

Д. Д. Некрасов

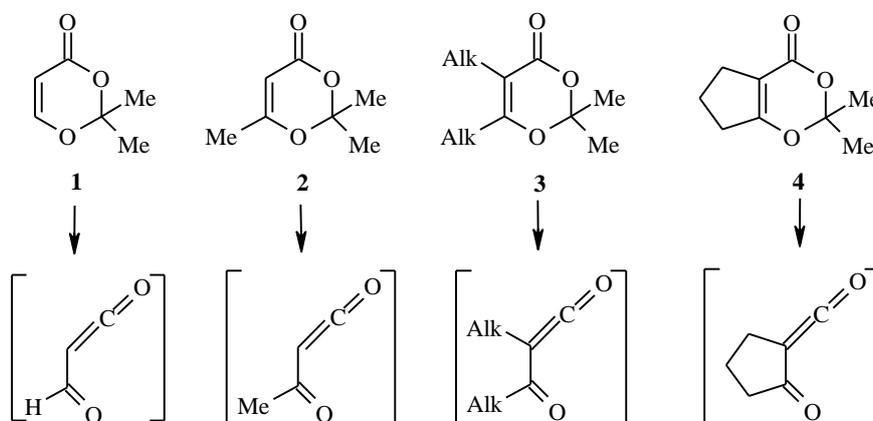
**6-АРИЛ-2,2-ДИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСИН-4-ОНЫ:
СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

(ОБЗОР)

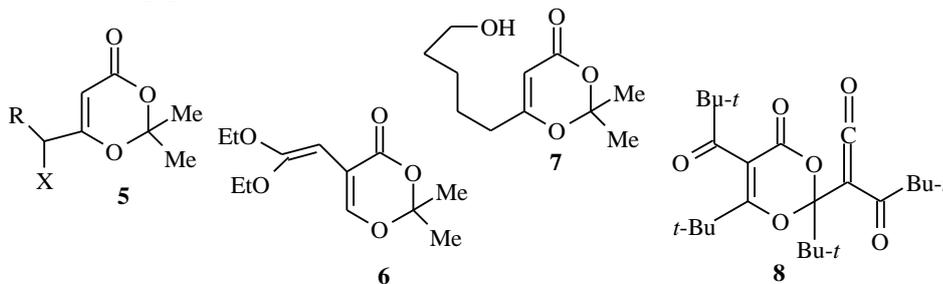
Рассмотрены способы получения 6-арил-2,2-диметил-1,3-диоксин-4-онов и термолиз этих соединений в присутствии нуклеофилов и диенофилов.

Ключевые слова: 6-арил-2,2-диметил-1,3-диоксин-4-оны, ароилкетены, ароилацилирование, биологическая активность, гетероциклизация, термолиз, [4+2]-циклоприсоединение.

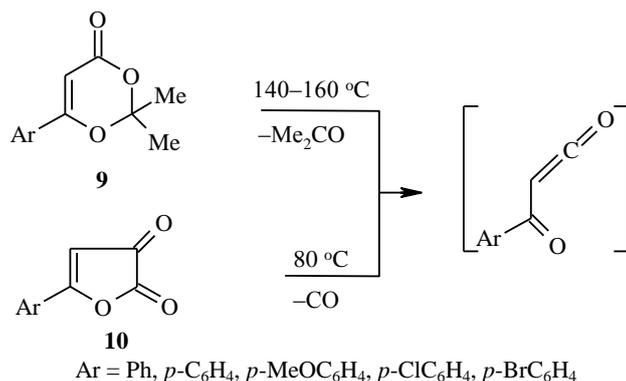
В качестве "строительных блоков" при химическом дизайне нередко используются ацилкетены [1, 2]. Источниками этих высокорреакционных частиц могут служить 1,3-диоксин-4-оны **1–4** [3–5].



Более "экзотичные" диоксиноны **5–8** в этом плане широкого применения не нашли [2].



Представленные типы диоксинонов **1–8** не охватывают всего их разнообразия и дают только общее представление о структуре таких соединений. В обзорах, посвященных 1,3-диоксин-4-онам [3–5], отсутствуют данные о химических превращениях их 6-арилпроизводных. Нередко ароилкетены, генерируемые из 6-арил-1,3-диоксин-4-онов **9**, вступают в реакции, аналогичные превращениям ароилкетенов, образующихся из 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-диононов **10** [6].



Однако в реакционной способности этих кетенов есть и различия, которые связаны с иными условиями их образования (разница в температуре 60–80 °С).

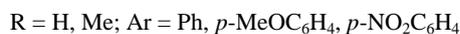
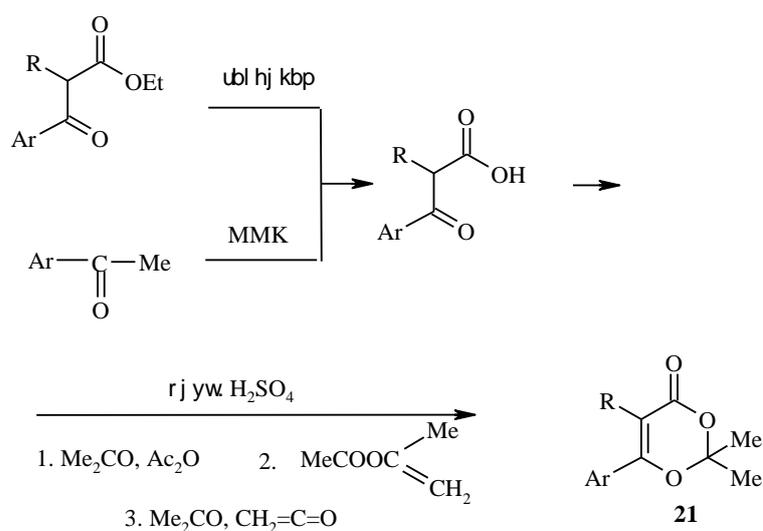
Представленный материал дополнит новыми данными указанные выше обзоры не только по диоксинонам, но и ацилкетенам.

1. Синтез 2-замещенных 6-арил-1,3-диоксин-4-онов

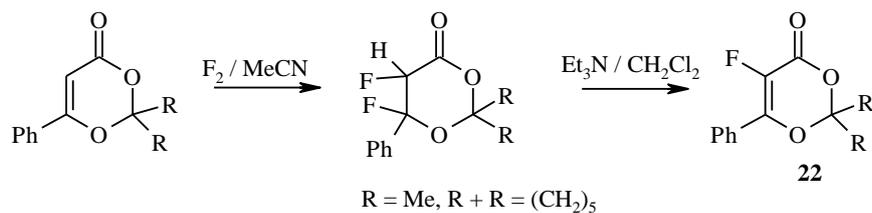
Наибольшее число 2-замещенных 6-арил-1,3-диоксин-4-онов **9**, **11–18** получено на основе реакций 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-диононов с карбонильными соединениями (схема 1). В реакцию были вовлечены кетоны [7–12], альдегиды [9, 13], diketоэфир [14], енолизированные [15, 16] и неенолизированные диоксосоединения [9].

Наиболее высокие выходы представленных на схеме 1 арилдиоксинонов были получены из ароматических альдегидов и алифатических или алициклических кетонов (90–99%) [9]. Снижение выхода диоксинонов **11** (29–78%), синтезированных из адамантилметилкетенов, связано, с одной стороны, со стерическими препятствиями, создаваемыми адамантильным заместителем, а с другой – с меньшей поляризацией карбонильной группы в реагенте. Наличие электроноакцепторного заместителя в метильном фрагменте (R = Cl, Br) увеличивает выход продуктов **11** на 10–15% [10]. Выходы диоксинонов **17** и **18**, получаемых из ароилпировиноградных кислот и их метиловых эфиров, не превышают 40–56% [14, 16]. Диацетил реагирует с фурандионом с участием обеих карбонильных групп независимо от соотношения реагентов. В случае бензила образуются оба возможных продукта **15** и **16** [9].

Удобный метод синтеза арилдиоксинонов **21** описан в работе [18]. Авторы предложили три его варианта. Независимо от используемого варианта выходы продуктов **21** составляют 53–82%. В основе первого лежит реакция этиловых эфиров ароилуксусных кислот с ацетоном в присутствии уксусного ангидрида. Второй вариант заключается в реакции указанных эфиров с изопропенилацетатом. В третьем варианте эти эфиры взаимодействуют со смесью ацетона и кетена. Во всех трех случаях роль катализатора выполняет концентрированная серная кислота. Диоксиноны **21** образуются также при обработке ацетофенонов метилмагний-карбонатом (ММК). Использование *трет*-бутиловых эфиров ароилуксусных кислот упрощает метод за счет исключения стадии гидролиза.



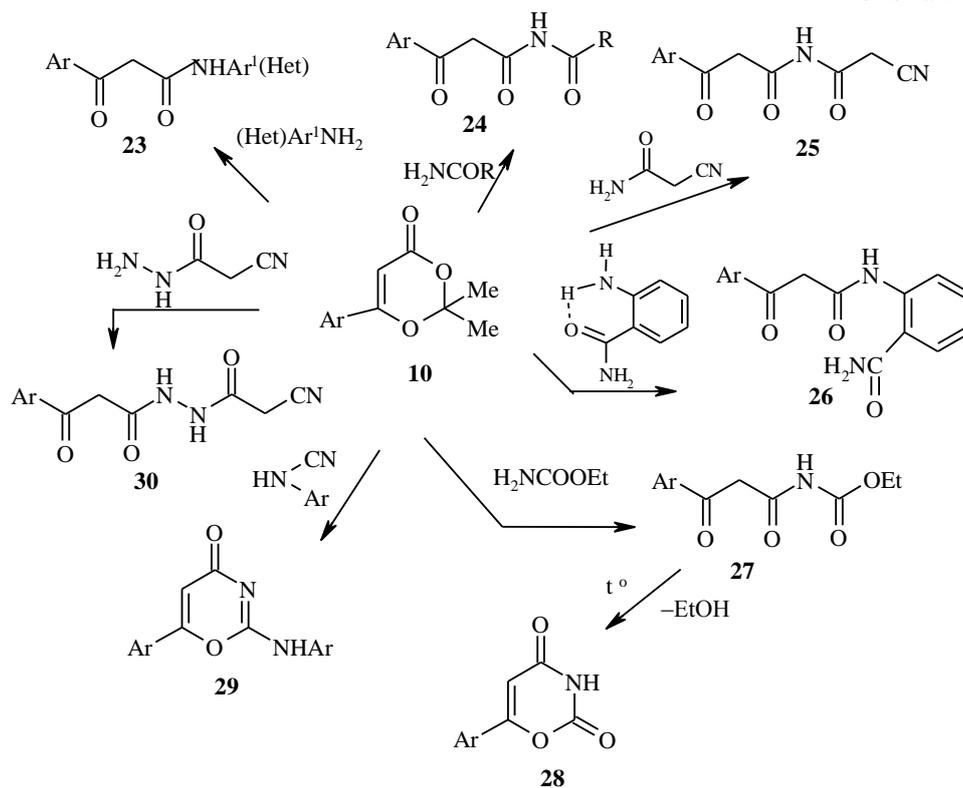
Фторированием 2-замещенных 6-фенил-1,3-диоксин-4-онов получены его 5-фторпроизводные **22** [19]: выход 2,2-диметилзамещенного составляет 30%, для 2,2-спироциклогексилзамещенного – 61%.



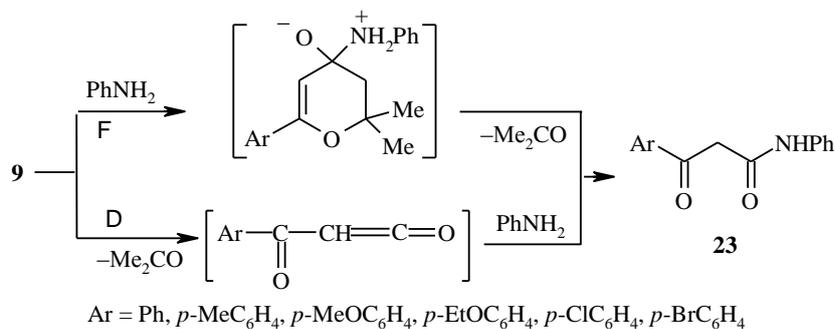
2. Реакции арилдиоксинонов с аминами и амидами

Сплавлением арилдиоксинонов **9** с ароматическими и гетероциклическими аминами с количественными выходами получены амиды ароилуксусных кислот **23** [20, 21]. В качестве аминов использовались анилин, *n*-толуидин, *n*-анизидин, 2-пиридиламин, 2-пиримидиламин.

Схема 2



Образование соединений **23** может протекать по двум механизмам. Механизм ацилирования (путь А) относится к реакциям нуклеофильного замещения при карбонильном атоме углерода. Путь В включает промежуточное образование ароилкетена.

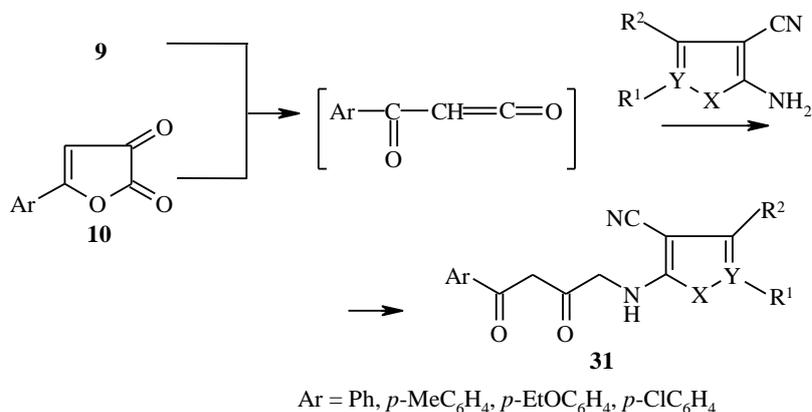


Кинетическими исследованиями установлено, что наиболее предпочтителен путь В, в котором лимитирующей стадией является процесс образования ароилкетена по механизму [4+2]-ретроциклоприсоединения [22].

Ацилирование амидных групп в формамиде и ацетамиде, по-видимому, протекает по аналогичной схеме и продуктами реакции являются соединения **24**, **25**. Выходы этих соединений составляют 49–93% [23, 24]. Наличие электроноакцепторной цианацетильной группы в цианацетамиде на течении реакции не сказывается. В то же время удобная уходящая

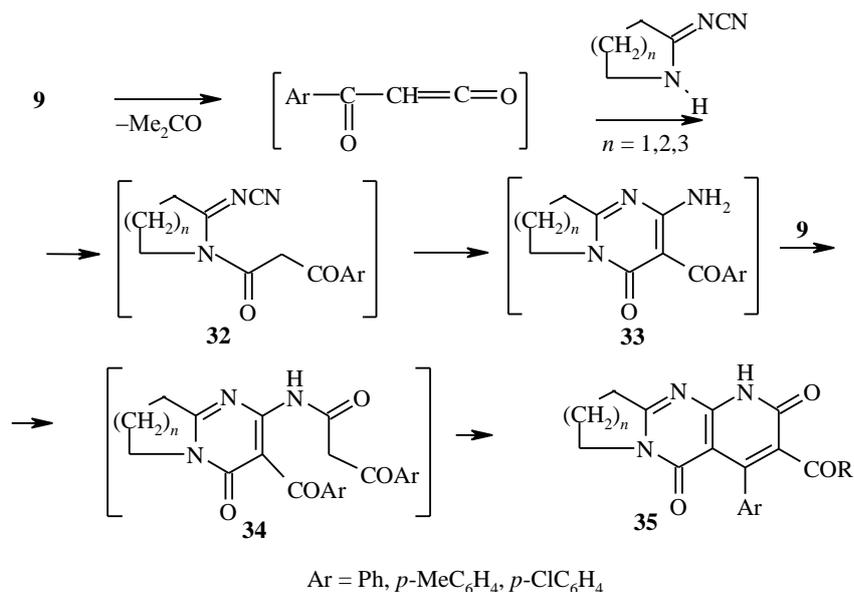
группа EtO ацилкарбамата **27** способствует их циклизации в 1,3-оксазин-2,4-дионы **28** [25]. В амиде антралиновой кислоты легче ацилируется аминогруппа, однако вовлечение ее во внутримолекулярную водородную связь в исходном реагенте значительно снижает выходы конечных продуктов **26** [24]. В арилцианамидах нуклеофильность аминогруппы, по-видимому, понижена еще в большей степени, чем в амидах, вследствие чего ароилкетен реагирует не по амино-, а по цианогруппе. Продуктами реакции в этом случае являются 1,3-оксазин-4-оны **29** [26]. В циан-ацетилгидразиде ароилацилирование протекает по аминогруппе. Попытка одновременного вовлечения в реакцию групп NH и NHCO успеха не имела. Отсутствие внутримолекулярной водородной связи в реагенте позволяет получать конечные продукты **30** с высоким выходом [27].

Гетериламинонитрилы, содержащие пиррольные, фурановые и пирозольные кольца, реагируют с диоксинонами **9** и фурандионами **10**, как и гетериламины [28], с образованием N-ароилацетилпроизводных **31** [29]. В указанную реакцию были вовлечены 2-амино-1,5-дифенилпиррол-3,4-дикарбонитрил, 2-амино-4,5-дифенилфуран-3-карбонитрил, 5-амино-1-фенилпирозол-4-карбонитрил. Выходы продуктов **31** составили 64–80%.



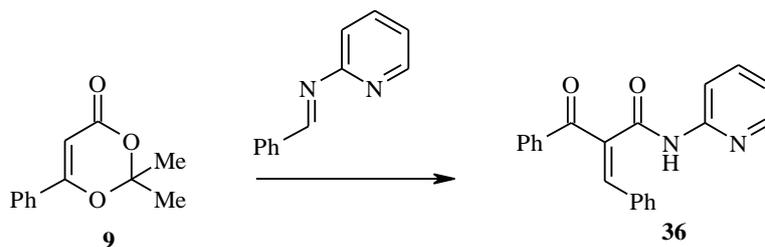
Приведенная реакция является одним из немногих примеров, когда диоксиноны **9** и фурандионы **10** реагируют с аминсоединениями по одной схеме. Исключение составляет 2-амино-4,5-тетраметилтиофен-3-карбонитрил, который с фурандионами образует не N-ароилацетил-, а N-ароилпирувоилпроизводные, что, по-видимому, связано с более нуклеофильными свойствами аминогруппы в этом реагенте [29]. Цианогруппа гетериламинонитрилов, в отличие от цианогруппы арилцианамидов, участия в реакции не принимает.

Многостадийной является реакция диоксинонов **9** с 2-(N-цианимино)-пирролидином. На первой стадии происходит 1-N-ароилацилирование реагента с образованием производных **32**. Конденсация в них цианогруппы с активной метиленовой группой приводит к аминопиридинам **33**. При дальнейшем ароилацилировании соединений **33** образуются их N-ароилацетилпроизводные **34**. Внутримолекулярная циклизация последних приводит к полиметиленипиридо[2,3-*d*]пиримидинам **35** [30], выходы которых составляют 48–56%.



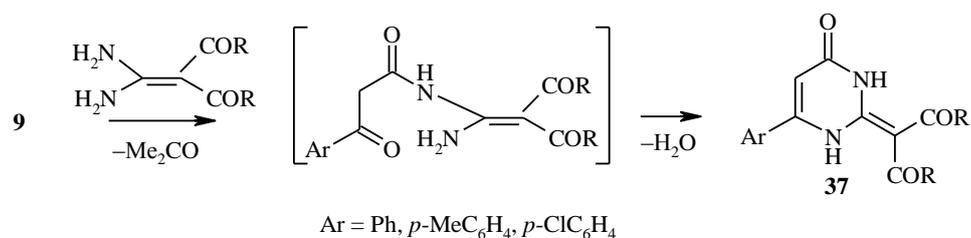
В отличие от гетериламинонитрилов N-цианиминопирролидин с фурандионами **10** в реакцию не вступает.

2-(Бензилиденамино)пиридин с диоксином **9** образует с выходом 69% 2-бензоил-N-(2-пиридил)циннамид (**36**) [31].

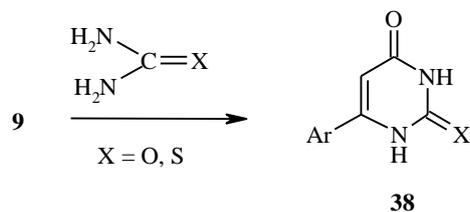


3. Реакции арилдиоксионов с 1,1- и 1,2-диаминами

При взаимодействии арилдиоксионов **9** с аминалями кетенов (2-диаминометил-1,3-дифенил-1,3-пропандионом или этиловым эфиром 2-диаминометил-3-оксобутановой кислоты), которые формально можно рассматривать как 1,1-диамины, с выходами 64–93% образуются замещенные 2-метил-6-арил-4Н-пиримидин-4-оны **37** [32, 33].

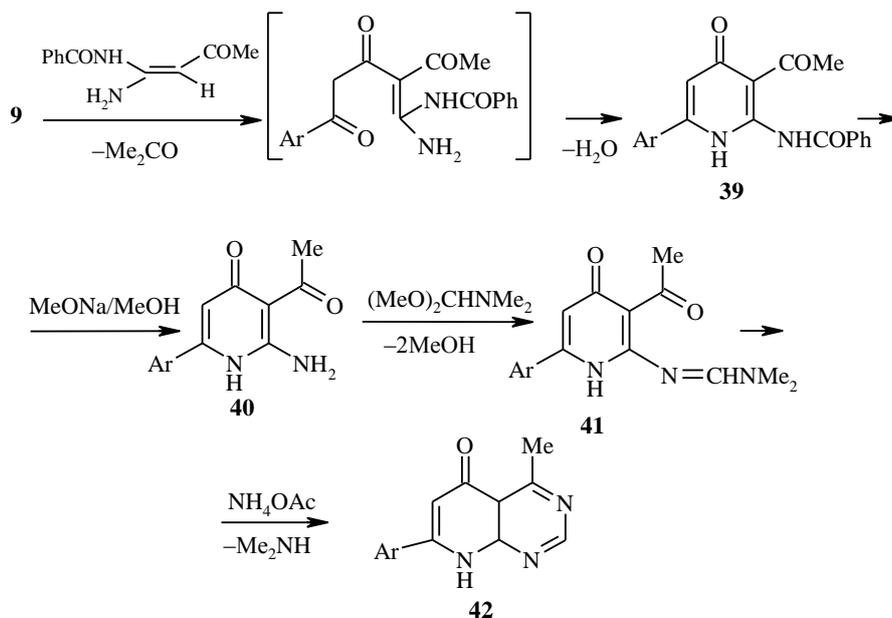


По аналогичной схеме реагируют мочевины и тиомочевины. Продуктами реакции являются соответствующие урацилы и тиаурацилы **38** [34]. Выходы этих соединений от 42 до 80%.

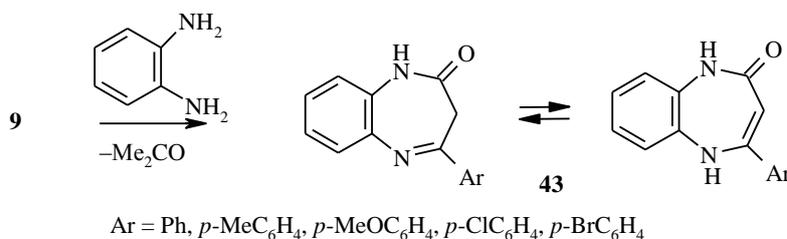


Ar = Ph, *p*-MeC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-BrC₆H₄

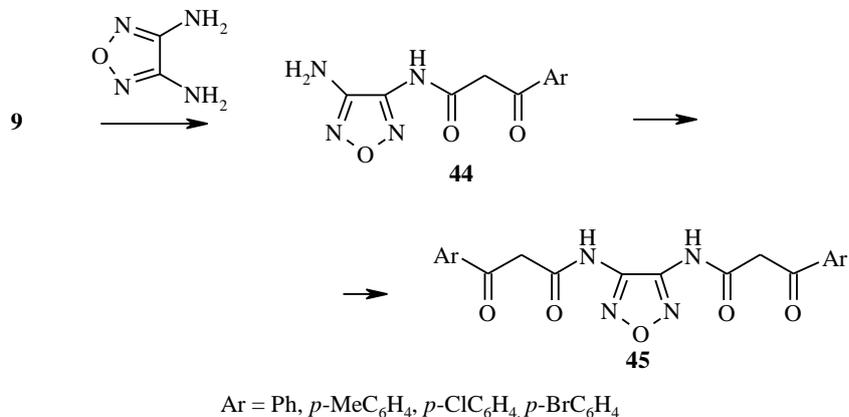
Кетенаминаль – 1-амино-1-бензоиламино-1-бутен-3-он взаимодействует с арилдиоксинонами **9** не как N,N-, а как C,N-динулеофил, что приводит к образованию пиридонов **39**, которые легко дебензоилируются в соединения **40**. Последние обработкой диметилацеталем диметилформамида переводятся в соединения **41**, циклизуящиеся под действием ацетата аммония в бутаноле с образованием пиридо[2,3-*d*]пиримидин-5-онов **42** [33]. Реакция является многостадийной, поэтому выходы конечных продуктов не превышают 60%.



Взаимодействие арилдиоксинонов **9** с *o*-фенилендиамином приводит к 1,5-бенздиазепин-2-онам **43** [22], выходы которых составляют 60–84%.



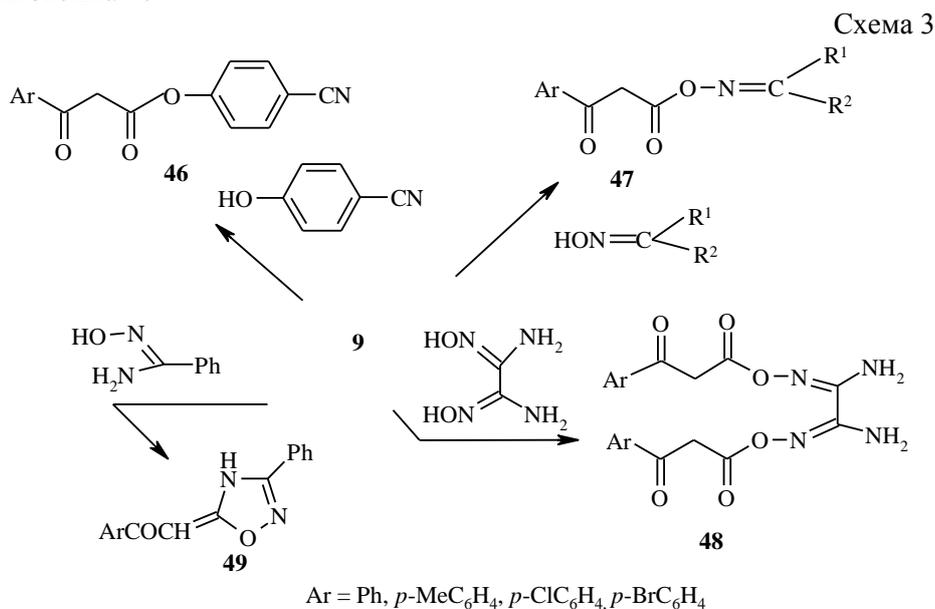
В отличие от *o*-фенилендиамин диаминофуразан ароилацируется диоксинонами **9** по аминогруппам и, в зависимости от соотношения реагентов, образуются как моно-**44**, так и бисароилацетилпроизводные **45** [35]. В первом случае выходы составляют 27–60%, во втором – 49–78%.



4. Реакции арилдиоксинонов с ОН-нуклеофилами

При взаимодействии арилдиоксинонов **9** с *p*-гидроксибензонитрилом с выходами 55–67% образуются *p*-цианофениловые эфиры ароилуксусных кислот **46** [36].

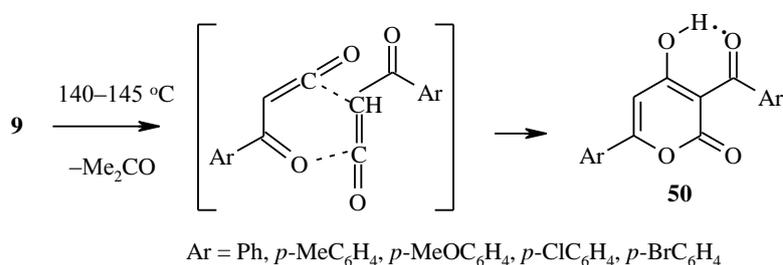
О-Ароилацетилпроизводные **47** получены также из оксимов [37]. Реакция проводилась с оксимами ацетофенона и салицилового альдегида. Выходы продуктов **47** составили 65–75%. Диаминоглиоксим участвует в реакции не как NH-, а как ОН-нуклеофил, причем независимо от соотношений реагентов образуются бис-О,О-ароилацетилпроизводные диаминоглиоксима **48**.



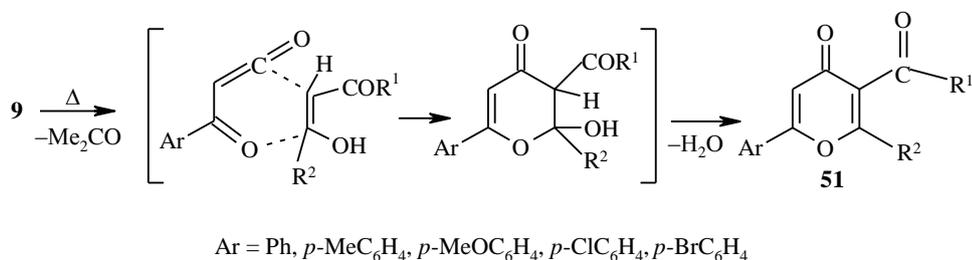
Ранее описанная структура этих соединений как N,N-ароилацетил-производных [35] была отвергнута [38]. Бензамидоксим участвует в реакции как O,N-бинуклеофил и ее продуктами являются 4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазолы **49** [35]. Выходы последних составляют 82–95%.

5. Реакции [4+2]-циклоприсоединения между двумя молекулами ароилкетена

При наличии в реакционной смеси инертного реагента образующиеся при термоллизе диоксинонов **9** ароилкетены вступают в реакцию [4+2]-циклоприсоединения, при этом одна молекула ароилкетена выступает в роли гетеродиена, а другая – гетеродиенофила. Продукты такой димеризации – 4-гидрокси-2Н-пиран-2-оны **50** стабилизированы ВМВС [9, 39].



При взаимодействии диоксинонов **9** с ацетилацетоном и метиловыми эфирами ацетил- и ароилпировиноградных кислот роль 2π-компонента выполняет этиленовая связь енольного фрагмента молекул [40, 41].



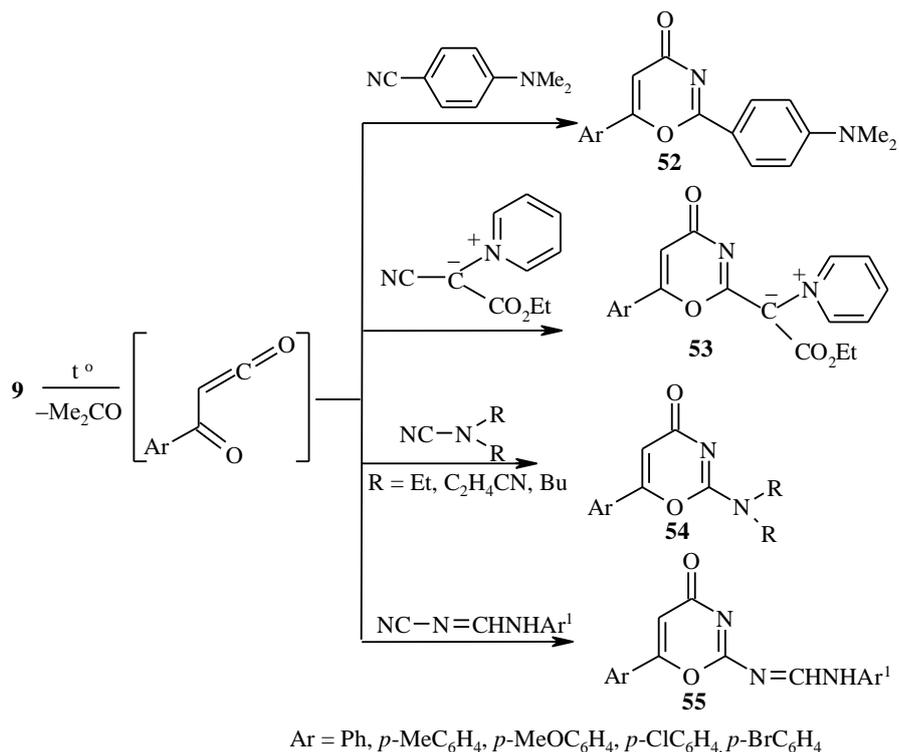
Первоначально образующиеся 3-ацил-1,3-дигидро-4-пираноны в условиях реакции подвергаются дегидратации с образованием пиранонов **51**. Выходы последних невысоки (6–41%), что связано с конкурирующей димеризацией ароилкетенов до пиранонов **50**.

Реагенты, содержащие ацетиленовую связь, не вступают в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с ароилкетенами, генерируемыми из диоксинонов **9** [9].

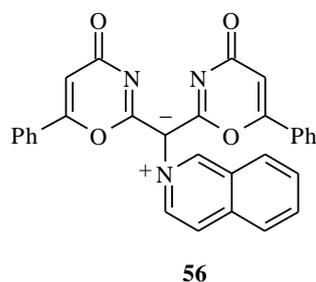
Для вовлечения в гетеродиеновый синтез тройной связи углерод–азот требуются сильные электронодонорные заместители, способствующие поляризации этой связи. Примеры таких реагентов показаны на схеме 4. Во всех случаях продуктами реакции являются 2-замещенные 6-арил-1,3-оксазин-4-оны **52–55** [36, 39, 42]. В обзоре [43] на примере цианамидов

показано, что взаимодействие ароилкетенов с этими реагентами представляет собой реакцию Дильса–Альдера с обратным электронным влиянием в аддендах. Несмотря на присутствие в молекуле N-фенил- и N-толил-N'-цианоформамидинов трех реакционных центров (двойной и тройной связи углерод–азот, а также группы NH), процесс протекает региоселективно по связи C≡N с образованием оксазинов **55**, что, по-видимому, связано с положительным мезомерным эффектом аминогруппы [44, 45]. Указанная реакция позволяет получать оксазины **55** с выходами 55–85%.

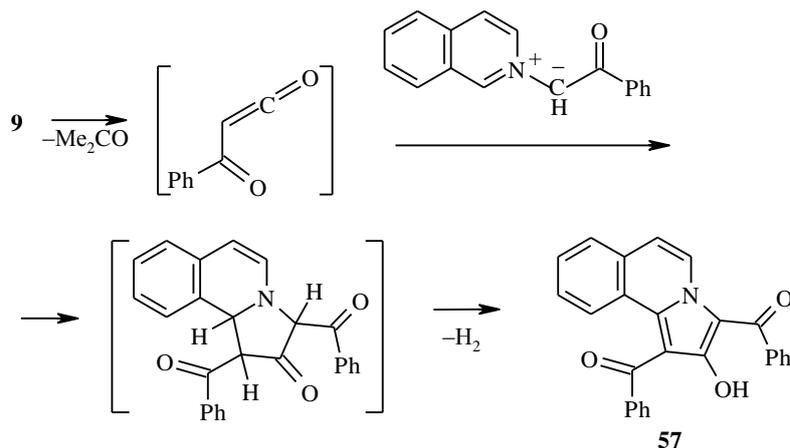
Схема 4



Наличие в цианметилиде изохинолиния второй цианогруппы приводит к образованию бисоксазина **56** с выходом 74% [39].

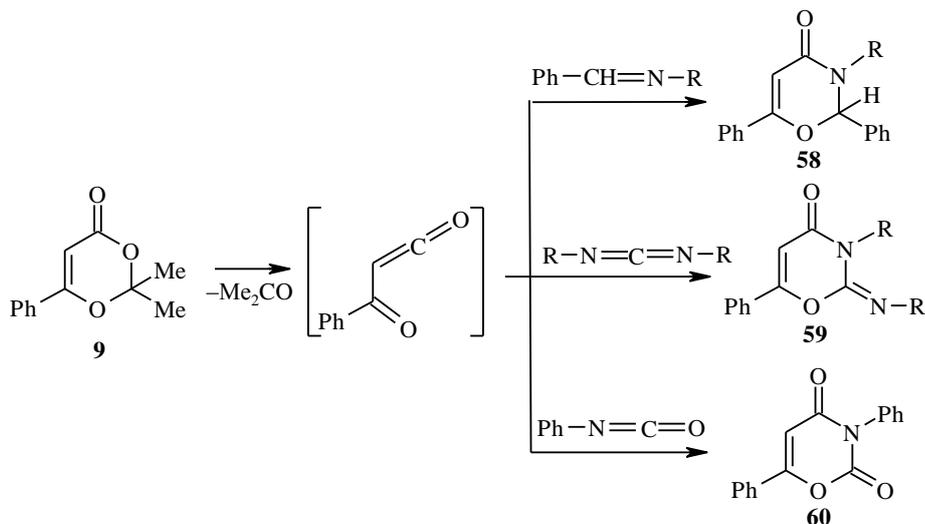


Необычно реагирует 6-фенил-1,3-диоксин-4-он с фенацилидом изохинолиния. Реакция протекает по типу 1,3-диполярного циклоприсоединения. Конечным продуктом является пирролоизохинолин **57**, выход которого составляет 25% [39].



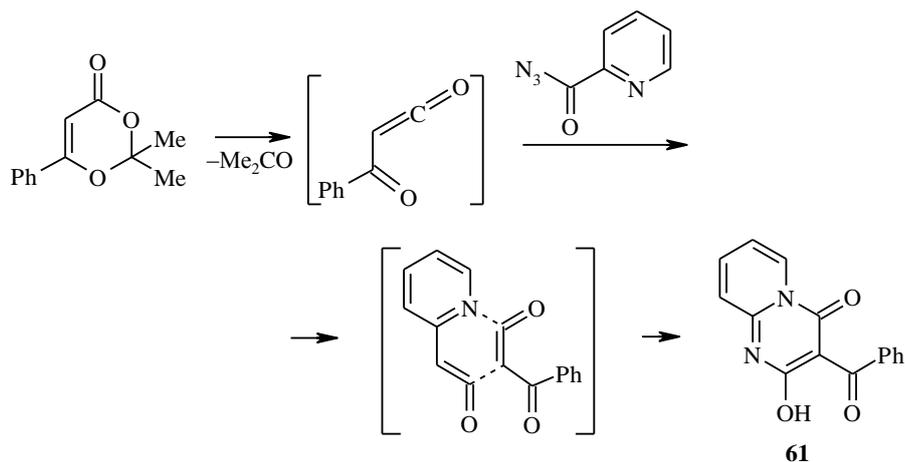
В отличие от связи $C\equiv N$ двойная связь $C=N$ в гетеродиеновом синтезе не требует активации электронодонорными заместителями. В реакцию [4+2]-циклоприсоединения с ароилкетенами, генерируемыми из соединений **9**, были вовлечены основания Шиффа ($R = Et, t-Bu, Ph$), карбодиимиды ($R = Ph, \text{циклогексил}$), фенилизотиоцианат (схема 5).

Схема 5



Основными продуктами этих реакций являются 3,4-дигидро-1,3-оксазин-4-оны **58–60** [31], выходы которых находятся в пределах от 43 до 84%. В ряде случаев с участием оснований Шиффа вместе с оксазинами **58** образуются также замещенные ацетилацетамиды, и тогда выходы соединений **58** ниже на 17–20% [39].

Изоцианат из пиколинолазида реагирует с бензоилкетеном с образованием пиридо[1,2-*d*]пиримидин-4-она (**61**).



В данной реакции, как и реакции димеризации ароилкетенов, бензоилкетен выступает в качестве диенофила [31].

2,2-Дизамещенные арилдиоксиноны обладают антимикробной активностью в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка [12, 14, 15]. Наряду с этим они используются в синтезе биологически активных соединений, обладающих противовоспалительной и анальгетической активностью [29, 37, 38, 46].

Таким образом, приведенные литературные данные по синтезу и свойствам 2,2-дизамещенных 6-арил-1,3-диоксин-4-онам указывают на то, что эти соединения могут стать широко используемыми синтонами для получения замещенных ароилацетиламидов и азотсодержащих гетероциклов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ю. С. Андрейчиков, С. Н. Шуров, *Хим. журн. уральских университетов*, **1**, 49 (1992).
2. C. Wentrup, W. Heimager, G. Kollenz, *Synthesis*, 1219 (1994).
3. M. Sato, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **108**, 805 (1988).
4. M. Sato, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **46**, 596 (1988).
5. С. Канеко, М. Сато, И. Сакаки, Я. Абе, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 25 (1990).
6. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, под ред. Ю. С. Андрейчикова, Пермь, 1994.
7. S. Murai, K. Hasegawa, N. Sonoda, *Angew. Chem.*, **87**, 668 (1975).
8. Ю. С. Андрейчиков, Л. Ф. Гейн, В. Л. Гейн, *ХГС*, 1280 (1979).
9. Ю. С. Андрейчиков, Л. Ф. Гейн, Г. Д. Плахина, *ЖОрХ*, **16**, 2336 (1980).
10. Ю. С. Андрейчиков, М. П. Сивкова, Н. Н. Шапетько, *ХГС*, 1312 (1982).
11. В. В. Залесов, М. П. Колобова, Д. Д. Некрасов, Ю. С. Андрейчиков, в кн. *Перспективы развития химии каркасных соединений и их применение в народном хозяйстве*. Тез. Всесоюз. конф., Куйбышев, 1989, 39.
12. Ю. С. Андрейчиков, Г. Д. Плахина, А. Н. Плаксина, Я. М. Виленчик, А. с. СССР 689186; *Б. И.*, № 33, 313 (1981).
13. Ю. С. Андрейчиков, Т. Н. Токмакова, *ЖОрХ*, **23**, 880 (1987).
14. Ю. С. Андрейчиков, Г. Д. Плахина, А. Н. Плаксина, А. с. СССР 707199; *Б. И.*, № 28, 305 (1981).
15. Ю. С. Андрейчиков, Л. Ф. Гейн, В. Л. Гейн, Ю. В. Ионов, А. Н. Плаксина, А. с. СССР 677328; *Б. И.*, № 1, 242 (1981).
16. Ю. С. Андрейчиков, Л. Ф. Гейн, В. Л. Гейн, Ю. В. Ионов, *ЖОрХ*, **17**, 1116 (1981).

17. G. Kollenz, E. Ziegler, W. Ott, G. Kriwetz, *Z. Naturforsch.*, **32**, 701 (1977).
18. M. Sato, H. Ogasawara, K. Oi, T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1896 (1983).
19. T. Iwaoka, T. Murohashi, M. Sato, C. Kaneko, *Synthesis*, 977 (1992).
20. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, М. А. Руденко, И. В. Крылова, О. В. Винокурова, Л. Ф. Гейн, в кн. *Химия неопределенных соединений*. Тез. Всесоюз. конф., посвященной памяти А. М. Бутлерова, Казань, 1988, ч. 2, 121.
21. Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, О. В. Винокурова, А. с. СССР 972811; *Б. И.*, № 12, (1983).
22. Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, А. П. Козлов, О. В. Винокурова, *ЖОрХ*, **24**, 210 (1988).
23. Ю. С. Андрейчиков, О. В. Винокурова, В. Л. Гейн, А. с. СССР 1154268; *Б. И.*, № 17, 86 (1985).
24. Ю. С. Андрейчиков, О. В. Винокурова, В. Л. Гейн, *ЖОрХ*, **25**, 2431 (1989).
25. Ю. С. Андрейчиков, О. В. Винокурова, В. Л. Гейн, А. с. СССР 1165681; *Б. И.*, № 25, 92 (1985).
26. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, М. А. Руденко, О. В. Винокурова, *ХГС*, 1265 (1989).
27. D. D. Nekrasov, M. A. Rudenko, Yu. S. Andreichikov, *Abstr. Symp. Org. Chem.*, Saint Petersburg, 1995, 237.
28. Ю. С. Андрейчиков, О. В. Винокурова, Тез. Всесоюз. конф. "Химия дикарбонильных соединений", Рига, 1986, 57.
29. Д. Д. Некрасов, С. В. Кольцова, Ю. С. Андрейчиков, *ХГС*, 173 (1994).
30. V. Kadushkin, D. V. Nilov, D. D. Nekrasov, N. P. Solov'eva, V. G. Granik, *Mendeleev Comm.*, 193 (1995).
31. M. Sato, H. Ogasawara, T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2602 (1984).
32. В. Л. Гейн, С. Г. Питиримова, Ю. С. Андрейчиков, М. Ф. Гордеев, В. С. Богданов, В. А. Дорохов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1225 (1992).
33. В. Л. Гейн, С. Г. Питиримова, О. В. Винокурова, Ю. С. Андрейчиков, А. В. Комков, В. С. Богданов, В. А. Дорохов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1475 (1994).
34. Ю. С. Андрейчиков, О. В. Винокурова, В. Л. Гейн, А. с. СССР 1147711; *Б. И.*, № 12, 92 (1985).
35. Ю. С. Андрейчиков, С. Г. Питиримова, И. В. Крылова, *ЖОрХ*, **27**, 1947 (1991).
36. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, В. Г. Чиж, Тез. 1-й Всесоюз. конф. по теоретической органической химии, Волгоград, 1991, 308.
37. Д. Д. Некрасов, В. Г. Чиж, Ю. С. Андрейчиков, Р. Р. Махмудов, *Хим.-фарм. журн.*, **28**, № 4, 30 (1994).
38. Д. Д. Некрасов, В. Г. Чиж, Ю. С. Андрейчиков, Г. А. Тульбович, Г. А. Александрова, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, № 3, 34 (1997).
39. M. Sato, N. Kanuma, M. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 106 (1984).
40. Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, О. В. Винокурова, А. с. СССР 1425192; *Б. И.*, № 35, 95 (1988).
41. Ю. С. Андрейчиков, О. В. Винокурова, В. Л. Гейн, *ХГС*, 161 (1989).
42. D. D. Nekrasov, V. A. Vakulev, Yu. S. Andreichikov, M. A. Radishevskaja, *Abstr. Sixth Intern. Conf. "Chemistry of carbenes and related intermediates"*, Saint Petersburg, 1998, 125.
43. Д. Д. Некрасов, *ХГС*, 1155 (1994).
44. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, М. А. Руденко, В. Э. Колла, А. Л. Трегубов, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 9, 38 (1991).
45. Yu. S. Andreichikov, D. D. Nekrasov, M. A. Rudenko, V. E. Kolla, A. L. Tregubov, *Index Chem.*, **124**, No. 9, 477427 (1992).
46. T. Kato, Jpn. Pat. 59-172482; *Chem. Abstr.*, **102**, 95660 (1985).

Институт технической химии УрО РАН,
Пермь 614000, Россия
e-mail: cheminst@tpm.ru

Поступило в редакцию 20.09.99