

В. Т. Абаев, М. Г. Кадиева, А. В. Бутин^а,
Г. Д. Крапивин^а, Э. Т. Оганесян^б, В. Е. Заводник

СИНТЕЗ СОПРЯЖЕННЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 3-(5-МЕТИЛФУР-2-ИЛ)-2-(3-ОКСОБУТИЛ)БЕНЗОФУРАНОВ

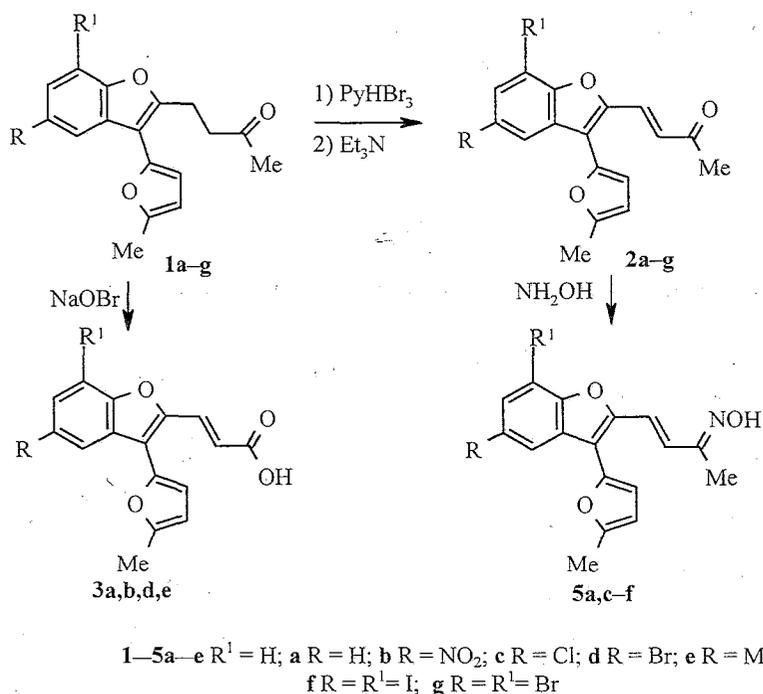
Разработаны методы синтеза 2-(3-оксобутенил)-3-фурилбензофуранов и 3-(3-фурилбензофуран-2-ил)акриловых кислот на основе 2-(3-оксобутил)-3-фурилбензофуранов.

Ключевые слова: 2-(3-оксобутил)-3-фурилбензофураны, 2-(3-оксобутенил)-3-фурилбензофураны, 3-(3-фурилбензофуран-2-ил)акриловые кислоты, реакции бромирования и дегидробромирования.

Производные бензофурана обладают широким спектром биологической активности. В ряду 2-алкил-3-арилбензофуранов обнаружены соединения, проявляющие антиаритмические [1], местноанестезирующие [2], антиаллергические [3], противомикробные [4] и другие фармакологические свойства. Гораздо меньше изучены 3-гетарилпроизводные, в связи с чем представляют интерес легко доступные 3-(5-метилфур-2-ил)-2-(3-оксобутил)бензофураны **1**, полученные конденсацией производных салицилового альдегида с сивланом [5].

В настоящей работе описан синтез на основе соединений **1** непредельных кетонов **2** и производных бензофуран-2-илакриловой кислоты **3**, изучение биологической активности которых весьма перспективно, так как удлинение цепи сопряжения и введение пропенонового фрагмента могут создать дополнительные центры комплементарности с биосубстратом [6] и привести к новым биологически активным веществам. Кроме того, соединения **2**, как гетероаналоги халконов, могут оказаться удобными интермедиатами для синтеза фармакологически активных веществ. Например, многократно описана реакция построения азотсодержащих гетероциклов путем конденсации халконов или их бензофурановых аналогов с различными бинуклеофилами [7–9].

Для превращения кетонов **1** в непредельные соединения **2** была использована классическая последовательность реакций бромирования и дегидробромирования. При этом подбор реагентов осуществлялся таким образом, чтобы провести две реакции как однореакторный синтез. В качестве мягкого бромлирующего агента нами был выбран бромид-пербромид пиридиния [10]. Для проведения дегидробромирования использовали NaOH, NH₃, пиридин, пиперидин, но наиболее подходящим оказался триэтиламин. В других случаях происходило осмоление, усиливавшееся с увеличением основности реагента. Оптимальными растворителями для этой реакции являются безводные эфир, тетрагидрофуран, диоксан.



Попытки выделения в индивидуальном состоянии промежуточных продуктов бромирования методом колоночной хроматографии оказались безуспешными, так как эти вещества быстро превращались в соответствующие непредельные кетоны вследствие отщепления HBr под действием адсорбента (силикагель или Al_2O_3). Достаточно устойчивым для проведения комплекса анализов оказался лишь бромид **4b**, содержащий нитрогруппу в положении 5 бензофуранового цикла, очищенный путем перекристаллизации из гексана. В ИК спектре соединения **4b** имеется полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы при 1710 см^{-1} (табл. 1), такая же как и в спектрах исходных кетонов **1** [5].

Спектры ЯМР 1H синтезированных соединений содержат сигналы протонов бензофуранового и фуранового фрагментов (табл. 2), которые не требуют особого обсуждения. Отличительной особенностью спектра ЯМР 1H бромида **4b** является наличие двух мультиплетов метиленовых и метинового протонов в области 3.72–3.85 и 4.79–4.86 м. д. соответственно (см. экспериментальную часть). Отметим, что сигналы как α -, так и β -протонов смещены в слабое поле по сравнению с сигналами аналогичных протонов в исходном кетоне **1b** [5] вследствие дезэкранирующего влияния брома. Данные спектра ЯМР 1H позволяют лишь с уверенностью считать, что не бромится метильная группа (в спектре соединения **4b** присутствует ее трехпротонный сигнал при 2.44 м. д.), однако не позволяют сделать однозначный вывод о направленности реакции бромирования: по β -метиленовому звену (структура А) или по α -метиленовому звену относительно карбонильной группы (структура В) соединения **1b** в ходе образования бромпроизводного **4b**.

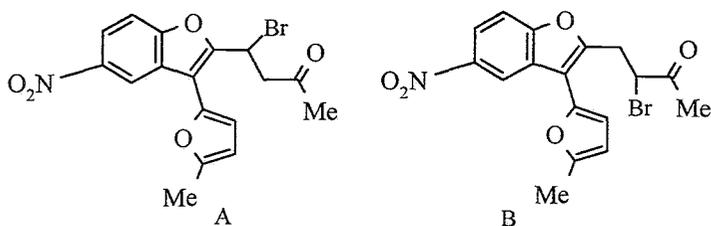


Таблица 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %		Т. пл., °C*	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Выход, %
		C	H			
2a	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$	<u>76.59</u>	<u>5.21</u>	115–116	1650(C=O)	54
		76.67	5.30			
2b	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_5$	<u>65.71</u>	<u>4.09</u>	189–190	1670(C=O)	85
		65.59	4.21			
2c	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$	<u>68.01</u>	<u>4.45</u>	127–129	1660(C=O)	42
		67.89	4.36			
2d	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$	<u>59.02</u>	<u>3.85</u>	114–115	1660(C=O)	29
		59.15	3.80			
2e	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$	<u>77.23</u>	<u>5.82</u>	154–156	1670(C=O)	17
		77.12	5.75			
2f	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{I}_2\text{O}_3$	<u>39.35</u>	<u>2.30</u>	154–155	1665(C=O)	44
		39.41	2.34			
2g	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_3$	<u>48.07</u>	<u>2.71</u>	142–144	1670(C=O)	11
		48.14	2.85			
3a	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4$	<u>71.49</u>	<u>4.53</u>	> 200 (разл.)	1675(C=O)	76
		71.63	4.51			
3b	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_6$	<u>61.29</u>	<u>3.42</u>	> 220 (разл.)	1670(C=O)	30
		61.34	3.54			
3d	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$	<u>55.49</u>	<u>3.26</u>	> 220 (разл.)	1665(C=O)	71
		55.35	3.19			
3e	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$	<u>72.24</u>	<u>5.11</u>	218–220	1680(C=O)	82
		72.33	5.00			
4b	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_5$	<u>62.13</u>	<u>4.42</u>	105–106	1710(C=O)	41
		62.21	4.30			
5a	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	<u>72.47</u>	<u>5.29</u>	207–208	1605(C=N)	98
		72.58	5.38			
5c	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$	<u>64.73</u>	<u>4.40</u>	234–235	1605(C=N)	98
		64.67	4.47			
5d	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$	<u>56.81</u>	<u>4.01</u>	248–249	1605(C=N)	96
		56.69	3.92			
5e	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	<u>73.17</u>	<u>5.72</u>	229–230	1605(C=N)	98
		73.20	5.80			
5f	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{I}_2\text{NO}_3$	<u>38.37</u>	<u>2.53</u>	213–214	1605(C=N)	97
		38.30	2.46			

* Соединения 2 кристаллизовали из смеси бензол—гексан, соединения 3 — из этанола, соединение 4b — из гексана, соединения 5 — из бензола.

В ИК спектрах непредельных бензофурановых кетонов **2** происходит типичное смещение полосы поглощения карбонильной группы, находящейся в сопряжении, в область $1655\text{--}1665\text{ см}^{-1}$ (табл. 1). В спектрах ЯМР ^1H этих соединений имеются сигналы протонов виниленового фрагмента с константой 15.8 Гц , что указывает на его *транс*-конфигурацию (табл. 2). При этом сигналы α -протонов резонируют в области $6.90\text{--}6.95\text{ м. д.}$, а сигналы β -протонов – в более слабом поле при $7.80\text{--}8.00\text{ м. д.}$ благодаря эффекту сопряжения с карбонильной группой.

В результате галоформного окисления соединений **1** была выделена не 3-(5-метилфур-2-ил)бензофуран-2-илпропионовая кислота, как ожидалось, а соответствующая ей непредельная кислота. Очевидно, бромирование происходило одновременно по метильной и одной из метиленовых групп, а основная среда способствовала дегидробромированию с образованием экзоциклической кратной связи. Характер заместителя в бензофурановом кольце оказывает существенное влияние на протекание реакции. Так, в случае нитропроизводного **3b** реакция заканчивалась в течение часа, в то время как для других производных требовалось значительное увеличение времени реакции, а также повышение концентрации гипобромита.

В ИК спектрах кислот **3** имеется поглощение $\nu_{\text{C=O}}$, представленное интенсивной полосой в области $1665\text{--}1680\text{ см}^{-1}$ (табл. 1), что характерно для ароматических α,β -непредельных кислот, находящихся в димерном состоянии. Кроме того, ИК спектры кислот характеризуются поглощением гидроксильных групп, которые представлены группой полос с малой интенсивностью в области $2500\text{--}2800\text{ см}^{-1}$. Кислоты **3**, как и кетоны **2**, имеют *транс*-конфигурацию олефинового фрагмента, на что указывает значение КССВ (15.6 Гц) протонов виниленового фрагмента в спектрах ЯМР ^1H этих соединений (табл. 2). При этом сигналы α -протонов смещены в среднем на 0.4 м. д. в сторону сильного поля, по сравнению с сигналами соответствующих протонов у кетонов **2**, вследствие меньшего прямого отрицательного индуктивного эффекта карбоксильной группы, тогда как сигналы β -протонов остаются практически в той же области.

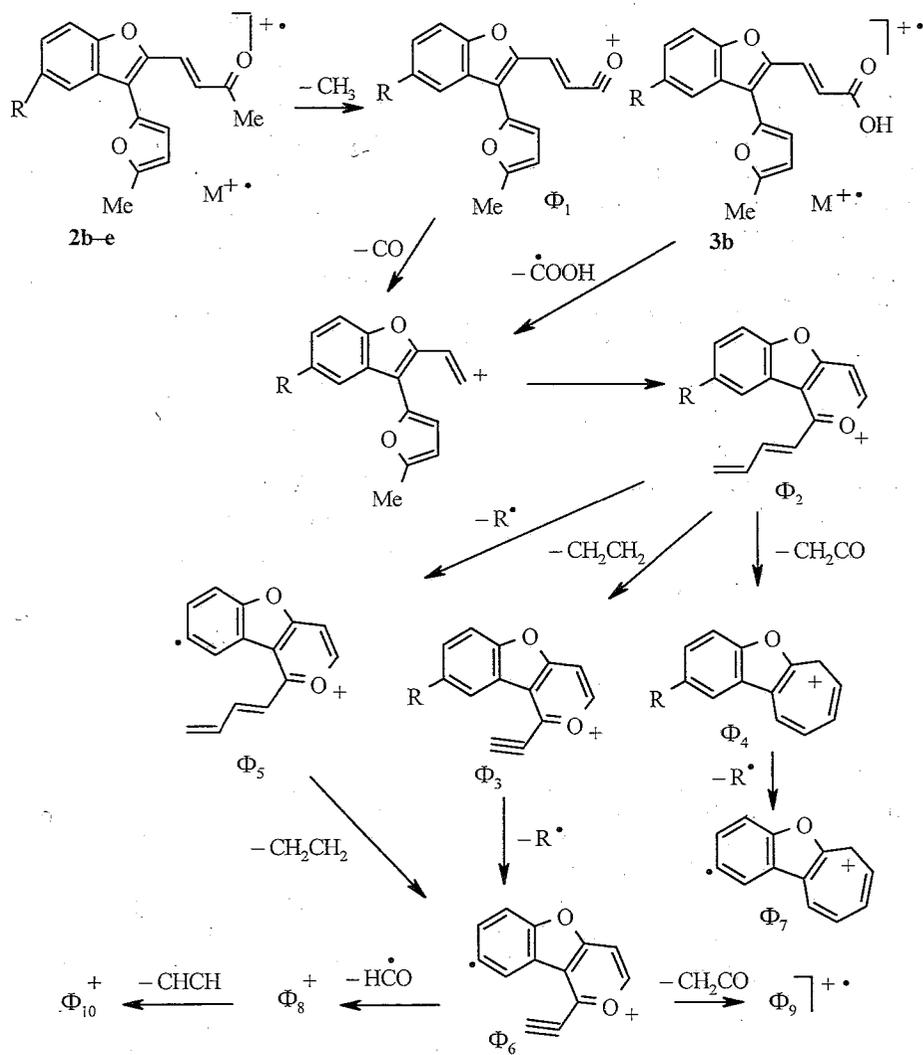
Оксимы **5** получены конденсацией соединений **2** с гидроксиламином с количественными выходами. Характерным для ИК спектров соединений **5** является отсутствие поглощения карбонильной группы и наличие полосы $\nu_{\text{C=N}}$ при 1605 см^{-1} (табл. 1), также смещенной в коротковолновую область за счет сопряжения. В спектрах ЯМР ^1H этих соединений сигналы β -протонов смещаются на 0.6 м. д. в сильное поле по сравнению с аналогичными сигналами в спектрах кетонов **2** вследствие меньшего дезэкранирующего влияния оксимной группы. Химические сдвиги α -протонов при этом остаются без изменений.

Анализ масс-спектров кетонов **2b-e** (табл. 3) показал общий характер фрагментации (табл. 4). Соединения **2b-e** устойчивы к электронному удару, их молекулярные ионы имеют в спектрах максимальную интенсивность (основные пути фрагментации представлены на схеме 1). Распад M^+ во всех случаях начинается с двухстадийного отщепления радикала CH_3CO ($m = 43$). Вопрос о том, откуда, в первую очередь, происходит отщепление фрагмента с массой 43 – из кетонной цепи или из метилфурильного заместителя – был решен в пользу первого направления

Спектры ЯМР ^1H соединений 2, 3, 5

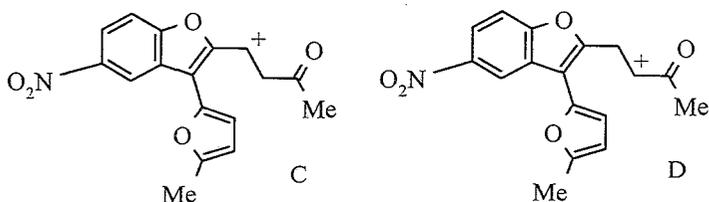
Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.									
	Бензофурил			Фурил*			CH_3 , с	$\alpha\text{-CH}$, д ^{*2}	$\beta\text{-CH}$, д	Другие сигналы и КССВ, J, Гц
	4-Н	6-Н	7-Н	3-Н, д	4-Н, д	CH_3 , с				
2a	7.78 м	7.22—7.44 м ^{*3}		6.71	6.20	2.41	2.46	6.91	7.97	
2b	8.76 д	8.32 д. д	7.56 д	6.81	6.24	2.43	2.49	6.95	7.93	$J_{4,6} = 2.6$; $J_{6,7} = 9.0$
2c	7.80 с	7.36 с		6.69	6.20	2.41	2.48	6.92	7.93	
2d	7.96 д	7.49 д. д	7.34 д	6.70	6.20	2.41	2.48	6.91	7.92	$J_{4,6} = 1.9$; $J_{6,7} = 8.7$
2e	7.63 уш. с	7.13—7.46 м		6.73	6.20	2.41	2.48	6.89	7.99	2.43 (3H, с, CH_3)
2f	8.09 д	8.03 д		6.68	6.20	2.43	2.46	6.98	7.88	$J_{4,6} = 1.6$
2g	7.84 д	7.61 д		6.64	6.18	2.43	2.46	6.94	7.81	$J_{4,6} = 1.8$
3a		7.30—8.07 м ^{*4}		7.05	6.37	2.40		6.49	7.99	12.50 (1H, уш. с, COOH)
3b	8.60 д	8.29 д. д	7.80 д	7.02	6.36	2.41		6.49	7.83	12.65 (1H, уш. с, COOH); $J_{4,6} = 2.2$; $J_{6,7} = 9.2$
3d	8.12 с	7.63 с		7.09	6.37	2.41		6.51	7.95	12.56 (1H, уш. с, COOH)
3e	7.78 с	7.32 д	7.52 д	7.04	6.37	2.41		6.46	7.99	2.45 (3H, с, CH_3); 12.48 (1H, уш. с, COOH); $J_{6,7} = 8.5$
5a	7.92 м	7.28—7.62 м ^{*3}		6.91	6.32	2.41	2.05	7.00	7.31	11.35 (1H, уш. с, NOH)
5c	7.88 д	7.40 д. д	7.59 д	6.93	6.31	2.41	2.05	6.99	7.26	11.45 (1H, уш. с, NOH); $J_{4,6} = 1.9$; $J_{6,7} = 8.7$
5d	8.00 с	7.54 с		6.92	6.31	2.42	2.06	6.99	7.25	11.44 (1H, уш. с, NOH)
5e	7.70 с	7.22 д	7.47 д	6.92	6.32	2.42	2.05	6.96	7.31	2.44 (3H, с, CH_3); 11.43 (1H, уш. с, NOH); $J_{6,7} = 8.3$
5f	8.09 с	8.00 с		6.91	6.30	2.42	2.05	6.98	7.22	11.51 (1H, уш. с, NOH)

* $J_{34} = 3.2$ Гц.*² $J_{\alpha\beta} = 15.8$ Гц для соединений 2; 15.6 для 3; 16.2 для 5.*³ Мультиплет трех протонов, включая 5-Н.*⁴ Мультиплет четырех протонов, включая 5-Н.



на основании анализа масс-спектра кислоты **3b**. Фрагментация молекулярного иона этого соединения начинается с экструзии радикала HCOO ($m = 45$) с образованием катиона Φ_2 , дальнейший распад которого полностью совпадает с распадом такого же катиона, образующегося из молекулярного иона кетона **2b**.

Характер фрагментации молекулярного иона соединения **4b** резко отличается от фрагментации непредельных кетонов **2** (табл. 3). Она начинается с выброса галогена с образованием катиона $[\text{M}-\text{Br}]^+$, имеющего высокую интенсивность (98.86%). Из двух возможных катионов более устойчивым, несомненно, является С, стабилизированный сопряжением с бензофурановым кольцом.



Второй шаг фрагментации – выброс атома водорода с образованием катион-радикала (m/z 311), структура которого может соответствовать ион-радикалу непредельного кетона **2b**. Действительно, в масс-спектре соединения **4b** присутствуют фрагменты, характерные для распада кетона **2b** (табл. 4). Наряду с этим в масс-спектре кетона **4b** имеется пик максимальной интенсивности с m/z 256, отсутствующий в спектре соединения **2b**, что указывает на другой путь фрагментации. Поэтому выдвинуто предположение, что в процессе распада катиона [M–Br] происходит внутримолекулярная циклизация по β -положению фуранового цикла, аналогичная описанной нами ранее [11].

Из двух возможных катионов с массой [M–Br] только катион C способен изомеризоваться в ион E, который, в свою очередь, может атаковать с выбросом атома водорода β -положение фуранового кольца с образованием катион-радикала F (m/z 311), дальнейшая фрагментация которого представлена на схеме 2.

Таблица 3

Масс-спектры соединений **2b–e**, **3b** и **4b**

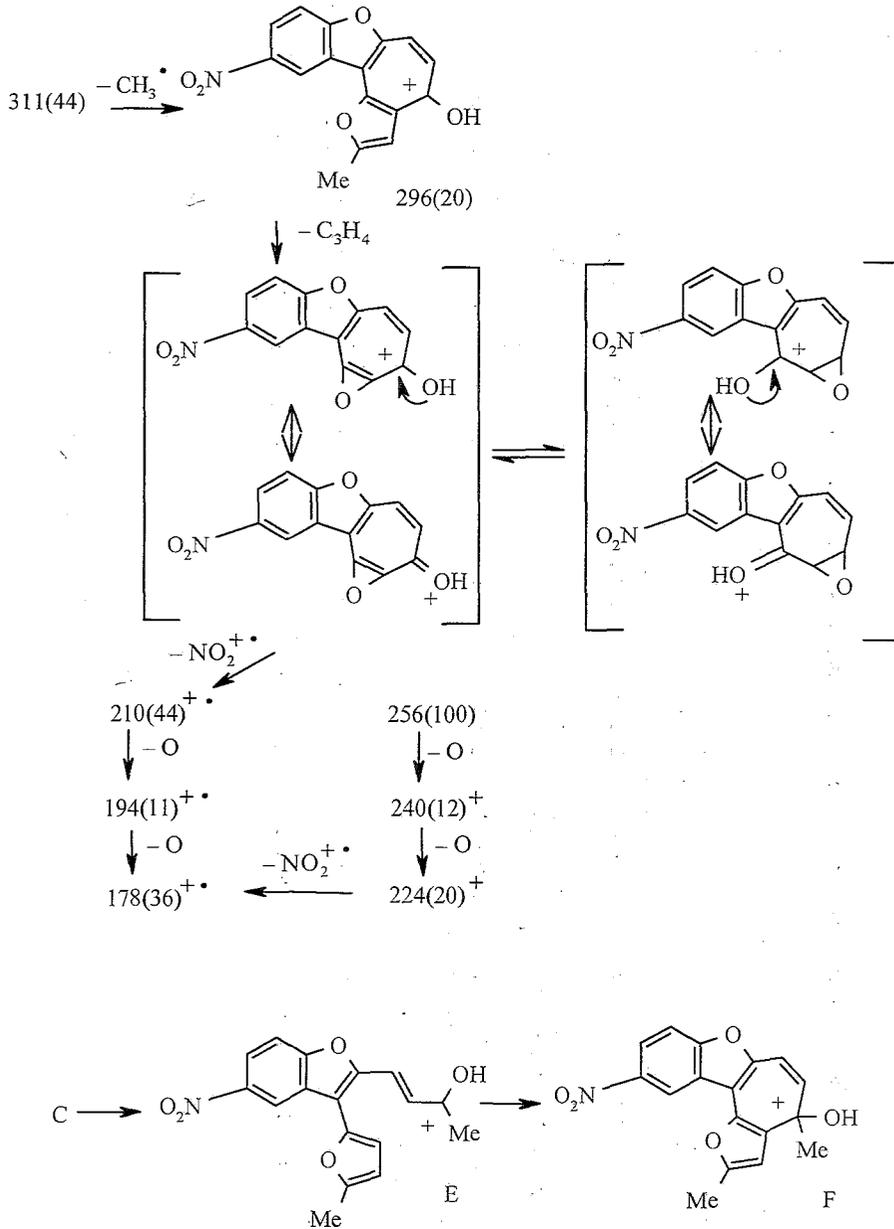
Соединение	m/z ($I_{\text{отн}}$ %)*
2b	312 (18.17), 311 (100.00), 296 (13.01), 269 (10.78), 268 (17.23), 250 (10.03), 240 (18.55), 222 (19.83), 221 (10.75), 194 (18.73), 165 (19.44), 139 (11.55), 63 (10.49), 53 (11.83)
2c	302 (34.55), 301 (20.31), 300 (100.00), 285 (33.47), 259 (14.32), 258 (22.69), 257 (44.28), 231 (11.84), 230 (11.06), 229 (33.08), 222 (28.00), 215 (24.60), 194 (13.83), 179 (10.85), 165 (17.03), 151 (10.47), 150 (11.14), 75 (12.01), 53 (20.17)
2d	347 (17.10), 346 (93.58), 345 (30.62), 344 (100.00), 331 (17.37), 329 (14.06), 304 (20.60), 303 (33.35), 302 (23.98), 301 (31.76), 299 (10.41), 275 (15.11), 273 (22.79), 261 (16.65), 259 (15.98), 223 (23.58), 222 (56.05), 194 (40.70), 165 (30.41), 151 (15.81), 150 (15.47), 139 (10.26), 75 (10.83), 53 (15.23)
2e	282 (10.21), 281 (17.66), 280 (100.00), 265 (19.04), 238 (27.20), 237 (40.63), 225 (12.12), 222 (10.11), 209 (42.62), 195 (32.79), 193 (10.69), 165 (17.73)
3b	314 (14.04), 313 (100.00), 268 (38.26), 267 (21.56), 253 (11.59), 240 (15.37), 223 (12.88), 222 (33.27), 221 (20.23), 194 (30.11), 193 (15.36), 165 (16.24), 152 (12.95), 139 (17.53), 57 (11.51)
4b	393 (17.82), 391 (22.97), 313 (48.33), 312 (98.86), 311 (43.71), 296 (20.41), 270 (47.98), 269 (17.21), 268 (20.51), 257 (16.01), 256 (100.00), 253 (12.35), 240 (11.72), 234 (24.86), 224 (20.34), 223 (17.40), 222 (20.34), 210 (43.78), 208 (18.85), 194 (10.67), 181 (14.95), 180 (12.75), 179 (15.91), 178 (36.25), 177 (10.81), 165 (16.83), 151 (26.83), 150 (16.49), 149 (24.97), 126 (10.28), 119 (20.55), 81 (15.17), 80 (22.54), 79 (21.43), 77 (22.89), 63 (23.58), 59 (20.31), 53 (16.08), 51 (39.23)

* Приведены пики с интенсивностью $I \geq 10.00$.

Характеристические пики в спектрах соединений 2b–e, 3b и 4b

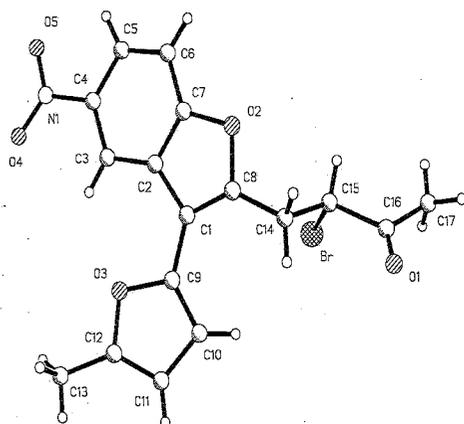
Соединение	m/z ($I_{отн}$, %)										
	M^{++}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7	Φ_8	Φ_9	Φ_{10}
2b	311(100)*	296(13.01)	268(17.23)	240(18.55)	226(6.42)	222(19.83)	194(18.73)	180(4.73)	165(19.44)	152(6.60)	139(11.55)
2c	302(34.55) 300(100)	287(5.83) 285(33.47)	259(14.32) 257(44.28)	231(11.84) 229(33.08)	217(9.47) 215(24.60)	222(28.00)	194(13.83)	180(>4)	165(17.03)	152(4.11)	139(6.46)
2d	346(93.58) 344(100)	331(17.37) 329(14.06)	303(33.35) 301(31.76)	275(15.11) 273(22.79)	261(16.65) 259(15.98)	222(56.05)	194(40.70)	180(7.16)	165(30.41)	152(3.67)	139(10.26)
2e	280(110)	265(19.04)	237(40.63)	209(42.62)	195(32.79)						
3b	313(100)		268(38.26)	240(15.37)	226(7.56)	222(33.27)	194(30.11)	180(7.25)	165(16.24)	152(12.95)	139(17.53)
4b	311(43.71)*	296(20.41)	268(20.51)	240(11.72)	226(6.12)	222(24.09)	194(10.67)	180(12.75)	165(16.83)	152(7.38)	

* Фрагмент молекулярного распада.



Высокая стабильность катиона m/z 256, возможно, обусловлена резонансом и способностью к прототропной таутомерии. Его дальнейшая фрагментация в определенной мере подтверждает предложенную структуру F.

Таким образом, на основании данных масс-спектрометрии бромпроизводному **4b** следовало бы приписать структуру A. Для однозначного установления структуры соединения **4b** был выполнен РСА его монокристалла (рис., табл. 5–7). Нам не удалось вырастить монокристалл



Проекция пространственной модели молекулы
2-(2-бром-3-оксобутил)-3-(5-метилфур-2-ил)-5-нитробензофурана 4b

Таблица 5

Координаты неводородных атомов ($\text{\AA} \times 10^4$) и температурные факторы ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) молекулы соединения 4b

Атом	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> (eq)
Br	5335(2)	1645(1)	1825(1)	72(1)
O(1)	4005(10)	2806(8)	3447(3)	60(2)
O(2)	3172(7)	4772(6)	1183(3)	42(2)
O(3)	-618(7)	1639(6)	530(3)	38(1)
O(4)	248(9)	3620(8)	-1639(3)	64(2)
O(5)	1906(10)	5174(9)	-1888(4)	81(3)
N(1)	1271(11)	4430(9)	-1482(4)	49(2)
C(1)	1523(11)	3045(8)	963(4)	32(2)
C(2)	1755(11)	3765(8)	344(4)	33(2)
C(3)	1235(11)	3637(9)	-330(4)	38(2)
C(4)	1783(11)	4562(9)	-769(4)	39(2)
C(5)	2786(12)	5608(10)	-579(5)	44(3)
C(6)	3284(11)	5767(9)	70(5)	39(2)
C(7)	2751(11)	4819(9)	510(4)	38(2)
C(8)	2390(11)	3672(8)	1438(4)	35(2)
C(9)	527(11)	1838(9)	1028(4)	34(2)
C(10)	490(13)	857(10)	1481(5)	50(3)
C(11)	-770(14)	-26(10)	1250(5)	51(3)
C(12)	-1389(12)	455(9)	668(5)	44(3)
C(13)	-2705(14)	51(11)	201(6)	64(3)
C(14)	2724(11)	3441(9)	2166(4)	42(2)
C(15)	4556(11)	3188(9)	2313(4)	41(2)
C(16)	4955(14)	2977(10)	3083(7)	59(3)
C(17)	6753(16)	3008(12)	3246(6)	81(4)

Длины связей (l) молекулы соединения 4b

Связь	$l, \text{Å}$	Связь	$l, \text{Å}$
Br-C(15)	1.955(9)	C(2)-C(3)	1.402(12)
O(1)-C(16)	1.081(12)	C(3)-C(4)	1.363(12)
O(2)-C(7)	1.376(11)	C(4)-C(5)	1.385(13)
O(2)-C(8)	1.385(10)	C(5)-C(6)	1.352(13)
O(3)-C(9)	1.358(10)	C(6)-C(7)	1.376(12)
O(3)-C(12)	1.385(10)	C(8)-C(14)	1.486(13)
O(4)-N(1)	1.205(10)	C(9)-C(10)	1.344(12)
O(5)-N(1)	1.226(10)	C(10)-C(11)	1.428(14)
N(1)-C(4)	1.475(12)	C(11)-C(12)	1.342(13)
C(1)-C(8)	1.328(12)	C(12)-C(13)	1.459(14)
C(1)-C(2)	1.448(11)	C(14)-C(15)	1.529(14)
C(1)-C(9)	1.475(12)	C(15)-C(16)	1.572(15)
C(2)-C(7)	1.376(12)	C(16)-C(17)	1.486(17)

Таблица 7

Валентные углы (ω) в молекуле соединения 4b

Угол	$\omega, \text{град.}$	Угол	$\omega, \text{град.}$
C(7)-O(2)-C(8)	106.1(7)	C(2)-C(7)-O(2)	109.8(8)
C(9)-O(3)-C(12)	106.8(7)	C(1)-C(8)-O(2)	111.5(7)
O(4)-N(1)-O(5)	123.1(8)	C(1)-C(8)-C(14)	134.4(8)
O(4)-N(1)-C(4)	119.3(8)	O(2)-C(8)-C(14)	114.1(8)
O(5)-N(1)-C(4)	117.5(9)	C(10)-C(9)-O(3)	110.7(8)
C(8)-C(1)-C(2)	106.6(8)	C(10)-C(9)-C(1)	134.0(9)
C(8)-C(1)-C(9)	128.3(8)	O(3)-C(9)-C(1)	115.3(7)
C(2)-C(1)-C(9)	125.1(8)	C(9)-C(10)-C(11)	106.0(8)
C(7)-C(2)-C(3)	117.7(8)	C(12)-C(11)-C(10)	107.5(8)
C(7)-C(2)-C(1)	105.9(8)	C(11)-C(12)-O(3)	109.0(8)
C(3)-C(2)-C(1)	136.3(8)	C(11)-C(12)-C(13)	134.5(9)
C(4)-C(3)-C(2)	116.9(8)	O(3)-C(12)-C(13)	116.4(9)
C(3)-C(4)-C(5)	123.4(9)	C(8)-C(14)-C(15)	111.7(7)
C(3)-C(4)-N(1)	117.6(9)	C(14)-C(15)-C(16)	112.8(8)
C(5)-C(4)-N(1)	118.9(8)	C(14)-C(15)-Br	111.2(6)
C(6)-C(5)-C(4)	120.9(8)	C(16)-C(15)-Br	108.2(6)
C(5)-C(6)-C(7)	115.5(8)	O(1)-C(16)-C(17)	124.5(12)
C(6)-C(7)-C(2)	125.5(9)	O(1)-C(16)-C(15)	122.6(10)
C(6)-C(7)-O(2)	124.6(9)	C(17)-C(16)-C(15)	112.9(11)

хорошего качества, и эксперимент имеет высокие R -факторы, поэтому геометрические параметры этой молекулы мы не обсуждаем, однако на качественном уровне установлено, что бромид **4b** имеет структуру В. Образование же катиона С под действием электронного удара, вероятно, происходит через бромониевое состояние.

Разработка способов синтеза непредельных карбонильных соединений — производных бензофурана — осуществлялась с целью последующего исследования фармакологического действия полученных объектов. В ряду соединений **1** и **2** была выявлена их антигипоксическая [12], антиаритмическая, антиангинальная и гипотензивная активность [13]. Для производных 2-(3-оксобутил)-3-фурилбензофурана **2**, в отличие от несопряженных аналогов **1**, наблюдалось усиление действия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений **2-4** регистрировали на спектрометре Specord 75-IR в вазелиновом масле, соединений **5** — на спектрометре Specord M-80 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Bruker AC-200P (200 МГц, внутренний стандарт TMS) в CDCl_3 (**2, 4**) и DMCO-d_6 (**3, 5**).

Рентгеноструктурное исследование соединения 4b. Моноклинные кристаллы соединения **4b** состава $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NBgO}_5$ выращены из смеси гексан — толуол; параметры элементарной ячейки: $a = 8.101(2)$, $b = 10.159(2)$, $c = 19.879(4)$ Å, $\beta = 91.18(3)^\circ$, $V = 1635.7(6)$ Å³. Пространственная группа $P2(1)/c$, $Z = 4$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 792 независимых отражений с $I > 2\sigma(I)$ получены на автоматическом дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 без монохроматора (MoK_α -излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование до $2\theta = 45^\circ$). Структура расшифрована прямым методом с помощью комплекса программ SHELXTL Plus (версия PC) и уточнена в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении до факторов расхожимости $R = 0.0480$ и $R_w = 0.1299$.

3-(5-Метилфур-2-ил)-2-(3-оксобутил)бензофураны (2). (Общая методика). К раствору 0.01 моль соединения **1** в 15 мл абсолютного тетрагидрофурана при перемешивании порциями добавляют 3.84 г (0.012 моль) бромид-перброма пиридиния. Через 0.5 ч выпавший бромид пиридиния отфильтровывают, к маточному раствору добавляют 5 мл (0.05 моль) безводного триэтиламина и перемешивают еще 20 мин. Затем отфильтровывают гидробромид триэтиламина, растворитель отгоняют, остаток (масло) растворяют при нагревании в 30 мл смеси бензол—гексан, 1 : 4. Горячий раствор пропускают через слой силикагеля и оставляют кристаллизоваться. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол—гексан, 1 : 1, проявитель пары иода.

Продукт **2g** очищают от исходного кетона **1g** с помощью колоночной хроматографии на силикагеле L 5/40 (30×2 см), соединение **1g** элюируют CCl_4 , соединение **2g** — диэтиловым эфиром.

3-(3-(5-Метилфур-2-ил)бензофуран-2-ил)акриловые кислоты (3a,d,e). К раствору 6.6 г (0.165 моль) NaOH в 15 мл воды при перемешивании и охлаждении по каплям добавляют 2 мл (0.039 моль) брома. К полученному раствору NaOBг при перемешивании и комнатной температуре добавляют раствор 0.005 моль соединения **1** в 7 мл диоксана. Реакционную массу перемешивают 5 ч, затем разбавляют 100 мл воды, не растворимые в воде примеси экстрагируют диэтиловым эфиром (6×20 мл). К водному слою осторожно добавляют 10 мл уксусной кислоты и смесь выдерживают 16 ч. Кристаллический продукт отфильтровывают, сушат, промывают бензолом, перекристаллизовывают из водного этанола. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол—диэтиловый эфир, 2 : 1.

3-(3-(5-Метилфур-2-ил)-5-нитробензофуран-2-ил)акриловая кислота (3b). К раствору 2 г (0.05 моль) NaOH в 20 мл воды при перемешивании и охлаждении по каплям добавляют 0.8 мл (0.015 моль) брома. При комнатной температуре к полученному раствору NaOBг при перемешивании постепенно добавляют раствор 1.57 г (0.005 моль) соединения **1b** в 10 мл диоксана. Смесь перемешивают 1 ч, затем разбавляют 40 мл воды и органический слой отделяют. Не растворимые в воде примеси экстрагируют диэтиловым эфиром (10×25 мл), водный слой осторожно подкисляют 3–5 мл уксусной кислоты и выдерживают 16 ч. Кристаллический продукт отфильтровывают, перекристаллизовывают из водного этанола.

2-(2-Бром-3-оксобутил)-3-(5-метилфур-2-ил)-5-нитробензофуран (4b). К раствору 3.13 г (0.01 моль) соединения **1b** в 20 мл абсолютного тетрагидрофурана при комнатной температуре и перемешивании в несколько приемов добавляют 3.2 г (0.01 моль) бромид-пербромаида пиридиния. После расходования бромлирующего агента (примерно через 2 ч) смесь отфильтровывают от получившегося бромида пиридиния, растворитель отгоняют в вакууме, полученное масло растворяют в 30 мл кипящего гексана, горячий раствор пропускают через слой адсорбента (силикагель или Al_2O_3). Выпавшие из маточного раствора кристаллы отфильтровывают, получают 1.6 г бромида **4b**. Выход 41 %.

Спектр ЯМР 1H : 2.44 (3H, с, CH_3); 2.46 (3H, с, CH_3); 3.72–3.85 (2H, м, β - CH_2); 4.79–4.86 (1H, м, α -CH); 6.19 (1H, д, $J = 3.2$ Гц, 4- H_{Fur}); 6.66 (1H, д, $J = 3.2$ Гц, 3- H_{Fur}); 7.53 (1H, $J = 9.0$ Гц, 7-H); 8.25 (1H, д, $J = 2.4$, 9.0 Гц, 6-H); 8.73 м. д. (1H, д, $J = 2.4$ Гц, 4-H).

Оксимы кетонов 2 (5). Раствор 0.01 моль соединения **2** и 4.2 г (0.06 моль) солянокислого гидроксилamina в 20 мл сухого пиридина кипятят с обратным холодильником 20 мин, затем выливают смесь в 200 мл холодной воды, выпавший осадок оксима отфильтровывают, сушат, растворяют в кипящем бензоле, горячий раствор пропускают через слой силикагеля, из маточного раствора кристаллизуется очищенный оксим.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Druzgala, США Пат. 5364880; *РЖХим.*, 7020П (1996).
2. А. Н. Гринев, С. А. Зогова, А. А. Столярчук, В. П. Гаевой, В. В. Мацак, *Хим.-фарм. журн.*, **13**, № 1, 51 (1979).
3. J. G. Atkinson, Y. Guindon, K. K. Lau Chen, США Пат. 4663347; *РЖХим.*, 3090П (1988).
4. А. Н. Гринев, С. А. Зогова, И. Н. Михайлова, А. А. Столярчук, Г. И. Степанюк, В. В. Мацак, Т. Н. Сизова, Г. Н. Першин, *Хим.-фарм. журн.*, **13**, № 8, 39 (1979).
5. В. Т. Абаев, А. В. Гутнов, А. В. Бутин, *ХГС*, 603 (1998).
6. Э. Т. Оганесян, А. В. Погребняк, Ю. С. Гриднев, *Хим.-фарм. журн.*, **28**, № 11, 36 (1994).
7. O. N. Hishmat, S. M. Sh. Atta, M. M. Atalla, A. N. Abd el Rahman, *Arzneim.-Forsch.*, **35**, 784 (1985).
8. А. М. Звонок, Н. М. Кузьменок, *ХГС*, 652 (1990).
9. A. Levai, *ХГС*, 747 (1997).
10. Л. Физер, М. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, Мир, Москва, 1970, 3, 119.
11. А. В. Бутин, Г. Д. Крапивин, В. Е. Заводник, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 616 (1993).
12. М. Г. Кадиева, Э. Т. Оганесян, В. Т. Абаев, М. Н. Ивашев, А. В. Бутин, *V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Тез. докл.*, Москва, 1998, 570.
13. М. Г. Кадиева, В. Т. Абаев, А. В. Бутин, М. Н. Ивашев, Э. Т. Оганесян, *Материалы 53-й региональной конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров*, Пятигорск, 1998, 100.

Северо-Осетинский государственный университет,
Владикавказ 362040, Россия
e-mail: abaev@nosu.ru

Поступило в редакцию 02.02.99
После доработки 06.10.99

^aКубанский государственный технологический
университет, Краснодар 350072, Россия
e-mail: organics@kubstu.ru

^bПятигорская государственная фармацевтическая
академия, Пятигорск 357500, Россия