. I.; Kharchenko, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, 32, 777. [Химия гетероцикл. соединений **1996**, 913.]
12. Quint, F.; Pütter, R.; Diltthey, W. *Chem. Ber.* **1938**, 71, 356.
13. Kurosawa, K.; Yamaguchi, K.; Nagata, Y.; Ohki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1769.
14. Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, 86, 625. [Ученые химии **2017**, 86, 625.]
15. Fuson, R. C.; Rabjohn, N.; Byers, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1272.
16. Sakai, S.; Kubo, A.; Katsuura, K.; Mochinaga, K.; Ezaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, 20, 76.
17. (a) Pareek, A.; Dada, R.; Rana, M.; Sharma, A. K.; Yaragorla, S. *RSC Adv.* **2016**, 6, 89732. (b) Cotterill, W. D.; Livingstone, R.; Walshaw, V. *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 1758. (c) Liu, Y.; Qian, J.; Lou, S.; Zhu, J.; Xu, Z. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1309. (d) Löwenbein, A. *Chem. Ber.* **1924**, 57, 1517.