

Т. И. Муханова, О. А. Лыкова, Л. М. Алексеева,
В. Г. Граник

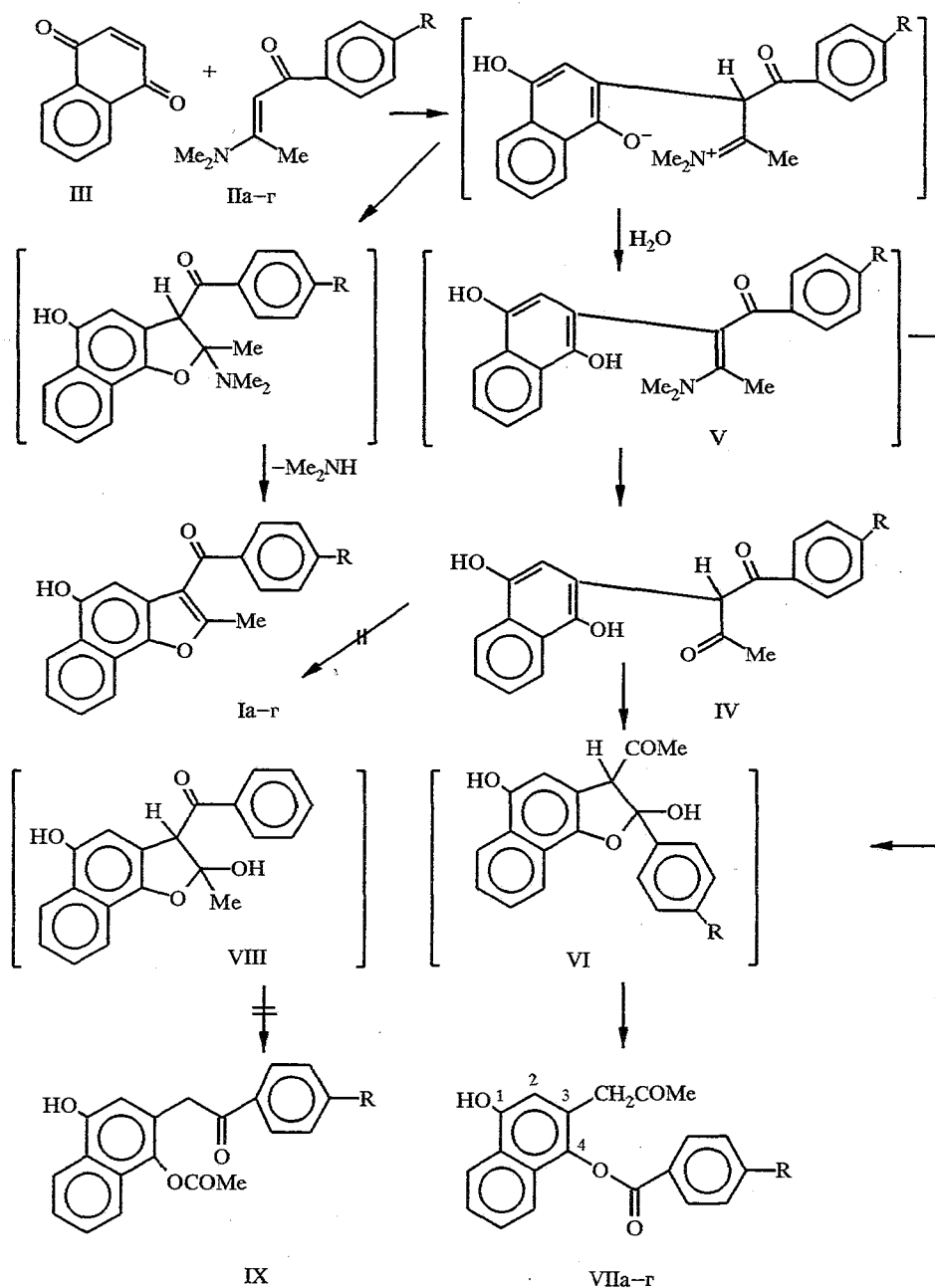
НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(5-ОКСИБЕНЗОФУРИЛ-3)НАФТОФУРАНОВ

Взаимодействием третичных енаминокетонов с *n*-нафтохиноном синтезированы производные 2-метил-3-бензоил-5-оксинафто [1,2-*b*] фуранов и 3-ацетонил-4-бензоилоксинафтолов. Изучены превращения производных 2-метил-3-бензоил-5-оксинафто [1,2-*b*] фуранов в нафтофурандионы под действием азотной кислоты, а под действием ацетала ДМФА — в соответствующие енамины. Показано, что при взаимодействии последних с *n*-бензохиноном образуются производные 2-(5-оксисбензофурил-3)нафтофуранов.

Поскольку многие процессы окислительного фосфорилирования и переноса электронов в биологических системах осуществляются при участии группы веществ, известных под общим названием витамин К и являющихся производными 1,4-нафтохинона [1], а целый ряд нафтофурандионов проявляет высокую и разнообразную биологическую активность [2], то актуальной представляется задача синтеза новых соединений этого ряда и исследование их химических трансформаций. В связи с этим целью настоящей работы явился синтез не известных ранее производных нафтофурана, в том числе соединений, содержащих *орто*- и *пара*-хиноидные фрагменты, и изучение их химических и физико-химических свойств.

Для синтеза нафтофурандионов использованы полученные нами впервые 2-метил-3-бензоил-5-оксинафто [1,2-*b*] фураны Ia—г, которые синтезированы конденсацией третичных енаминокетонов IIa—г [3] с *n*-нафтохиноном (III) по методу, описанному ранее [4] в ходе изучения реакции Неницеску с участием нафтохинона. Структура полученных нафтофуранов Ia—г доказана спектральными методами (см. экспериментальную часть). Следует отметить, что взаимодействие хинона III и енаминов IIa—г протекает неоднозначно, поэтому наряду с целевыми нафтофуранами I выделены соединения, элементный анализ и молекулярная масса которых соответствуют продуктам гидролиза IV основных интермедиатов в синтезе конденсированных фуранов по реакции Неницеску (обзор см. [5]) — так называемых гидрохинон-аддуктов V. В спектре ЯМР ¹H соединения, выделенного из реакции хинона III и енамина II, наблюдаются сигналы протонов группы CH₂ и одной группы OH: 3,73 (2H, с, C(3)—CH₂), 10,35 м. д. (1H, с, OH). Данные спектра ЯМР ¹H свидетельствуют о том, что выделенное соединение не соответствует структуре IVa, т. е. процесс не останавливается на стадии образования гидрохинон-аддукта Va и продукта его гидролиза IVa. Можно предположить, что енольный таутомер дикетона IVa циклизуется в условиях реакции в дигидрофуран VIa, который далее трансформируется в 3-ацетонил-4-бензоилоксинафтол-1 (VIIa). Аналогичный спектр получен для соединения VIIб (см. экспериментальную часть).

Образование побочных продуктов в ходе реакции Неницеску до настоящего времени не описано. Однако указанное превращение носит, по-видимому, общий характер, так как образование соединений VIIa—г наблюдалось во всех исследованных реакциях, направленных на получение нафтофуранов I. Вероятные пути протекания процессов в ходе взаимодействия нафтохинона III и енаминокетонов II отражены на представленной ниже схеме. Циклизация соединений IV может протекать и по иному направлению



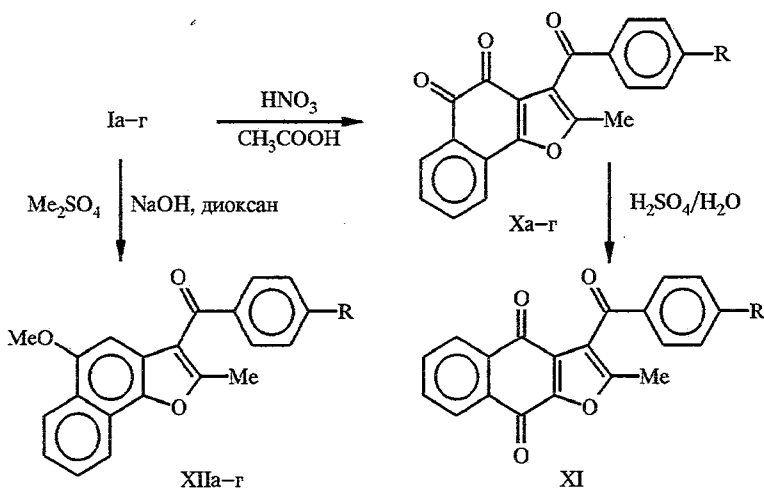
a R = H, б R = Me, в R = Cl, г R = Br

— с образованием соединений типа VIII и далее с выходом к изомерным ацетоксипроизводным IX. Однако данные спектров ЯМР ^{13}C на примере соединения VIIa однозначно указывают на то, что структура полученного вещества соответствует бензоилоксипроизводному VIIa. В настоящей работе нам удалось выделить только производные VIIa—г; присутствие соединения IX не обнаружено даже при изучении реакционных масс методом спектроскопии ПМР. Структура подтверждается, в первую очередь, наличием в спектре ЯМР ^{13}C , снятом в режиме подавления взаимодействия с протонами, сигналов карбонильного атома углерода CH_2COCH_3 при 205,1 и OCOPh при 165,2 м. д., а также сигналов атома углерода в положении 4 и 1 соответственно при 137,1 и 151,5 м. д. Однозначным доказательством

структуры VIIa (в отличие от IX) является мультиплетность наблюдаемых сигналов в режиме без подавления взаимодействия с протонами: сигнал карбонильного атома углерода в заместителе CH_2COCH_3 имеет вид мультиплета, что вызвано, по-видимому, взаимодействием с протонами соседних групп CH_2 и CH_3 , тогда как для заместителя OCOPh сигнал карбонильного атома углерода наблюдается в виде триплета ($J_{\text{CO},2\text{-H}} = J_{\text{CO},6\text{-H}} = 3,8$ Гц).

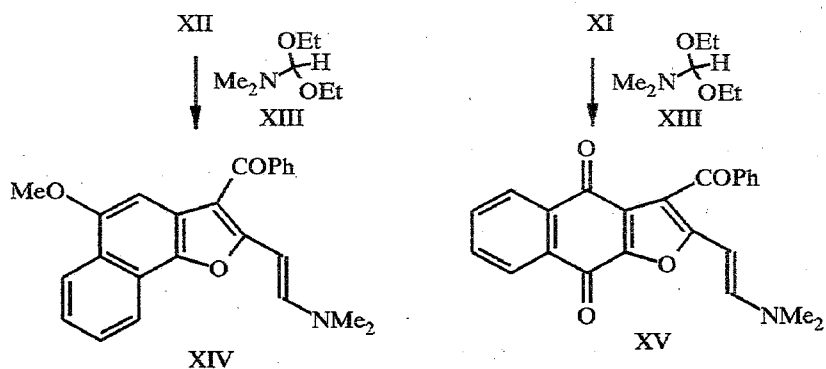
Взаимодействие атома углерода в положении 2 с протонами метиленовой группы в положении 3 приводит к тому, что каждая компонента дублета $\text{C}(2)$ ($J_{\text{C}(2),2\text{-H}} = 159,5$ Гц) расщеплена дополнительно в триплет ($^3J_{\text{C}(2),\text{C}(3)\text{H}_2} = 5,3$ Гц), что также свидетельствует в пользу структуры VIIa.

Окисление 5-оксинафтофуранов Ia—г азотной кислотой в уксусной кислоте гладко приводит к *o*-хинонам Ха—г. При обработке трициклического *o*-хинона Ха разбавленной серной кислотой наблюдается раскрытие фуранового кольца с последующей рециклизацией в производное *n*-хинона XI — подобная изомеризация уже известна на других примерах [6]. С высокими выходами протекают также реакции метилирования соединений Ia—г в щелочной среде, осуществленные по разработанному ранее методу [7]. Таким путем синтезированы соответствующие 5-метоксипроизводные XIIa—г.

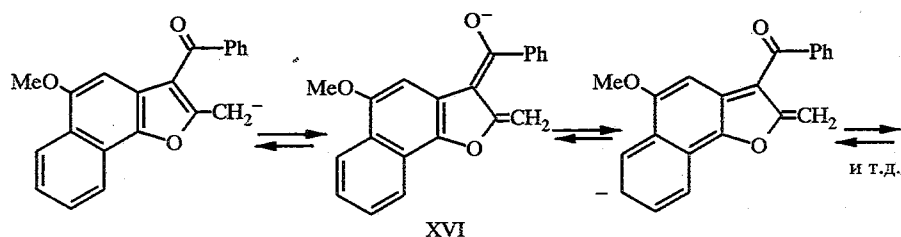


Полученные α -метилпроизводные нафтофуранов X—XII являются интересными объектами для изучения подвижности протонов 2-метильных групп. С этой целью исследована возможность введения указанных соединений в конденсацию с диэтилацеталем диметилформаида (XIII). Как и следовало ожидать, ароматическое производное 2-метил-3-бензоил-5-метоксинафтофуран (XIIa), подобно 2-метил-3-бензоил-5-метоксибензофурану [8], легко вступает во взаимодействие с ацеталем XIII при нагревании с образованием соответствующего снанина XIV. Достаточно неожиданным, однако, явился тот факт, что между *o*- и *n*-хиноидными производными X и XI в этом отношении наблюдается разительное отличие — *n*-хинон XI конденсируется с ацеталем XIII с образованием диметиламинометиленпроизводного XVb в то время как *o*-хинон X ни в этих, ни в более жестких условиях в данную реакцию не вступает.

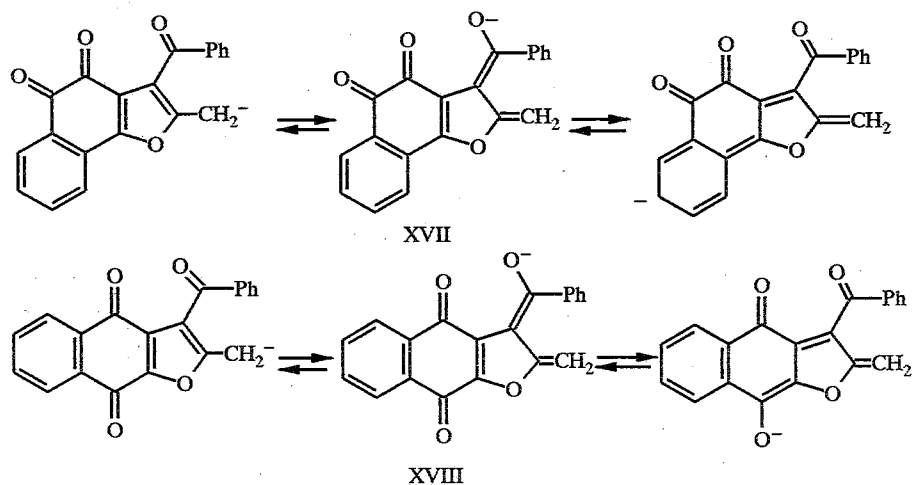
Первым этапом взаимодействия амидацеталей с соединениями, имеющими активные метильные (метиленовые) группы, является образование соответствующих анионов [9], причем обширная ароматическая система соединений типа XII хорошо делокализует анионный центр и стабилизирует анионы XVI, обуславливая легкость образования соответствующих снанинов:



При сравнении же анионов, образующихся из *o*-хинонов X и *p*-хинонов XI, очевидно, что последние стабилизированы в большей степени, так как в анионе XVIII, в отличие от аниона XVII, в делокализации заряда участвует дополнительный электроноакцептор — циклический карбонил в положении 9:

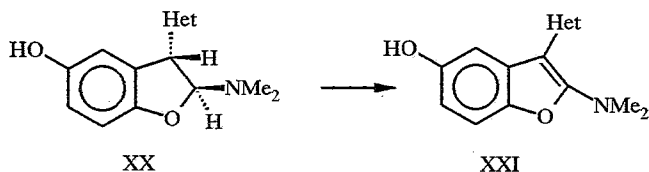


Именно это участие карбонильной группы в стабилизации аниона обеспечивает, по-видимому, преимущество соединений типа XI во взаимодействии с амидацетальми.



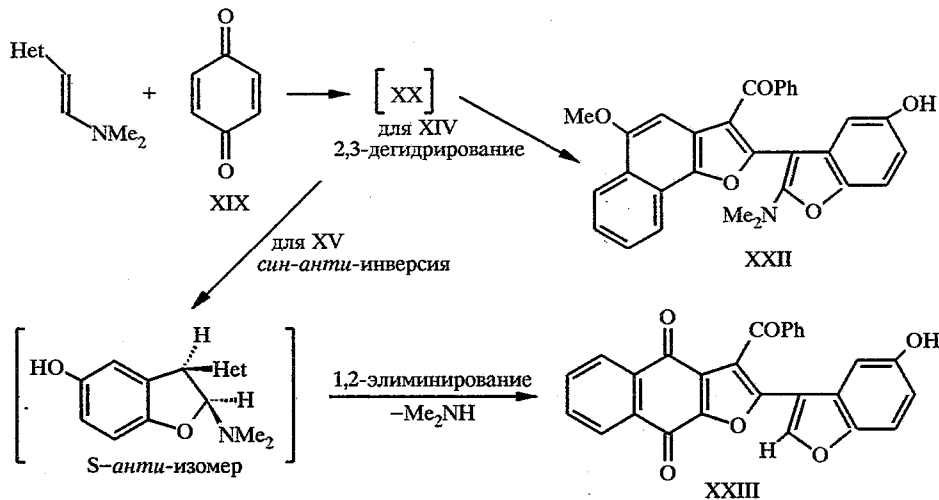
Введение енаминов XIV, XV во взаимодействие с *p*-бензохиноном XIX может дать дополнительную информацию о стереохимических особенностях реакции Неницеску — этот аспект данной реакции изучен явно недостаточно [5]. Нами показано [10], что при взаимодействии 2-диметиламинвинил-3-ароилбензофуранов с *p*-бензохиноном XIX наблюдается неожиданное

сохранение диметиламиногруппы в положении 2 вновь образующегося бензофуранового цикла. Причины этого нехарактерного для реакции Неницеску явления обсуждены подробно [10]. Интерпретация полученных данных основана на том, что по стерическим причинам основной интермедиат XX, образующийся в ходе реакции Неницеску, содержит 3-Н и 2-диметиламиногруппу в *S*-*син*-ориентации, что препятствует элиминированию диметиламина и способствует 2,3-дегидрированию с образованием 2-диметиламинопроизводных XXI.



На основании этого рассмотрения было высказано предположение, подтвержденное далее экспериментально [10], что наличие в исходном енамине $\text{Het}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NMe}_2$ сильных электроноакцепторных заместителей (например, NO_2) может способствовать достаточно быстрой *S*-*син*—*S*-*анти*-изомеризации и, тем самым, элиминированию диметиламина и образованию бензофурановых производных, не содержащих заместителя 2- Me_2N . Отсюда понятно, что, если предложенная интерпретация справедлива, при введении в реакцию Неницеску енаминов XIV и XV следовало ожидать для первого получения бензофуранового производного с консервацией 2-диметиламиногруппы, а во втором случае наличие столь сильного электроноакцептора, как аннелированный бензохиноновый цикл, могло привести к *син*-*анти*-инверсии и соответственно образованию нового бензофуранового кольца без заместителя в положении 2. Экспериментальные данные полностью подтверждают высказанные соображения. При взаимодействии енамина XIV с *n*-бензохиноном синтезирован 2-(2-диметиламино-5-оксибензофурил-3)-3-бензоил-5-метоксинафто[1,2-*b*]фуран (XXII), а при аналогичной конденсации хинона XIX с енамином XV выделен 2-(5-оксибензофурил-3)-3-бензоил-4,9-дигидронафто[2,3-*b*]фурандион-4,9 (XXIII). Таким образом, в первом случае диметиламиногруппа в положении 2 вновь образующегося бензофуранового цикла сохраняется, а во втором — элиминируется (схемы, объясняющие наблюдаемые явления, приведены ниже).

Строение полученных 2-(бензофурил-3)нафтофуранов XXII, XXIII следует из данных спектроскопии ЯМР ^1H .



Характеристики синтезированных соединений Ia—г, VIIa—г, Xa—г, XI, XIIa—г, XIV, XV, XXII, XXIII

Соединение	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				M ⁺	T _{пл.} , °C *	Выход, %
	C	H	N	Cl(Br)		C	H	N	Cl(Br)			
Ia	78,87	4,72	—	—	C ₂₀ H ₁₄ O ₃	79,46	4,67	—	—	302	243...244	25
Iб	79,63	5,05	—	—	C ₂₁ H ₁₆ O ₃	79,73	5,10	—	—	316	271...273	26
Iв	70,99	3,65	—	10,37	C ₂₀ H ₁₃ ClO ₃	71,33	3,89	—	10,53	—	266...267	24
Iг	62,85	3,38	—	(21,78)	C ₂₀ H ₁₃ BrO ₃	63,01	3,44	—	(21,96)	—	263...265	22
VIIa	74,60	4,99	—	—	C ₂₀ H ₁₆ O ₄	74,99	5,03	—	—	320	202...204	12
VIIб	75,28	5,37	—	—	C ₂₁ H ₁₈ O ₄	75,43	5,43	—	—	334	219...220	10
VIIв	67,54	4,22	—	10,62	C ₂₀ H ₁₅ ClO ₄	67,71	4,26	—	9,9	—	234...235	13
VIIг	60,17	3,78	—	(20,73)	C ₂₀ H ₁₅ BrO ₄	60,17	3,79	—	(20,22)	—	245...247	8
Xa	75,73	3,68	—	—	C ₂₀ H ₁₂ O ₄	75,94	3,82	—	—	316	206...208	56
Xб	76,43	4,45	—	—	C ₂₁ H ₁₄ O ₄	76,35	4,27	—	—	330	198...199	63
Xв	68,39	3,36	—	10,23	C ₂₀ H ₁₁ ClO ₄	68,48	3,16	—	10,11	—	232...233	60
Xг	60,80	3,02	—	(19,82)	C ₂₀ H ₁₁ BrO ₄	60,78	2,81	—	(20,22)	—	255...257	52
XI	75,89	4,03	—	—	C ₂₀ H ₁₂ O ₄	75,94	3,82	—	—	316	239...240	Колич.
XIIa	79,79	5,02	—	—	C ₂₁ H ₁₆ O ₃	79,73	5,10	—	—	316	129...130	96
XIIб	79,68	5,36	—	—	C ₂₂ H ₁₈ O ₃	79,98	5,49	—	—	—	138...139	95
XIIв	71,82	4,22	—	10,29	C ₂₁ H ₁₅ ClO ₃	71,90	4,31	—	10,11	—	152...153	95
XIIг	63,77	3,81	—	(20,30)	C ₂₁ H ₁₅ BrO ₃	63,81	3,83	—	(20,20)	—	154...155	92
XIV	77,60	5,77	3,61	—	C ₂₄ H ₁₁ NO ₃	77,61	5,70	3,77	—	371	181...182	84
XV	74,13	4,52	3,63	—	C ₂₃ H ₁₇ NO ₄	74,38	4,61	3,77	—	371	251...252	65
XXII	75,39	5,03	2,95	—	C ₃₀ H ₂₃ NO ₅	75,46	4,86	2,93	—	477	255...257	46
XXIII	74,56	3,25	—	—	C ₂₇ H ₁₄ O ₆	74,65	3,25	—	—	434	259...260	32

* Соединения Ia—г, VIIa—г, Xa—г, XXIII перекристаллизованы из уксусной кислоты; XIIб, XIIг, XIV — из изопропанола; XIIa, XIIв — из гептана; XI — из метанола; XXII — из толуола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы в ДМСО- D_6 на спектрометре Unity Plus 400 МГц (Varian), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Varian при прямом вводе образца в ионный источник. Чистоту синтезированных соединений проверяли на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол—ацетон, 9 : 1, проявление в УФ свете.

Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице.

2-Метил-3-бензоил-5-оксинафто[1,2-*b*]фураны Ia—г и 3-ацетонил-4-бензоилоксинафтол-1 VIIa—г. К 10 ммоль енаминов Па—г в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляют при перемешивании 10 ммоль *n*-нафтохинона III в 10 мл ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре. Через 4...5 ч выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре 50% уксусной кислотой и сушат. Спектр ЯМР ^1H соединения Ia: 2,49 (3H, с, C(2)—CH₃), 6,93 (1H, с, 4-H), 7,56...8,19 (4H, м, H аром.), 7,58...7,80 (5H, м, Ph), 10,01 м. д. (1H, с, OH).

Маточный раствор оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре 50% уксусной кислотой и сушат. Спектр ЯМР ^1H соединения VIIa: 2,07 (3H, с, COCH₃), 3,73 (2H, с, C(3)—CH₂), 6,82 (1H, с, 2-H), 7,48...8,17 (4H, м, H аром.), 7,65...8,21 (5H, м, Ph), 10,35 м. д. (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^1H соединения VIIб: 2,06 (3H, с, COCH₃), 2,45 (3H, с, CH₃), 3,71 (2H, с, C(3)—CH₂), 6,80 (1H, с, 2-H), 7,47...8,15 (8H, м, H аром. + H_{Ph}), 10,31 м. д. (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C соединения Па: 29,5 (CH₃), 45,4 (CH₂), 110,2 (C(2)), 121,1, 122,8, 125,3, 127,4, 129,4, 130,2, 134,4 (C(5), C(6), C(7), C(8), C(6') и C(2'), C(5') и C(3'), C(4')), 124,8, 124,9, 127,8, 128,9 (C(4a), C(8a), C(1'), C(3')), 137,1 (C(4)), 151,5 (C(1)), 165,2 (OC=O), 205,1 м. д. (C=O).

2-Метил-3-бензоил-4,5-дигидронафто[1,2-*b*]фуран-4,5-дионы Ха—г. К суспензии 10 ммоль нафтофуранов Ia—г в 15 мл ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре добавляют по каплям при перемешивании 1,2 мл азотной кислоты (*d* 1,37) в 2 мл ледяной уксусной кислоты, нагревают до растворения осадка и кипятят 15 мин. Выделившиеся после охлаждения до комнатной температуры кристаллы отфильтровывают, сушат. Спектр ЯМР ^1H соединения Ха: 2,41 (3H, с, C(2)—CH₃), 7,45...7,89 (5H, м, Ph), 7,58...7,94 м. д. (4H, м, H аром.).

2-Метил-3-бензоил-4,9-дигидронафто[2,3-*b*]фуран-4,9-дион (XI). Растворяют 0,5 г (16 ммоль) соединения Ха в смеси 75 мл конц. H₂SO₄ и 15 мл воды, нагревают на кипящей водяной бане 1,5 ч, охлаждают, разбавляют 450 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат. Получают 0,5 г соединения XI (количеств.). Спектр ЯМР ^1H : 2,47 (3H, с, C(2)—CH₃), 7,51...7,94 м. д. (9H, м, H_{Ph} + H аром.).

2-Метил-3-бензоил-5-метоксинафто[1,2-*b*]фураны XIIa—г. Растворяют 15 ммоль производного 5-оксинафтофурана Ia в 10 мл диоксана. К полученной суспензии добавляют 25 мл 2 н. раствора едкого натра и 5 мл диметилсульфата. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат.

2-(β-Диметиламиновинил)-3-бензоил-5-метоксинафто[1,2-*b*]фуран (XIV). Смесь 3,16 г (10 ммоль) нафтофурана XIIa и 20 мл диэтилацетата диметилформамида кипятят 6 ч. Реакционную смесь охлаждают льдом с солью. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре изопропиловым спиртом. Получают 3,14 г (84%) соединения XIV. Спектр ЯМР ^1H : 2,90 (6H, уш. с, N(CH₃)₂), 3,75 (3H, с, OCH₃), 5,27 (1H, д, *J* = 13,2 Гц, H-α), 6,70 (1H, с, 4-H), 7,80 (1H, д, *J* = 13,2 Гц, H-β), 7,40...8,20 м. д. (9H, м, H_{Ph} + H аром.).

2-(β-Диметиламиновинил)-3-бензоил-4,9-дигидронафто[2,3-*b*]фуран-4,9-дион (XV). Смесь 3,16 г (10 ммоль) нафтофурандиона XI, 5 мл диэтилацетата диметилформамида и 15 мл диметилформамида кипятят 30 мин. Реакционную смесь охлаждают льдом с солью. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре изопропиловым спиртом, сушат. Получают 2,41 г (65%) соединения XV. Спектр ЯМР ^1H : 3,00 (6H, уш. с, N(CH₃)₂), 5,29 (1H, д, *J* = 12,4 Гц, H-α), 7,67 (1H, д, *J* = 12,4 Гц, H-β), 7,44...7,58 (5H, м, Ph), 7,70...7,84 м. д. (4H, м, H аром.).

2-Диметиламино-3-(3-бензоил-5-метоксинафто[1,2-*b*]фуран-2-ил)-5-оксибензофуран (XXII). К раствору 1,85 г (5 ммоль) енамина XIV в 10 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании добавляют 0,54 г (5 ммоль) *n*-бензохинона в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре 50% уксусной кислотой, эфиром и сушат. Получают 1,13 г (46%) XXII. Спектр ЯМР ^1H : 2,75 (6H, с, N(CH₃)₂), 4,00 (3H, с, OCH₃), 6,41 (1H, кв. д, *J*₁ = 2,4, *J*₂ = 8,4 Гц, 6-H), 6,78 (1H, д, *J* = 2,4 Гц, 4-H), 7,03 (1H, д, *J* = 8,4 Гц, 7-H), 7,35 (1H, с, 4'-H), 7,20...7,56 (5H, м, Ph), 7,70...8,28 м. д. (4H, м, H' аром.).

3-(3-Бензоил-4,9-диоксо-4,9-дигидронафто[2,3-*b*]фуран-2-ил)-5-оксибензофуран (XXIII) получают аналогично соединению XXII из 3,71 г (10 ммоль) енамина XV и 1,08 г

(10 ммоль) *n*-бензохинона в 25 мл ледяной уксусной кислоты. Выход 1,42 г (32%). Спектр ЯМР ¹H: 6,88 (1H, кв. д, J₁=8,4, J₂=2,8 Гц, 6-H), 7,41 (1H, д, J=8,4 Гц, 7-H), 7,46 (1H, д, J=2,8 Гц, 4-H), 7,49...7,97 (5H, м, Ph), 7,81...8,19 (4H, м, H' аром.), 8,20 (1H, с, 2-H), 9,60 м. д. (1H, с, OH).

Исследование проведено в рамках финансирования РФФИ проекта № 96-03-32225.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Преображенский Н. А., Евстигнеев Р. П. // Химия биологически активных соединений. — М.: Химия, 1970. — С. 260.
2. Гринев А. Н. // Хим.-фарм. журн. — 1970. — Т. 4. — С. 6.
3. Муханова Т. И., Граник В. Г., Денисов А. В., Трубицина Г. К., Шеварц Г. Я., Машковский М. Д. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — Т. 28. — С. 23.
4. Kucklander U. // Lieb. Ann. Chem. — 1978. — N 1. — S. 129.
5. Граник В. Г., Любчанская В. М., Муханова Т. И. // Хим.-фарм. журн. — 1993. — Т. 27. — С. 37.
6. Hooker S. C., Steyermark A. // J. Amer. Chem. Soc. — 1936. — Vol. 58. — P. 1202.
7. Гринев А. Н., Хунь Ци-Цзюнь, Терентьев А. П. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30. — С. 3668.
8. Муханова Т. И., Алексеева Л. М., Кулешова Е. Ф., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — Т. 28. — С. 54.
9. Граник В. Г., Жидкова А. М., Глушков Р. Г. // Успехи химии. — 1977. — Т. 46. — С. 688.
10. Mukhanova T. I., Panisheva E. K., Lyubchanskaya V. M., Alekseeva L. M., Sheinker Y. N., Granik V. G. // Tetrahedron. — 1997. — Vol. 53. — P. 177.