

А. М. Магеррамов, Н. Д. Садыхова, И. Г. Мамедов,  
М. А. Аллахвердиев\*

АЛКИЛИРОВАНИЕ  $\beta$ -ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
КАК МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ  
ДИГИДРОФУРАНОВ

Исследованы реакции алкилирования некоторых представителей  $\beta$ -дикарбонильных соединений 1,4-дибром-2-бутеном и этиловым эфиром 2,3-дибромпропионовой кислоты.

**Ключевые слова:** 1,4-дибром-2-бутен, дигидрофураны,  $\beta$ -дикарбонильные соединения, изоксазол, этиловый эфир 2,3-дибромпропионовой кислоты.

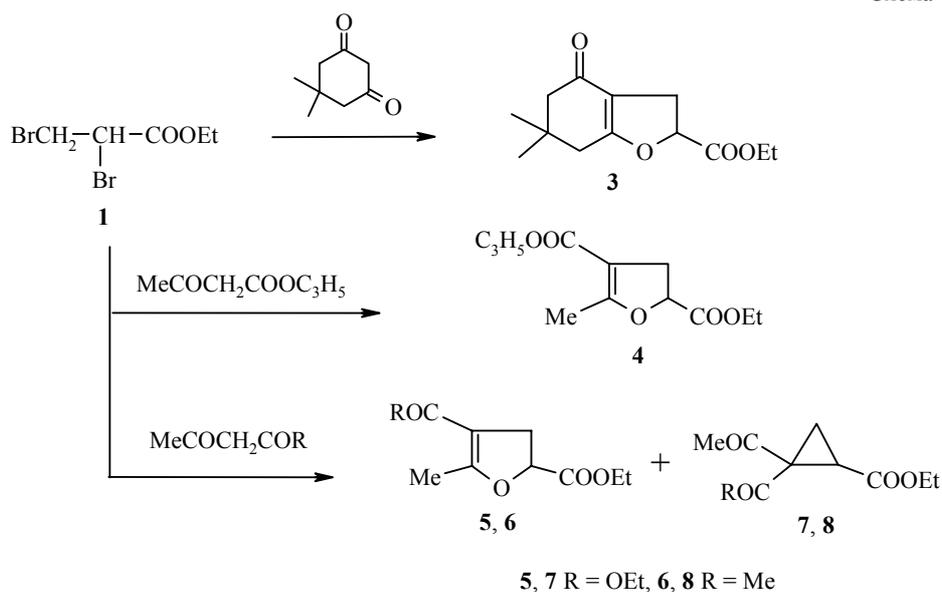
Фураны являются одним из важных классов гетероароматических соединений. Замещенные фураны, обычно, синтезируются региоселективным введением углеродных заместителей в фуран или из его ациклических предшественников [1]. Универсальными и удобными синтонами для "конструирования" фуранов и родственных гетероциклов, содержащих ацильную группу в положении 3 гетероцикла, являются  $\beta$ -дикарбонильные соединения. В последние годы [2–4] опубликован ряд обзоров, посвященных многочисленным методам синтеза фуранов из 1,3-дикетонов, которые являются ценными полупродуктами в синтезе жидких кристаллов, различных гетероциклов и физиологически активных веществ, в частности, феромонов и простагландинов [5–8].

Мы исследовали реакции алкилирования некоторых представителей  $\beta$ -дикарбонильных соединений различными дигалогенидами с целью получения функциональнозамещенных дигидрофуранов.

Продолжая изучение реакционной способности  $\beta$ -дикарбонильных соединений [9, 10], мы осуществили реакции димедона, аллилового эфира ацетоуксусной кислоты, ацетилацетона и ацетоуксусного эфира с этиловым эфиром 2,3-дибромпропионовой кислоты (**1**) и 1,4-дибром-2-бутеном (**2**) в системе  $K_2CO_3$ –ДМСО. Установлено, что алкилирование димедона соединениями **1** (схема 1) и **2** (схема 2) протекает исключительно в направлении С,О-циклоалкилирования с образованием, соответственно, 6,6-диметил-2-этоксикарбонил-2,3,4,5,6,7-гексагидробензо[*b*]фуран-4-она (**3**) и 2-винил-6,6-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидробензо[*b*]фуран-4-она (**9**).

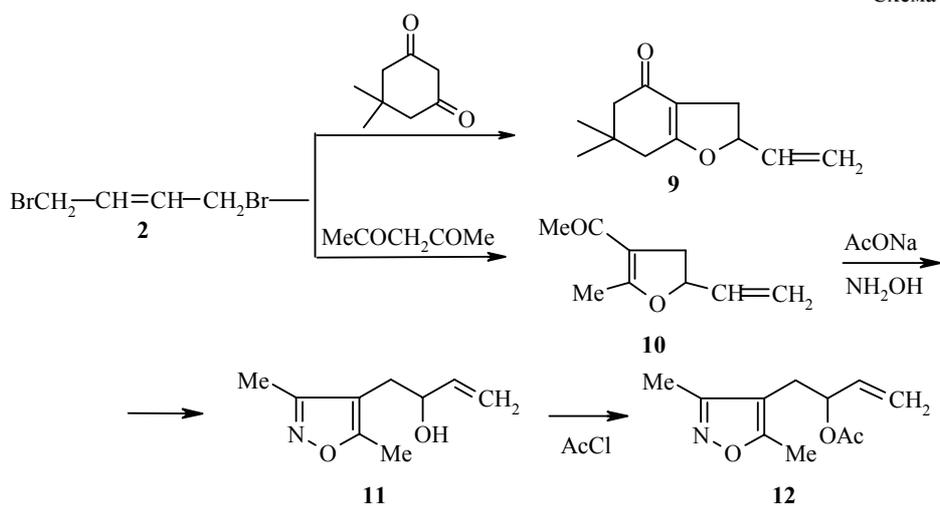
При взаимодействии аллилового эфира ацетоуксусной кислоты с эфиром **1** мы получили 4-аллилоксикарбонил-5-метил-2-этоксикарбонил-2,3-дигидрофуран (**4**).

Схема 1



В случае ацетилацетона и ацетоуксусного эфира реакция с соединением **1** протекает в двух направлениях: С,О- и С,С-циклоалкилирования с образованием 5-метил-2,4-диэтоксикарбонил-2,3-дигидрофурана (**5**), 4-ацетил-5-метил-2-этоксикарбонил-2,3-дигидрофурана (**6**), 1-ацетил-1,2-ди(этоксикарбонил)циклопропана (**7**) и 1,1-диацетил-2-этоксикарбонилциклопропана (**8**). Однако при взаимодействии ацетилацетона с дибромбутеном **2** образуется только 4-ацетил-2-винил-5-метил-2,3-дигидрофуран (**10**).

Схема 2



Производные изоксазола широко используют в синтезе лекарственных средств (оксациллин, клоксациллин, циклосерин) [11], а также природных соединений [12, 13].

Для получения изоксазолов используется реакция  $\beta$ -дикарбонильных соединений с солянокислым гидроксиламином. Конденсацией соединения **10** с солянокислым гидроксиламином мы получили 3,5-диметил-4-(2-гидроксипут-3-енил)изоксазол (**11**), дальнейшая обработка которого ацетилхлоридом привела к 4-(2-ацетоксибут-3-енил)-3,5-диметилизоксазолу (**12**).

Полученные продукты представляют собой потенциально биологически активные соединения, и исследования в этой области будут продолжены.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сняты на спектрометре Bruker-300 (300 и 75 МГц) в ДМСО- $d_6$  (соединения **3–8**) и  $\text{CDCl}_3$  (соединения **9–12**), внутренний стандарт ТМС.

**Алкилирование дикарбонильных соединений** (общая методика). Раствор 0.05 моль дикарбонильного соединения и 0.05 моль эфира **1** или дибромбутена **2** перемешивают в системе  $\text{K}_2\text{CO}_3$ –ДМСО при 50 °С в течение 20 ч. Реакционную массу охлаждают, добавляют воду до растворения поташа и экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки промывают водой, сушат над безводным  $\text{MgSO}_4$ , отгоняют эфир, а остаток перегоняют в вакууме.

**6,6-Диметил-2-этоксикарбонил-2,3,4,5,6,7-гексагидробензо[*b*]фуран-4-он (3).** Из смеси 10 г (0.05 моль) димедона, 13 г (0.05 моль) этилового эфира 2,3-дибромпропионовой кислоты, 22 г (0.16 моль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 70 мл ДМСО получают 10.8 г (выход 64.6%) соединения **3**. Т. кип. 150–151 °С (1 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.5001. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.38 (1H, д,  $^3J = 7.5$ ,  $^3J = 7.5$ , CHO); 4.17 (2H, к,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 3.08 и 2.75 (по 1H, д, д,  $^2J = 13.5$ ,  $^3J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2$  в гетероцикле); 2.39 и 2.15 (по 2H, с,  $\text{CH}_2$  в димедон. фрагменте); 1.22 (3H, т,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.05 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 194.6; 176.3; 170.1; 101.8; 80.1; 62.5; 41.3; 37.7; 34.8; 30.8; 27.2; 27.1; 14.9. Найдено, %: С 65.73; Н 7.42.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 65.53; Н 7.61.

**4-Аллилоксикарбонил-5-метил-2-этоксикарбонил-2,3-дигидрофуран (4).** Из смеси 7.1 г (0.05 моль) аллилового эфира ацетоуксусной кислоты, 13 г (0.05 моль) этилового эфира 2,3-дибромпропионовой кислоты, 22 г (0.16 моль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 25 мл ДМСО получают 9.5 г (75%) соединения **4**. Т. кип. 116–116.5 °С (1 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4768. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.92 (1H, м,  $\text{CH}=\text{}$ ); 5.25 (2H, д, д,  $^3J_{\text{вин}} = 9.4$ ,  $^3J_{\text{транс}} = 17.4$ ,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.62 (1H, м, CHO); 4.6 (2H, д,  $^3J = 7.9$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4.18 (2H, к,  $^3J = 6.9$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 3.2 и 2.9 (по 1H, д, д,  $^2J = 13.5$ ,  $^3J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2$  в гетероцикле); 2.2 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 1.2 (3H, т,  $^3J = 6.9$ ,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 170.9; 168.3; 164.9; 114.3; 117.9; 102.7; 78.8; 62.2; 63.9; 24.3; 14.6; 14.4. Найдено, %: С 59.74; Н 6.82.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 59.99; Н 6.71.

**5-Метил-2,4-диэтоксикарбонил-2,3-дигидрофуран (5).** Из смеси 6.5 г (0.05 моль) ацетоуксусного эфира, 13 г (0.05 моль) этилового эфира 2,3-дибромпропионовой кислоты, 22 г (0.16 моль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 25 мл ДМСО получают 7.2 г (63%) соединения **5**. Т. кип. 114–115 °С (1 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4770. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.15 (1H, д, д,  $^3J = 7.5$ ,  $^3J = 7.5$ , CHO); 4.15 (2H, к,  $^3J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4.05 (2H, к,  $^3J = 6.81$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 3.15 и 2.85 (по 1H, д, д,  $^2J = 13.5$ ,  $^3J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2$  в гетероцикле); 2.15 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 1.21 (3H, т,  $^3J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.19 (3H, т,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 171.2; 167.3; 164.8; 102.9; 78.7; 62.8; 59.9; 23.4; 14.2; 14.0; 13.8. Найдено, %: С 58.14; Н 6.65.  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 57.89; Н 7.07.

**4-Ацетил-5-метил-2-этоксикарбонил-2,3-дигидрофуран (6).** Из смеси 5 г (0.05 моль) ацетилацетона, 13 г (0.05 моль) этилового эфира 2,3-дибромпропионовой кислоты, 22 г (0.16 моль)  $K_2CO_3$  в 25 мл ДМСО получают 7 г (70.7%) соединения **6**. Т. кип. 112–113.5 °С (1 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4655. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.17 (1H, д. д.,  $^3J = 7.5$ ,  $^3J = 7.5$ , CHO); 4.15 (2H, к,  $^3J = 6.9$ ,  $CH_2O$ ); 3.25 и 2.95 (по 1H, д. д.,  $^2J = 13.5$ ,  $^3J = 7.5$ ,  $CH_2$  в гетероцикле); 2.15 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.1 (3H, с,  $CH_3$ ); 1.17 (3H, т,  $^3J = 6.87$ ,  $CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 194.8; 169.2; 167.3; 102.3; 78.6; 61.9; 34.9; 30.1; 27.3; 14.8. Найдено, %: С 60.90; Н 6.64.  $C_{10}H_{14}O_4$ . Вычислено, %: С 60.59; Н 7.2.

**1-Ацетил-1,2-ди(этоксикарбонил)циклопропан (7).** Из смеси 6.5 г (0.05 моль) ацетоуксусного эфира, 13 г (0.05 моль) этилового эфира 2,3-дибромпропионовой кислоты, 22 г (0.16 моль)  $K_2CO_3$  в 25 мл ДМСО получают 6 г (52.6%) соединения **7**. Т. кип. 122–122.5 °С (1 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4600. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.16 (2H, к,  $^3J = 6.8$ ,  $CH_2O$ ); 4.1 (2H, к,  $^3J = 6.8$ ,  $CH_2O$ ); 2.57 (1H, д. д.,  $^3J = 7.4$ ,  $^3J = 7.4$ , CH); 2.21 (3H, с,  $CH_3$ ); 1.78 и 1.65 (по 1H, м,  $CH_2$  в цикле); 1.22 (3H, т,  $^3J = 6.8$ ,  $CH_3$ ); 1.18 (3H, т,  $^3J = 6.8$ ,  $CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 201.3; 168.1; 165.2; 62.4; 59.8; 42.7 (четвертичный углерод); 28.3; 20.1; 18.7; 14.1; 13.9. Найдено, %: С 57.65; Н 7.36.  $C_{11}H_{16}O_5$ . Вычислено, %: С 57.89; Н 7.07.

**1,1-Диацетил-2-этоксикарбонилциклопропан (8)** получают из смеси 5 г (0.05 моль) ацетилацетона, 13 г (0.05 моль) этилового эфира 2,3-дибромпропионовой кислоты, 22 г (0.16 моль)  $K_2CO_3$  в 25 мл ДМСО с выходом 4.5 г (45.5%). Т. кип. 120–121 °С (1 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4635. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.05 (2H, к,  $^3J = 6.8$ ,  $CH_2O$ ); 2.61 (1H, м, CH); 2.17 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.15 (3H, с,  $CH_3$ ); 1.82 и 1.73 (по 1H, м,  $CH_2$  в цикле); 1.2 (3H, т,  $^3J = 6.8$ ,  $CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 203.5; 203.4; 170.1; 61.8; 49.9; 30.2; 30.1; 27.8; 19.2; 14.9. Найдено, %: С 60.27; Н 7.33.  $C_{10}H_{14}O_4$ . Вычислено, %: С 60.59; Н 7.2.

**2-Винил-6,6-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидробензо[*b*]фуран-4-он (9).** Из смеси 14 г (0.1 моль) димедона, 21.3 г (0.1 моль) 1,4-дибром-2-бутена, 27.6 г (0.2 моль)  $K_2CO_3$  в 150 мл ДМСО получают 10 г (52%) соединения **9**. Т. кип. 115–115.5 °С (1 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.5000. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.85 (1H, м, CH=); 5.26 и 5.15 (по 2H, д,  $^3J_{цис} = 10.1$ ,  $^3J_{транс} = 16.9$ ,  $CH_2=$ ); 5.21 (1H, м, CHO); 2.93 и 2.50 (по 1H, д,  $^2J = 14.7$ ,  $^3J = 9.5$ ,  $CH_2$  в гетероцикле); 2.22 и 2.13 (по 2H, с,  $CH_2$  в димедон. кольце); 1.13 (6H, с,  $2CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 194.9; 177.1; 137.6; 117.8; 106.3; 86.3; 52.1; 43.3; 38.2; 32.7; 27.4. Найдено, %: С 74.73; Н 8.39.  $C_{12}H_{16}O_2$ . Вычислено, %: С 74.97; Н 8.39.

**4-Ацетил-2-винил-5-метил-2,3-дигидрофуран (10).** Из смеси 10 г (0.1 моль) ацетилацетона, 21.3 г (0.1 моль) 1,4-дибром-2-бутена, 42 г (0.3 моль)  $K_2CO_3$  в 70 мл ДМСО получают 12 г (79%) соединения **10**. Т. кип. 80–80.5 °С (1 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4970. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.0 (1H, м, CH=); 5.39 и 5.29 (по 2H, д,  $^3J_{цис} = 10.36$ ,  $^3J_{транс} = 16.82$ ,  $CH_2=$ ); 5.1 (1H, м, OCH); 3.20 и 2.79 (по 1H, д. д.,  $^2J = 16.6$ ,  $^3J = 8.9$ ,  $CH_2$  в гетероцикле); 2.30 и 2.19 (по 3H, с,  $CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 192.8; 166.8; 137.9; 117.5; 111.2; 83.1; 36.9; 28.4; 14.99. Найдено, %: С 70.83; Н 8.16.  $C_9H_{12}O_2$ . Вычислено, %: С 71.03; Н 7.95.

**3,5-Диметил-4-(2-гидроксибут-3-енил)изоксазол (11).** К 40 мл 10% раствора  $AsONa$  добавляют 1.56 г (0.010 моль) соединения **10** и 0.69 г (0.010 ммоль) солянокислого гидросиламина, перемешивают в течение 5 ч при 50 °С. Реакционную смесь охлаждают и экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки промывают водой и высушивают безводным  $MgSO_4$ . После отгонки эфира, остаток перегоняют в вакууме. Получают 0.86 г (52%) соединения **11**. Т. кип. 132–134 °С (0.1 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4940. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.82 (1H, м, CH=); 5.20 и 5.08 (2H, д. д.,  $^3J_{цис} = 10.2$ ,  $^3J_{транс} = 16.9$ ;  $CH_2=$ ); 4.30 (1H, с, OH); 4.14 (1H, к,  $^3J = 7.8$ , OCH); 2.48 (2H, д,  $^3J = 9.5$ ,  $CH_2$ ); 2.33 и 2.15 (по 3H, с,  $CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 166.3; 159.6; 140.7; 114.8; 110.1; 73.4; 31.4; 12.3; 11.2.

Найдено, %: С 64.87; Н 7.62; N 87.56.  $C_9H_{13}NO_2$ . Вычислено, %: С 64.65; Н 7.84; N 8.38.

**4-(2-Ацетоксибут-3-енил)-3,5-диметилизоксазол (12).** К раствору 2 г (0.012 моль) соединения **11** в 10 мл  $CCl_4$  прибавляют 1 г (0.0127 моль) ацетилхлорида, осторожно взбалтывают на водяной бане (80 °С) и оставляют до утра. После отгонки  $CCl_4$ , остаток перегоняют в вакууме. Получают 1.8 г (71.4%) соединения **12**. Т. кип. 165–166.5 °С (1 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4791. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.85 (1H, м, СН=); 5.2 (2H, д, д,  $^3J_{cis} = 10.3$ ,  $^3J_{trans} = 16.7$ ,  $CH_2=$ ); 5.13 (1H, м, СНО); 2.63 (2H, д,  $^3J = 9.2$ ,  $CH_2$ ); 2.29 и 2.15 (по 3H, с,  $CH_3$ ); 2.00 (3H, с,  $CH_3C=O$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 169.8; 167.6; 159.8; 138.4; 117.7; 109.8; 74.3; 26.9; 21.4; 10.2; 10.1. Найдено, %: С 63.48; Н 7.04; N 6.46.  $C_{11}H_{15}NO_3$ . Вычислено, %: С 60.3; Н 6.84; N 6.39.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. Nair, J. Mathew, J. Prabhakaran, *Chem. Soc. Rev.*, **26**, 127 (1997).
2. X. L. Hou, H. Y. Cheung Hon, T. Y. Kwan, T. H. Lo, S. Y. Tong, H. N. Wong, *Tetrahedron*, **54**, 1955 (1998).
3. T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2849 (1999).
4. A. V. Kelin, M. Andrew, *Curr. Org. Chem.*, **7**, 1855 (2003).
5. C. Cativiela, J. L. Serrano, M. M. Zurlano, *J. Org. Chem.*, **60**, 3074 (1995).
6. J. A. Giller, N. Martin, M. Qninteiro, C. Seoane, J. Soto, *Org. Prep. Proc. Int.*, **18**, 227 (1986).
7. A. L. Baumstark, M. Dotrong, P. C. Vasquez, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1963 (1987).
8. T. Shono, S. Kashimura, M. Savamura, T. Socjima, *J. Org. Chem.*, **53**, 907 (1988).
9. Н. Д. Садыхова, Н. С. Садыхов, Р. А. Гасымов, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **49**, 80 (2006).
10. А. М. Магеррамов, Н. Д. Садыхова, И. Г. Мамедов, М. А. Аллахвердиев, *Процессы нефтехимии и нефтепереработки*, **28**, 26 (2007).
11. В. Л. Гейн, Н. В. Носова, К. Д. Потемкин, З. Г. Алиев, А. П. Кривенько, *ЖОрХ*, **41**, 1039 (2005).
12. А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик, *Основы органической химии лекарственных веществ*, Мир, Москва, 2003.
13. В. В. Липсон, С. М. Десенко, С. В. Шишкина, М. Г. Широбокова, О. В. Шишкин, В. Д. Орлов, *ХГС*, 1194 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1041 (2003)].

Бакинский государственный университет,  
Баку AZ-1148, Азербайджанская Республика  
e-mail: mirze\_a@mail.ru

Поступило 06.02.2007  
После доработки 25.06.2008