

В. А. Осянин*, Д. В. Осипов, Ю. Н. Климочкин

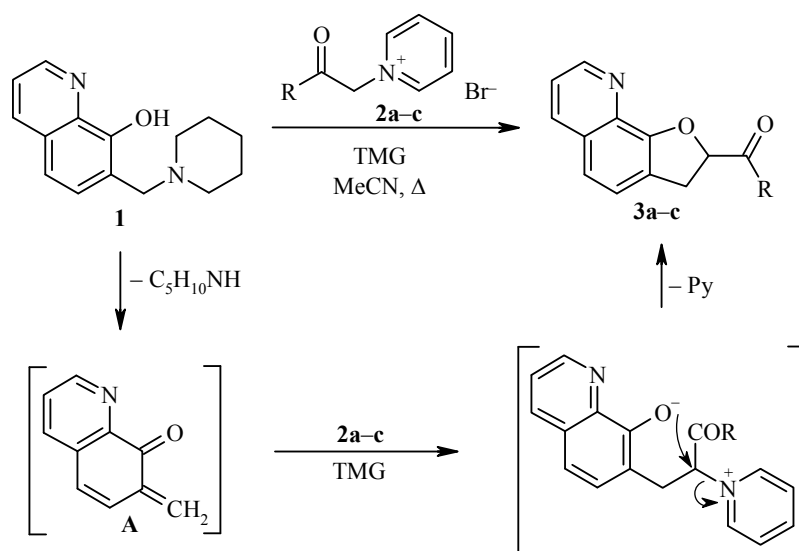
НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2,3-ДИГИДРОФУРО[3,2-*h*]ХИНОЛИНОВ

При взаимодействии 8-гидрокси-7-пиперидинометилхинолина и илидов пиридиния получены 2-ацил-2,3-дигидрофуоро[3,2-*h*]хинолины. В качестве интермедиата предполагается образование высокоэлектрофильного *o*-метиленхинона хинолинового ряда.

Ключевые слова: 1,2-дигидрофуоро[3,2-*h*]хинолины, илиды пиридиния, *o*-метиленхиноны, основания Манниха.

2,3-Дигидрофуоро[3,2-*h*]хинолины представляют интерес как ингибиторы альдозоредуктазы [1] и противомаларийные средства [2], однако эффективных методов их получения немного [3–7]. Например, известен метод построения 2,3-дигидрофурановых систем в реакции 2-гидрокси- α,β -ненасыщенных кетонов с илидами серы, в ходе которого наблюдается преимущественное образование *транс*-изомера [8]. Взаимодействием замещённых 2-арилиденпропан-1,3-дионов с илидами пиридиния синтезируется широкий ряд 2,3-дигидрофуранов [9, 10]. Однако эти методы ограничены в выборе исходного субстрата, что не позволяет напрямую получать бензконденсированные 2,3-дигидрофурановые системы.

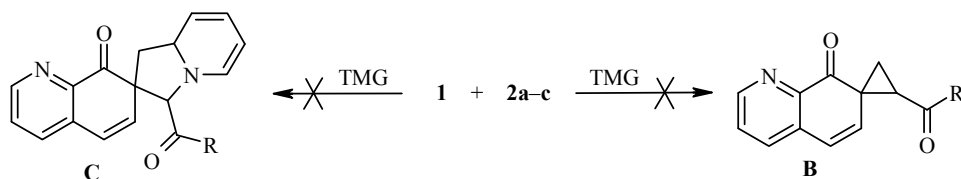
В продолжение исследований по изучению синтетического потенциала *o*-метиленхинонов в построении кислородсодержащих гетероциклов [11, 12] нами был разработан одностадийный метод синтеза 2-ацил-2,3-дигидрофуоро[3,2-*h*]хинолинов **3a–c**. Он заключается во взаимодействии 8-гидрокси-7-пиперидинометилхинолина (**1**) с илидами пиридиния, генерируемыми *in situ*



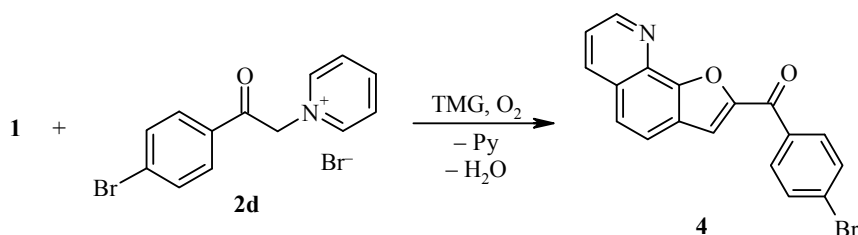
a R = *t*-Bu, b R = 1-адмантил, c R = циклопропил

из солей пиридиния **2a–c** под действием 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (TMG) в кипящем ацетонитриле в инертной атмосфере.

Процесс, по-видимому, включает генерирование высокоэлектрофильного *o*-метиленихинона **A**, который взаимодействует с илидом по атому углерода. Последующее внутримолекулярное нуклеофильное замещение сопровождается отщеплением молекулы пиридина и приводит к соответствующим 2,3-дигидрофууро[3,2-*h*]хинолинам **3a–c**. Образование продуктов возможного циклопропанирования **B** [8, 13] экзоциклической двойной связи в *o*-метиленихиноне **A** отмечено не было. Дипольный характер илидов, обычно проявляющийся в реакциях с электронодефицитными алкенами [14], в данном случае не наблюдается. Это связано, по-видимому, с невыгодностью одновременной потери ароматичности бензольного и пиридинового циклов при образовании спирокетонов **C**, чего не происходит при образовании продуктов **3a–c**.



При взаимодействии между основанием Манниха **1** и бромидом 4-бромфенацилпиридиния (**2d**) в атмосфере аргона в качестве основного продукта реакции получен продукт ароматизации – фууро[3,2-*h*]хинолин **4**, образующийся, по-видимому, при окислении соответствующего дигидрофууро[3,2-*h*]хинолина при выделении. Большая склонность к окислению связана с расширением цепи сопряжения за счёт бензольного кольца.



В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–c** сигнал протона Н-2 дигидрофуранового цикла проявляется в области 5.43–5.77 м. д. в виде дублета дублетов за счёт вицинального расщепления на протонах метиленовой группы, которые в свою очередь также проявляются в виде дублета дублетов в области 3.42–3.70 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C дигидрофуорохинолинов **3a–c** карбонильный атом углерода резонирует в области 210.0–211.4 м. д., а атомы С-2 и С-3 проявляются при 81.1–86.9 и 34.2–34.7 м. д. соответственно.

Таким образом, нами показан потенциал *o*-метиленихинонов в реакции с генерируемыми *in situ* илидами пиридиния при синтезе бензконденсированных 2,3-дигидрофурановых систем. В качестве примера был описан удобный метод синтеза производных 2,3-дигидрофууро[3,2-*h*]хинолина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu FTIR-8400S в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры получены

на приборе Finnigan Trace DSQ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro EA 3000 фирмы EuroVector. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе ПТП-М.

1-(2,3-Дигидрофуро[3,2-*h*]хинолин-2-ил)-2,2-диметил-1-пропанон (3a). К смеси 1.00 г (4.1 ммоль) 8-гидрокси-7-пиперидинометилхинолина (**1**) [15] и 1.06 г (4.1 ммоль) бромида 1-(3,3-диметил-2-оксобутил)пиридиния (**2a**) [16] в 15 мл MeCN добавляют 0.52 мл (0.47 г, 4.1 ммоль) 1,1,3,3-тетраметилгуанидина и полученный раствор кипятят в течение 5 ч в атмосфере аргона. Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 5 мл MeOH и выдерживают смесь 1 сут при -20°C . Выпавший осадок отфильтровывают, промывают охлажденным MeOH и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 0.44 г (42%), бесцветные кристаллы, т. пл. $112\text{--}113^{\circ}\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2974, 2951, 2866, 1717 (C=O), 1512, 1462, 1396, 1362, 1315, 1288, 1080, 930, 837, 783. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.27 (9H, с, C(CH₃)₃); 3.47 (1H, д. д., $^2J = 15.6$, $^3J = 7.8$) и 3.59 (1H, д. д., $^2J = 15.6$, $^3J = 10.5$, CH₂); 5.73 (1H, д. д., $^3J = 10.5$, $^3J = 7.3$, CH); 7.28–7.31 (3H, м, H-4,5,7); 8.05 (1H, д. д., $^3J = 8.2$, $^4J = 1.4$, H-6), 8.82 (1H, д. д., $^3J = 4.1$, $^4J = 1.4$, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.2 (CH₃); 34.7 (CH₂); 43.8 (C); 82.1 (CH); 120.6 (CH); 121.1 (CH); 123.2 (C); 123.2 (CH); 129.0 (C); 135.8 (C); 136.0 (CH); 150.0 (CH); 154.5 (C); 211.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 255 [M]⁺ (7), 198 [M–C(CH₃)₃]⁺ (15), 170 [M–(CH₃)₃CCO]⁺ (100), 142 (33), 115 (8), 57 [C(CH₃)₃]⁺ (13). Найдено, %: C 75.35; H 6.77; N 5.41. C₁₆H₁₇NO₂. Вычислено, %: C 75.27; H 6.71; N 5.49.

1-Адамантил-2,3-дигидрофуро[3,2-*h*]хинолин-2-илметанон (3b) получают аналогично соединению **3a** из 1.00 г (4.1 ммоль) соединения **1**, 1.39 г (4.1 ммоль) бромида 1-[2-(1-адамантил)-2-оксоэтил]пиридиния (**2b**) [17] и 0.52 мл (0.47 г, 4.1 ммоль) 1,1,3,3-тетраметилгуанидина. Выход 0.76 г (55%), бесцветные кристаллы, т. пл. $174\text{--}175^{\circ}\text{C}$ (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2901, 2851 (CH_{Ad}), 1705 (C=O), 1512, 1466, 1362, 1312, 1285, 1165, 1080, 1011, 922, 829. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.69–1.76 (6H, м, CH₂ Ad); 1.90–1.98 (6H, м, CH₂ Ad); 2.05 (3H, уш. с, CH Ad); 3.42 (1H, д. д., $^2J = 15.6$, $^3J = 7.6$) и 3.57 (1H, д. д., $^2J = 15.6$, $^3J = 10.5$, CH₂); 5.77 (1H, д. д., $^3J = 10.5$, $^3J = 7.6$, CH); 7.26–7.30 (3H, м, H-4,5,7); 8.06 (1H, д. д., $^3J = 8.2$, $^4J = 1.4$, H-6); 8.82 (1H, д. д., $^3J = 4.1$, $^4J = 1.4$, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.8 (CH); 34.6 (CH₂); 36.5 (CH₂); 37.8 (CH₂); 45.9 (C); 81.1 (CH); 120.5 (CH); 121.1 (CH); 123.0 (C); 123.2 (CH); 129.0 (C); 135.8 (C); 136.0 (CH); 150.0 (CH); 154.7 (C); 210.0 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 333 [M]⁺ (5), 198 [M–Ad]⁺ (22), 197 [M–H–Ad]⁺ (15), 170 [M–AdCO]⁺ (100), 169 [M–AdCO–H]⁺ (40), 142 (25), 135 [Ad]⁺ (90). Найдено, %: C 79.16; H 7.02; N 4.26. C₂₂H₂₃NO₂. Вычислено, %: C 79.25; H 6.95; N 4.20.

Циклопропил-2,3-дигидрофуро[3,2-*h*]хинолин-2-илметанон (3c) получают аналогично соединению **3a** из 1.00 г (4.1 ммоль) соединения **1**, 1.00 г (4.1 ммоль) бромида 1-(2-циклопропил-2-оксоэтил)пиридиния (**2c**) [18] и 0.52 мл (0.47 г, 4.1 ммоль) 1,1,3,3-тетраметилгуанидина. Выход 0.34 г (34%), бесцветные кристаллы, т. пл. $80\text{--}82^{\circ}\text{C}$ (Et₂O). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3005, 2920, 1701 (C=O), 1512, 1466, 1389, 1362, 1319, 1288, 1122, 1076, 972, 945, 829, 791. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.90–0.96 (1H, м, циклопропил); 1.00–1.18 (3H, м, циклопропил); 2.63–2.69 (1H, м, циклопропил); 3.60 (1H, д. д., $^2J = 16.0$, $^3J = 7.4$) и 3.70 (1H, д. д., $^2J = 16.0$, $^3J = 11.0$, CH₂); 5.43 (1H, д. д., $^3J = 11.0$, $^3J = 7.4$, CH); 7.36–7.40 (3H, м, H-4,5,7); 8.14 (1H, д. д., $^3J = 8.2$, $^4J = 1.8$, H-6); 8.89 (1H, д. д., $^3J = 4.6$, $^4J = 1.8$, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.6 (CH₂); 13.0 (CH₂); 16.7 (CH); 34.2 (CH₂); 86.9 (CH); 120.9 (CH); 121.2 (CH); 123.4 (CH); 123.6 (C); 129.0 (C); 135.9 (C); 136.2 (CH); 150.2 (CH); 154.3 (C); 210.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 239 [M]⁺ (4), 198 [M–C₃H₅]⁺ (1), 170 [M–C₃H₅CO]⁺ (100), 142 (26), 115 (9), 69 [C₃H₅CO]⁺ (5). Найдено, %: C 75.39; H 5.54; N 5.76. C₁₅H₁₃NO₂. Вычислено, %: C 75.30; H 5.48; N 5.85.

4-Бромфенилфуоро[3,2-*h*]хинолин-2-илметанон (4). К смеси 1.00 г (4.1 ммоль) соединения **1**, 1.47 г (4.1 ммоль) бромида 1-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]пиридиния (**2d**) [19] в 20 мл MeCN добавляют 0.52 мл (0.47 г, 4.1 ммоль) 1,1,3,3-тетраметилгуанидина и полученный раствор кипятят в течение 10 ч при интенсивном перемешивании при

доступе кислорода воздуха. Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 5 мл MeOH и выдерживают 1 сут при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают охлаждённым MeOH и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 0.51 г (35%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. $167\text{--}168\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3082, 2924, 1639 (C=O), 1582, 1539, 1508, 1373, 1323, 1300, 1119, 968, 899, 829, 752. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.50 (1H, д, д, $^3J = 8.2$, $^3J = 4.4$, H-7); 7.65 (1H, д, $^3J = 8.5$, H-5); 7.67 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-3',5'); 7.73 (1H, с, H-3); 7.75 (1H, д, $^3J = 8.5$, H-4); 8.06 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-2',6'); 8.23 (1H, д, д, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.6$, H-6); 9.00 (1H, д, д, $^3J = 4.4$, $^4J = 1.6$, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 116.5 (CH); 121.2 (CH); 122.0 (CH); 124.7 (CH); 126.7 (C); 128.4 (C); 128.6 (C); 131.4 (CH); 132.1 (CH); 135.6 (C); 136.5 (CH); 137.3 (C); 150.7 (CH); 151.4 (C); 153.5 (C); 182.4 (C=O). Масс-спектр (для изотопа ^{79}Br), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 351 [M]⁺ (83), 323 [M-CO]⁺ (7), 272 [M-Br]⁺ (26), 244 [M-Br-CO]⁺ (10), 216 (14), 196 [M-C₆H₄Br]⁺ (100), 183 [BrC₆H₄CO]⁺ (42), 155 [BrC₆H₄]⁺ (43), 140 (84). Найдено, %: C 61.44; H 2.92; N 4.02. C₁₈H₁₀BrNO₂. Вычислено, %: C 61.39; H 2.86; N 3.98.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ (грант МК-3368.2011.3) и Минобрнауки РФ (контракт 16.552.11.7016 от 29.04.2011) с использованием оборудования ЦКП "Исследование физико-химических свойств веществ и материалов".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. C. Schnur, US Pat. Appl. 4176185.
2. P. A. Cruickshank, F. T. Lee, A. Lupichuk, *J. Med. Chem.*, **13**, 1110 (1970).
3. A. Arrault, G. Guillaumet, J.-M. Leger, C. Jarry, J.-Y. Merour, *Synthesis*, 1879 (2002).
4. I. Yavari, Z. Hossaini, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4465 (2006).
5. H. Meinhold, M. Muhlstadt, R. M. Muslih, *J. Prakt. Chem.*, **331**, 136 (1989).
6. H. Togo, O. Kikuchi, *Heterocycles*, **28**, 373 (1989).
7. H. Timmler, H. Andersag, DE Pat. Appl. 937588.
8. S. Malik, U. K. Nadir, P. S. Pandey, *Tetrahedron*, **65**, 3918 (2009).
9. Y. Han, H. Hou, R. Yao, Q. Fu, C.-G. Yan, *Synthesis*, 4061 (2010).
10. C.-P. Chuang, A.-I. Tsai, *Synthesis*, 675 (2006).
11. V. A. Osyanin, E. A. Ivleva, Y. N. Klimochkin, *Synth. Commun.*, **42**, 1832 (2012).
12. В. А. Осянин, Д. В. Осипов, Ю. Н. Климошкин, *ХТС*, 469 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 377 (2010).]
13. Q.-F. Wang, X.-K. Song, J. Chen, C.-G. Yan, *J. Comb. Chem.*, **11**, 1007 (2009).
14. C. G. Stuckwisch, *Synthesis*, 469 (1973).
15. J. H. Burckhalter, R. I. Leib, *J. Org. Chem.*, **26**, 4078 (1961).
16. F. Krohnke, *Chem. Ber.*, **69**, 921 (1936).
17. K. Ohga, Y. Takashima, H. Takahashi, Y. Kawaguchi, H. Yamaguchi, A. Harada, *Macromolecules (Washington, DC, U. S.)*, **38**, 5897 (2005).
18. Y.-M. Shen, P.-C. Lv, W. Chen, P.-G. Liu, M.-Z. Zhang, H.-L. Zhu, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 3184 (2010).
19. W. G. Phillips, K. W. Ratts, *J. Org. Chem.*, **35**, 3144 (1970).

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

Поступило 16.05.2011