

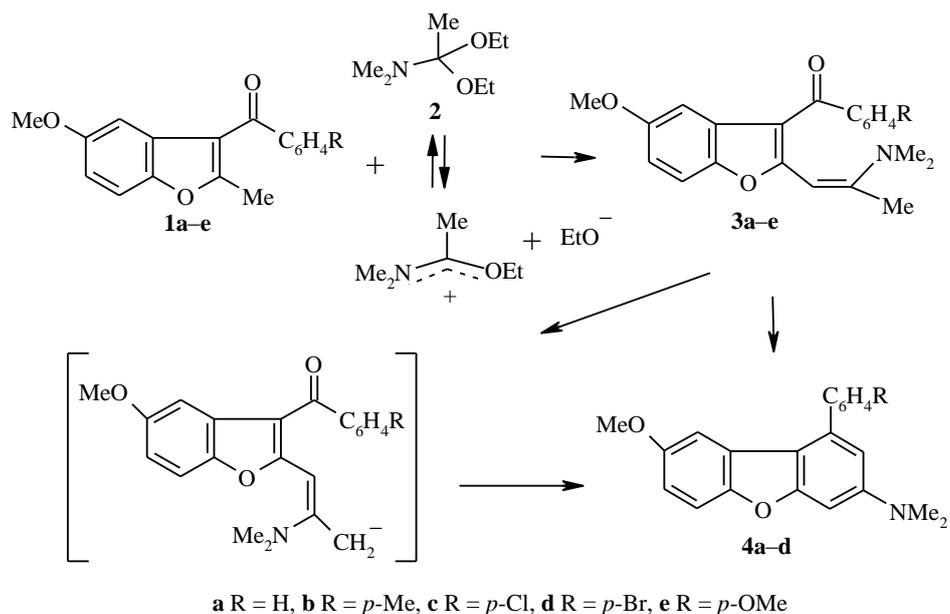
Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник

**β-(БЕНЗОФУРИЛ-2)ЕНАМИНЫ
В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ ДИБЕНЗОФУРАНА
И БЕНЗОФУРО[3,2-с]ПИРИДИНА**

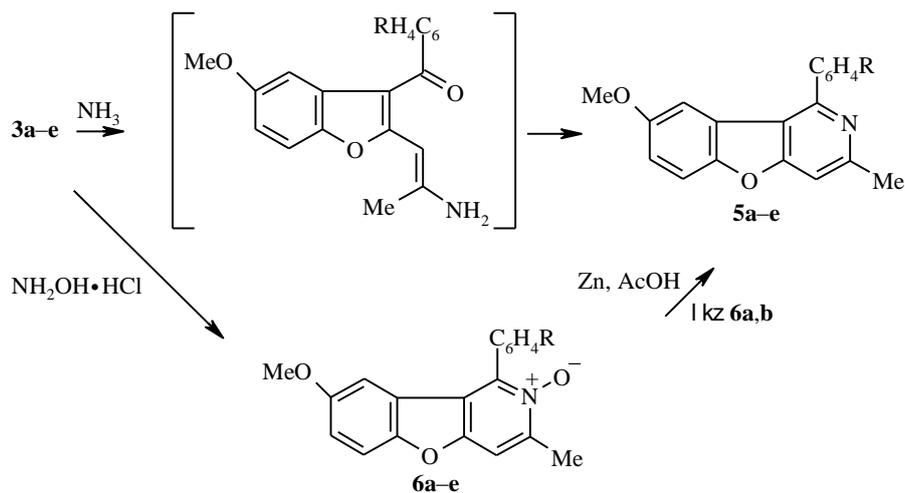
Взаимодействием 2-метил-3-ароил-5-метоксибензофуранов с диэтилацеталем N,N-диметилацетамида синтезированы соответствующие 2-(β-диметиламино-β-метил)винил-3-ароил-5-метоксибензофураны, которые превращены в замещенные дибензофураны и бензофуоро[3,2-с]пиридины.

Ключевые слова: ацетали, бензофуоро[3,2-с]пиридины, дибензофураны, енамины.

Ранее [1–3] нами было показано, что 2-β-диметиламиновинил-3-ароил-5-метоксибензофураны являются удобными исходными соединениями для синтеза различных гетероциклов и, в частности, бензофуоро[3,2-с]пиридинов. Эти енамины были получены конденсацией диэтилацетала ДМФА по группе 2-СН₃ соответствующих 2-метил-3-ароил-5-метоксибензофуранов (**1**). Казалось интересным осуществить аналогичные синтезы на основе других енаминов, например, полученных взаимодействием бензофуранов **1** с диэтилацеталем N,N-диметилацетамида (**2**). Этот интерес вызван тем, что среди производных бензофуоро[3,2-с]пиридина обнаружены вещества с выраженной биологической активностью [4, 5], а также тем, что диметиламинометил- и диметиламинопропиленовые производные могут существенно различаться по реакционной способности (см., например, [6]). Такое различие связано, прежде всего, с наличием β-метильной группы в енаминовом фрагменте, которое может обуславливать необычные химические превращения, несвойственные для дезметилпроизводных. И действительно, конденсация бензофуранов **1a–e** с ацеталем **2** протекает неоднозначно – наряду с образованием енаминов **3a–e** происходит циклизация с участием метильной группы енаминового фрагмента и карбонила в положении 3 с образованием 1-арил-3-диметиламино-8-метоксидибензофуранов **4a–d**. Другими словами, весьма проблематично остановить процесс на стадии образования енаминов **3** и даже при непродолжительном нагревании соединений **1** и **2** образования дибензофуранов **4** избежать не удастся. После сильного охлаждения реакционных смесей из раствора выпадают практически чистые енамины **3**, а маточные растворы содержат смеси енамина **3** и трицикла **4**, которые удастся разделить только с помощью колоночной хроматографии. Очевидно, что енамины **3** являются промежуточной ступенью в образовании дибензофуранов **4**, т. е. основности ацетала **2** хватает для отрыва протона от группы 2-СН₃ с последующей внутримолекулярной циклизацией, связанной с атакой карбонила по анионному центру.



Диссоциация ацеталей на амбидентный катион и алкокси-анион описана в [7]. Дибензофураны **4a-d** могут быть получены и непосредственно из енаминов **3a-d**. Действительно, при кипячении растворов последних в ДМФА в присутствии оснований гладко образуются трициклы **4**. Получение бензофуриленаминов **3** дает возможность реализовать и синтез бензофуропиридинов **5**, который предполагалось осуществить в два этапа: реакцией переаминирования енаминов **3a-e** аммиаком и последующей циклизацией образующихся при этом первичных енаминов в целевые трициклические соединения **5**. Оказалось, что взаимодействие бензофуранов **3a-e** с аммиаком в ДМФА в присутствии *n*-толуолсульфокислоты успешно протекает уже при комнатной температуре и в результате образуются 1-арил-8-метоксибензофуоро[3,2-*c*]пиридины **5a-e** с удовлетворительными выходами.



Характеристики синтезированных соединений

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Масс-спектр	Выход,* %
		C	H	N	Hal			
3a	C ₂₁ H ₂₁ NO ₃	<u>75.12</u>	<u>6.43</u>	<u>3.99</u>		125–128	335	55
		75.20	6.31	4.18				
3b	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃	<u>75.34</u>	<u>6.48</u>	<u>4.03</u>		152–153	349	56
		75.62	6.63	4.01				
3c	C ₂₁ H ₂₀ ClNO ₃	<u>67.96</u>	<u>5.29</u>	<u>3.65</u>	<u>9.41</u>	142–144	369	57
		68.20	5.45	3.79				
3d	C ₂₁ H ₂₀ BrNO ₃	<u>60.96</u>	<u>5.12</u>	<u>3.40</u>		154–155	414	64
		60.88	4.87	3.38				
3e	C ₂₂ H ₂₃ NO ₄	<u>72.34</u>	<u>6.27</u>	<u>4.00</u>		159–160	365	73
		72.31	6.34	3.83				
4a	C ₂₁ H ₁₉ NO ₂	<u>79.77</u>	<u>6.16</u>	<u>4.15</u>		122–123	317	60
		79.47	6.03	4.41				
4b	C ₂₂ H ₂₁ NO ₂	<u>80.07</u>	<u>6.64</u>	<u>4.29</u>		134–135	331	82
		79.73	6.39	4.23				
4c	C ₂₁ H ₁₈ ClNO ₂	<u>71.53</u>	<u>5.16</u>	<u>3.84</u>	<u>10.08</u>	138–139	351	70
		71.68	5.16	3.98				
4d	C ₂₁ H ₁₈ BrNO ₂	<u>63.86</u>	<u>4.87</u>	<u>3.46</u>		136–138	396	67
		63.64	4.58	3.53				
5a	C ₁₉ H ₁₅ NO ₂	<u>78.82</u>	<u>5.20</u>	<u>4.75</u>		131–132	289	77
		78.87	5.23	4.84				
5b	C ₂₀ H ₁₇ NO ₂	<u>78.96</u>	<u>5.69</u>	<u>4.76</u>		133–134	303	73
		79.19	5.65	4.62				
5c	C ₁₉ H ₁₄ ClNO ₂	<u>70.51</u>	<u>4.40</u>	<u>4.19</u>	<u>10.87</u>	173–174	323	75
		70.48	4.36	4.33				
5d	C ₁₉ H ₁₄ BrNO ₂	<u>62.34</u>	<u>3.69</u>	<u>3.82</u>		170–172	368	69
		61.97	3.83	3.80				
5e	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃	<u>75.35</u>	<u>5.40</u>	<u>4.30</u>		158–160	319	66
		75.22	5.37	4.39				
6a	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃	<u>74.64</u>	<u>4.78</u>	<u>4.37</u>		232–233	305	96
		74.74	4.95	4.59				
6b	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃	<u>75.22</u>	<u>5.35</u>	<u>4.28</u>		229–232	319	98
		75.22	5.37	4.39				
6c	C ₁₉ H ₁₄ ClNO ₃	<u>67.08</u>	<u>4.09</u>	<u>4.00</u>	<u>10.57</u>	208–210	340	96
		67.16	4.15	4.12				
6d	C ₁₉ H ₁₄ BrNO ₃	<u>60.11</u>	<u>4.31</u>	<u>3.75</u>	<u>20.25</u>	226–228	383	92
		59.39	3.67	3.65				
6e	C ₂₀ H ₁₇ NO ₄	<u>71.71</u>	<u>5.10</u>	<u>4.11</u>		188–190	335	98
		71.63	5.11	4.18				

* Выходы соединений **4a–d**, полученных по методу Б.

Соединения **5a,b** были получены также встречным синтезом через соответствующие N-оксиды **6a–e**. Последние синтезированы разработанным нами ранее методом [2, 3] – реакцией енаминов (в данной работе енаминов **3a–e**) с гидроксиламином. Восстановление полученных N-оксидов цинком в уксусной кислоте гладко приводит к бензофуоропиридинам –

в настоящей работе это показано на примерах превращения N-оксидов **6a,b** в трициклические соединения **5a,b**. Для N-оксидов **6a,b** характерно, что в их спектрах ЯМР ^1H наблюдается значительный сдвиг в слабое поле сигналов протонов 4-H (по сравнению с сигналами дезоксирированных производных **5a,b**) и наличие в их масс-спектрах, помимо пиков молекулярных ионов, интенсивных пиков ионов $[\text{M}-\text{H}]^+$, $[\text{M}-\text{O}]^+$ и $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Bruker AC-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС, DMSO-d_6 . Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Varian ISG-700 при прямом вводе образцов в ионный источник. Индивидуальность соединений проверяли ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление в УФ свете.

Бензофураны 1a–e были получены по методу, описанному ранее [2].

Физико-химические и спектральные данные приведены в таблице.

2-(β-Диметиламино-β-метилвинил)-3-арил-5-метоксибензофураны (3a–e). Смесь 0.01 моль бензофуранов **1a–e**, 5 мл ДМФА и 3 мл диэтилацетата ацетамида кипятят 20 мин, добавляют еще 1.5 мл ацетата и продолжают кипячение 20 мин. Реакционную смесь охлаждают до 0 °С, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром, сушат. Получают соединения **3a–e**. Из маточного раствора отгоняют растворитель и избыток ацетата, к остатку добавляют минимальное количество пропанола-2. Осадок отфильтровывают, сушат. Получают смесь соединений **3a–e** и **4a–e**. Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д. (*J*, Гц): **3a** – 2.46 (3H, с, β- CH_3); 2.87 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.61 (3H, с, 5- OCH_3); 5.58 (1H, с, CH); 6.57 (1H, д, *J* = 2.5, 4-H); 6.68 (1H, к, *J*₁ = 2.5, *J*₂ = 8.7, 6-H); 7.32 (1H, д, *J* = 8.7, 7-H); 7.54 (5H, м, аром. протоны); **3d** – 2.46 (3H, с, β- CH_3); 2.90 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.63 (3H, с, 5- OCH_3); 5.59 (1H, с, CH); 6.55 (1H, д, *J* = 2.8, 4-H); 6.69 (1H, к, *J*₁ = 2.8, *J*₂ = 8.5, 6-H); 7.32 (1H, д, *J* = 8.5, 7-H); 7.58 (4H, A_2B_2 -система, аром. протоны).

1-Арил-3-диметиламино-8-метоксидибензофураны (4a–d). А. Смесь веществ **3** и **4**, полученную в предыдущем опыте, растворяют в бензоле и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Элюент бензол. Растворитель отгоняют, получают соединения **4a–d**.

Б. Смесь 0.01 моль енаминов **3a–d**, 15 мл ДМФА и 0.6 мл пиперидина кипятят 5 ч. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют минимальное количество пропанола-2. Кристаллы отфильтровывают, сушат. Получают соединения **4a–d**. Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д. (*J*, Гц): **4a** – 3.04 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.61 (3H, с, 8- OCH_3); 6.64 (1H, д, *J* = 2.4, 2-H); 6.73 (1H, д, *J* = 2.4, 4-H); 6.87 (2H, м, 7- и 9-H); 7.45 (1H, д, *J* = 8.8, 6-H); 7.5–7.7 (5H, м, аром. протоны); **4b** – 2.42 (3H, с, *p*- CH_3); 3.02 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.63 (3H, с, 8- OCH_3); 6.60 (1H, д, *J* = 2.4, 2-H); 6.78 (1H, д, *J* = 2.4, 4-H); 6.87 (2H, м, 7- и 9-H); 7.44 (1H, д, *J* = 8.8, 6-H); 7.47 (4H, A_2B_2 -система, аром. протоны).

1-Арил-8-метоксибензофурано[3,2-с]пиридины (5a–e). А. Смесь 0.01 моль енаминов **3a–e**, 1.8 г (0.01 моль) *n*-толуолсульфокислоты, 5 мл концентрированного аммиака и 20 мл ДМФА перемешивают 1 ч при комнатной температуре, оставляют на ночь. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре низкокипящим петролейным эфиром, сушат. Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д. (*J*, Гц): **5a** – 2.66 (3H, с, 3- CH_3); 3.68 (3H, с, 8- OCH_3); 7.05 (1H, д, *J* = 2.4, 9-H); 7.11 (1H, к, *J*₁ = 2.4, *J*₂ = 8.8, 7-H); 7.55 (1H, с, 4-H); 7.57 (1H, д, *J* = 8.8, 6-H); 7.59–7.82 (5H, м, аром. протоны); **5d** – 2.64 (3H, с, 3- CH_3); 3.71 (3H, с, 8- OCH_3); 7.04 (1H, д, *J* = 2.2, 9-H); 7.11 (1H, к, *J*₁ = 2.2, *J*₂ = 9.0, 7-H); 7.54 (1H, с, 4-H); 7.63 (1H, д, *J* = 9.0, 6-H); 7.78 (4H, A_2B_2 -система, аром. протоны).

Б. К 0.01 моль N-оксидов **6a,b** в 20 мл ледяной CH_3COOH при кипячении добавляют порциями в течение 30 мин 5 г цинковой пыли. Кипячение продолжают 2–3 ч. Ход реакции контролируется хроматографически. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают неорганический осадок. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 100 мл воды и отфильтровывают, осадок промывают водой и сушат. Получают соединения **5a,b**.

N-Оксиды 1-арил-8-метоксибензофурано[3,2-с]пиридинов (6a–e). Смесь 0.01 моль енаминов **3a–e**, 0.01 моль хлоргидрата гидроксилamina и 5 мл ДМФА кипятят 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0–5 °С, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой и сушат. Получают соединения **6a–e**. Из маточного раствора выделяют дополнительное

количество кристаллов при разбавлении водой, их отфильтровывают и сушат. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): **6a** – 2.53 (3H, с, 3- CH_3); 3.55 (3H, с, 8- OCH_3); 6.26 (1H, д, $J = 2.7$, 9-H); 7.10 (1H, к, $J_1 = 2.7$, $J_2 = 9.6$, 7-H); 7.62 (5H, м, аром. протоны; сигнал 6-H перекрывается сигналами протонов Ph); 7.89 (1H, с, 4-H); **6d** – 2.52 (3H, с, 3- CH_3); 3.62 (3H, с, 8- OCH_3); 6.34 (1H, д, $J = 2.4$, 9-H); 7.13 (1H, к, $J_1 = 2.4$, $J_2 = 9.6$, 7-H); 7.63 (1H, д, $J = 9.6$, 6-H); 7.70 (4H, A_2B_2 -система, аром. протоны).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 99-03-32973).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. И. Mukhanova, L. M. Alekseeva, E. F. Kuleshova, V. G. Granik, *Mendeleev Commun.*, 146 (1993).
2. Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, Е. Ф. Кулешова, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, № 3, 54 (1996).
3. Т. И. Mukhanova, E. K. Panisheva, V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, Y. N. Sheinker, V. G. Granik, *Tetrahedron*, **53**, 177 (1997).
4. Л. М. Шаркова, Л. М. Андропова, В. А. Загоревский, Н. К. Барков, Л. А. Суркова, А. с. СССР 869 288; *Б. И.*, № 31, 253 (1989).
5. Л. А. Аксанова, Н. К. Барков, И. А. Загоревский, Н. Ф. Кучерова, Л. М. Шаркова, *Хим.-фарм. журн.*, № 1, 7 (1975).
6. В. М. Любчанская, В. Г. Граник, *ХГС*, 597 (1990).
7. В. Г. Граник, *ХГС*, 762 (1992).

Государственный научный центр РФ
"НИОПИК", Москва 103787
e-mail: makar-cl@ropnet.ru

Поступило в редакцию 26.05.2000