

В. А. Азимов, С. Ю. Рябова, Л. М. Алексеева,
В. Г. Граник

**2,3-ДИГИДРОБЕНЗОФУРАНОН-3 В СИНТЕЗЕ
1-*n*-НИТРОФЕНИЛ-2-ИМИНО-3-ЦИАНО-1,2-
ДИГИДРОПИРИДО[3,2-*b*]БЕНЗОФУРАНА**

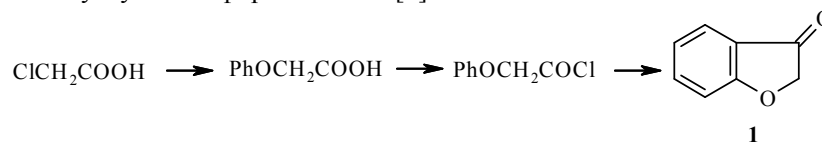
Взаимодействием 2,3-дигидробензофуранона-3 с *n*-нитроанилином получен 3-*n*-нитрофениламинобензофуран, из которого по Вильсмейеру синтезирован 2-формил-3-*n*-нитрофениламинобензофуран. Обработка последнего малонитрилом привела к 1-*n*-нитрофенил-2-имино-3-циано-1,2-дигидропиридо[3,2-*b*]бензофурану.

Ключевые слова: аминокбензофуран, бензофуранон, малонитрил, пиридобензофуран.

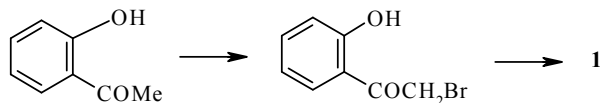
Производные индоксила являются весьма перспективными и доступными исходными соединениями в синтезе разнообразных индолсодержащих гетероциклов [1]. Недавно было показано, что 1-ацетилиндоксил через стадии образования производных 3-ариламиноиндола [2], 2-формил-3-ариламиноиндола и 2-(дициано)винил-3-ариламиноиндола может быть гладко превращен в 1-замещенный δ -карболин, существующий в виде структуры с небензоидным конденсированным индольным фрагментом [3, 4]. Отметим, что при синтезе 2-формилиндола по реакции Вильсмейера образующаяся иммониевая соль циклизуется в производное индоло[3,2-*b*]-хинолина, причем специально показано, что циклизуется именно иммониевое производное, в то время как альдегид в этих условиях не трансформируется в тетрацикл [2].

Оксааналог индоксила – 2,3-дигидробензофуранон-3 (**1**) – изучен существенно меньше, и казалось интересным рассмотреть возможности подобных гетероциклизаций на его основе.

Синтез бициклического кетона **1** осуществлен известными методами [5, 6]. Первоначально была сделана попытка получить соединение **1** из феноксисуксусного эфира по схеме [5]:



Однако этот метод оказался недостаточно препаративным из-за низкого выхода на стадии циклизации по Фриделю–Крафтсу. Существенно более целесообразен подход [6], основанный на *o*-оксиацетофеноне:



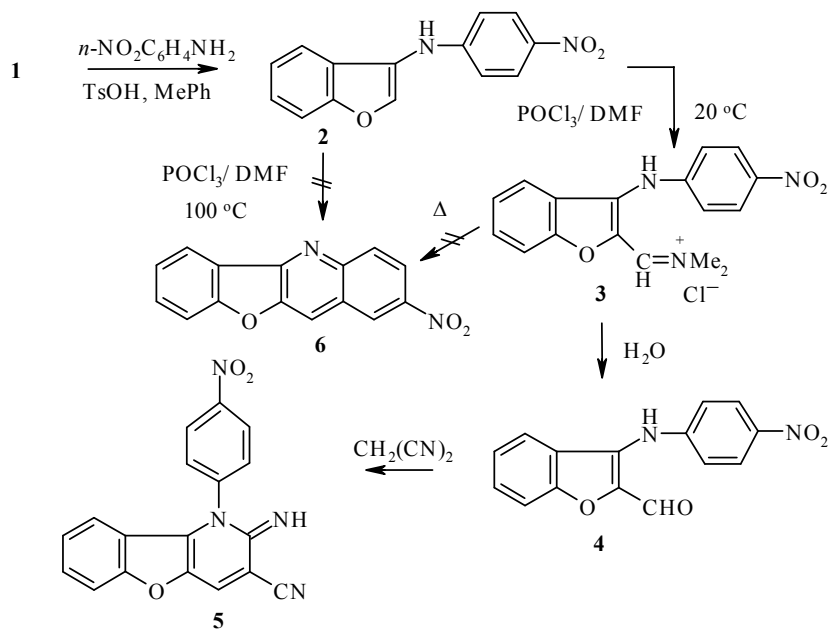
Взаимодействие бензофурана **1** с *n*-нитроанилином в ледяной уксусной кислоте привело к целевому 3-*n*-нитрофениламинобензофурану (**2**), весьма загрязненному исходными соединениями и продуктами осмоления, и выделить чистое соединение **2** удалось только при двукратной очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле. При этом соединение **2** получено с низким выходом. Значительно успешнее протекает эта реакция при нагревании компонентов в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с отгонкой образующейся в процессе реакции воды. В этих условиях соединение **2** получено с выходом 80%. Наличие "енаминоподобного" фрагмента в производном **2**, как и в соответствующем индольном аналоге, обеспечивает возможность электрофильной атаки по положению 2 фуранового цикла и в мягких условиях протекает реакция Вильсмейера. При этом из реакционной смеси выделяется иммониевая соль **3**, которая при обработке водой гладко превращается в формилпроизводное **4**. При реакции этого соединения с малонитрилом реакция конденсации сопровождается циклизацией с образованием 1-*n*-нитрофенил-2-имино-3-циано-1,2-дигидропиридо[3,2-*b*]-бензофурана (**5**). В спектре ЯМР ¹H в ДМСО-*d*₆ наблюдаются сигналы 6.10 (1H, м, 9-H); 7.10 (1H, м); 7.51 (1H, м) и 7.70 (1H, м) – протоны конденсированного бензольного ядра, 6.92 (1H, сильно уширенный сигнал, NH); 7.93 и 8.56 (4H, A₂B₂-система, 1',5' и 2',4'-H); 8.57 м. д. (1H, с, 4-H). Сигнал протона в положении 9 сдвинут в сильное поле из-за поворота нитрофенильного заместителя, подобно тому, как это наблюдалось для соответствующего δ-карболина [3, 4]. Сопоставление спектров ЯМР ¹H спектров аналогичных соединений индольного и бензофуранового рядов показывает, что для первых наблюдается заметный сдвиг всех сигналов протонов в более сильное поле, что связано с меньшей электроотрицательностью атома азота индольного цикла по сравнению с атомом кислорода бензофуранового цикла.

Сравнительная характеристика спектров ЯМР ¹H 3-*n*-нитрофениламиноиндола и -бензофурана и их 2-формилпроизводных

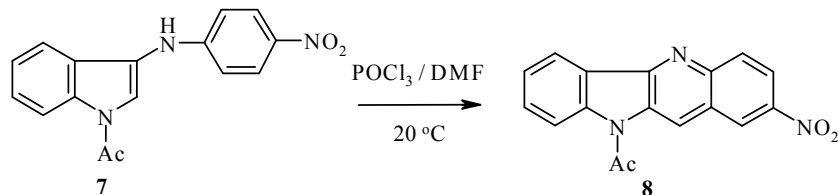
Соединение	2-Н с	CHO с	NHAr с	NH-инд. уш. с	C ₆ H ₄ NO ₂ A ₂ B ₂ -система	Ароматические протоны, м
9	7.42	—	8.93	11.14	8.01; 6.76	6.99; 7.13; 7.32; 7.41
2	8.25	—	9.21	—	8.10; 7.02	7.30; 7.38; 7.62
12*	—	9.88	9.41	11.85	8.08; 6.88	6.95–7.59
3	—	9.94	10.2	—	8.17; 8.13	7.35; 7.58; 7.63; 7.75

* 2-Формил-3-*n*-нитрофениламиноиндол.

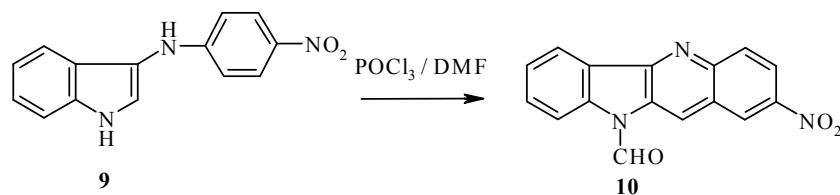
Попытка синтеза бензофуоро[3,2-*b*]хинолина **6**, аналогично синтезу индоло[3,2-*b*]хинолина в условиях реакции Вильсмейера, даже при длительном нагревании реакционной массы, не увенчалась успехом.



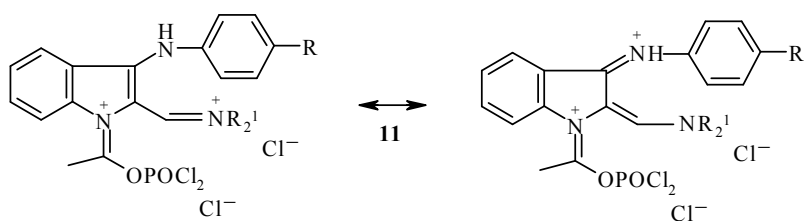
Такое различие между сходными по структуре соединениями интерпретировать нелегко. Следует, однако, учесть, что образование индоло[3,2-*b*]хинолинов значительно легче протекает при наличии в положении 3 *n*-ариламиноиндолов ацетильной группы (**7** → **8**).



Значительно труднее протекает реакция с участием *N*-незамещенного 3-*n*-нитрофениламиноиндола (**9**). Только при нагревании с реагентом Вильсмейера было выделено 10-формилпроизводное **10**.



Таким образом, можно предположить, что первой стадией взаимодействия соединения **9** с комплексом Вильсмейера является 1-N-формилирование и циклизации подвергаются только 1-ацильные производные, а выделение N-незамещенного индолохинолина связано с легким отщеплением формильного заместителя в водно-кислом растворе. Можно предположить, что реагирующей частицей для N-ацилиндольных производных является дикатион типа **11**, в котором иммониевый фрагмент активирован дополнительным мощным электроноакцептором – именно этим вызвана легко протекающая циклизация в индолохинолины.



Понятно, что такая ситуация невозможна для бензофуранового производного **3**, чем, вероятно, и вызвана его стабильность в реакции циклизации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Perkin-Elmer 457 в вазелиновом масле. Масс-спектры получены на спектрометре Finnigan SSQ 700 с прямым вводом образца в ионный источник. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Unity 400 Plus (Varian). Внутренний стандарт ТМС, растворитель – ДМСО- d_6 . Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществляют методом ТСХ на пластинке Silufol UV-254 в системе метанол–толуол, 1 : 10.

3-*n*-Нитрофениламинобензофуран (2). Смесь 0.73 г (5.6 ммоль) бензофуранона **1**, 0.75 г (5.6 ммоль) *n*-нитроанилина и 10 мг *n*-толуолсульфокислоты кипятят 2 ч в 100 мл толуола с одновременной отгонкой 50 мл азеотропа толуола с водой. После охлаждения реакцию массу фильтруют от *n*-толуолсульфокислоты, толуол отгоняют в вакууме. Остаток объемом 15 мл охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и получают 1.14 г (80%) чистого соединения **2**. Т. пл. 168–170 °С. Найдено, %: С 66.13; Н 3.91; N 11.12. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 66.13; Н 3.96; N 11.02. Масс-спектр (M^+) 254. ИК спектр, cm^{-1} : 3320, 1590, 1500.

2-Формил-3-*n*-нитрофениламинобензофуран (4). Смешивают 0.7 мл хлорокси фосфора и 1.4 мл ДМФА при 5 °С, через 10 мин добавляют раствор 0.64 г (2.5 ммоль) соединения **2** в 8 мл ДМФА и выдерживают 15 ч при 20 °С. Отфильтровывают осадок иммониевой соли **3**, промывают его 8 мл ДМФА; кипятят 1 ч с 20 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 0.36 г (50%) 2-формилбензофурана **4**. Т. пл. 184–185 °С. Найдено, %: С 63.80; Н 3.40; N 9.70. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 63.83; Н 3.57; N 9.93. Масс-спектр (M^+) 282. ИК спектр, cm^{-1} : 3290, 3240, 1635, 1580, 1555, 1495.

1-*n*-Нитрофенил-2-имино-3-циано-1,2-дигидропирrido[3,2-*b*]бензофуран (5). К суспензии 1.54 г (5.4 ммоль) 2-формилбензофурана **4** и 0.36 г (5.5 ммоль) малонитрила в 25 мл изопропанола добавляют 1 мл триэтиламина. Сразу образуется красный раствор, из которого выпадает новый осадок. Через 3 ч осадок отфильтровывают, промывают 20 мл

метанола. Получают 0.7 г (40%) пиридобензофурана **5**. Т. пл. 281–283 °С. Найдено, %: С 65.62; Н 3.01; N 16.86. $C_{18}H_{10}N_4O_3$. Вычислено, %: С 65.45; Н 3.05; N 16.96. Масс-спектр ($M^+ - 1$) 329. ИК спектр, cm^{-1} : 3280, 3040, 2200, 1610, 1540, 1515.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ. Грант № 97-03-33066.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. Ю. Рябов, Г. В. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **29**, № 12, 3 (1995).
2. С. Ю. Рябова, Н. З. Тугушева, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **30**, № 7, 42 (1996).
3. S. Yu. Ryabova, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Mendeleev. Commun.*, 107 (1995).
4. С. Ю. Рябова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **30**, № 9, 29 (1996).
5. L. Higginbotham, H. Stephen, *J. Chem. Soc.*, **117**, 1534 (1929).
6. А. В. Домбровский, М. И. Шевчук, В. П. Кравец, *ЖОХ*, **32**, 2278 (1962).

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

Поступило в редакцию 02.03.99