

М. Ю. Арсеньева, В. Г. Арсеньев

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НОВОЙ ТРИЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ  
2Н,7Н-ФУРО[3',4':6,7]ЦИКЛОГЕПТА[1,2-*b*]ПИРАНА

8-Гидрокси-1,3-диметил-4Н-циклогепта[с]фуранон-4 при взаимодействии с этоксиметиленовыми производными малонитрила или этилцианоацетата в присутствии КОН, вместо ожидавшихся производных  $\alpha$ -пирона, образует нециклические циановинильные производные в виде калиевых солей. Последние гладко циклизуются в искомые  $\alpha$ -пироны при кипячении с кислотой. По той же схеме, одnoreакторно, с 2-арил-4-этоксиметилен-4Н-1,3-оксазолонами-5 получены соответствующие 3-бензамидо-2Н-пираноны-2.

**Ключевые слова:** гидрокситропон, енол, 2Н-пиранон-2,  $\alpha$ -пирон, трополон, тропон, этоксиметиленмалонитрил, 4-этоксиметилен-4Н-1,3-оксазолон-5, присоединение по Михаэлю.

Гидрокситропоны – представители важного и интересного класса небензойдных ароматических соединений – являются активными нуклеофилами, по свойствам во многом похожими на фенолы [1].

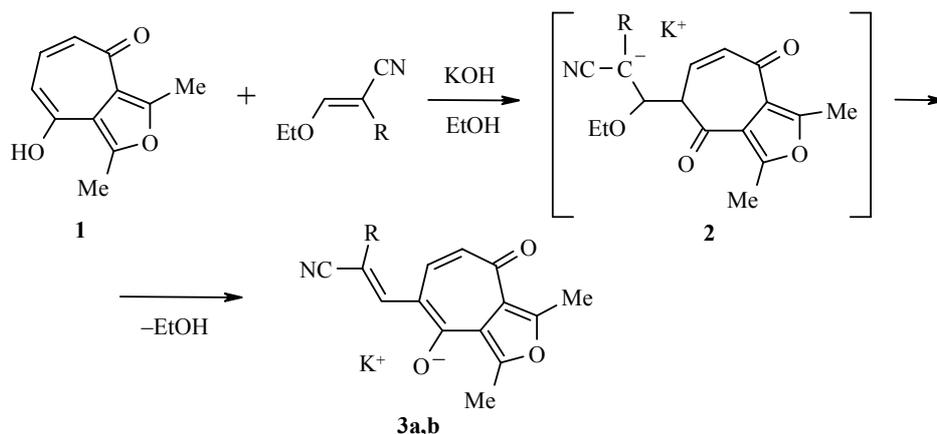
Нами исследуется ставший лишь недавно доступным 8-гидрокси-1,3-диметил-4Н-циклогепта[с]фуранон-4 (**1**), который можно рассматривать как конденсированный аналог 4-гидрокситропона ( $\gamma$ -трополона). Наибольший интерес для нас представляют его реакции с С-электрофилами, причем прежде всего те, которые сопровождаются аннелированием гетероцикла к имеющейся системе циклогепта[с]фурана. Подобные реакции не были исследованы как для ближайших родственников **1** – 4-гидрокситропона и 9-гидроксибензоциклогептенона-5, так и практически не известны для наиболее изученного гидрокситропона – трополона.

В предыдущем исследовании нами было показано, что гидрокситропон **1** проявляет свойства типичного енола в реакциях с илиденмалонитрилами, образуя производные новой конденсированной системы 4Н,7Н-фуоро[3',4':6,7]циклогепта[1,2-*b*]пирана [2].

Целью данной работы является изучение реакций гидрокситропона **1** с некоторыми электрофильными алкенами, содержащими в  $\beta$ -положении двойной связи хорошо уходящую группу, например с этоксиметиленмалонитрилом и его аналогами. Подобные реакции других енолов обычно приводят к образованию производных 2Н-пиранона-2 ( $\alpha$ -пирона) [3–5]. В данном случае ожидалось образование конденсированных  $\alpha$ -пиронов – производных новой системы 2Н,7Н-фуоро[3',4':6,7]циклогепта[1,2-*b*]пирана. Эти продукты могут обладать полезной физиологической активностью – такую активность (антибактериальную, противоопухолевую и др.) показывают как разнообразные природные и синтетические

конденсированные  $\alpha$ -пироны [6–9], так и многие природные и синтетические гетероаннелированные тропоны [10].

Было обнаружено, что гидрокситропон **1** действительно легко взаимодействует с этоксиметиленмалонитрилом или этоксиметиленциануксусным эфиром, однако при этом образуются не ожидавшиеся 2H-пираноны-2, а нециклические винильные производные **3a,b** в виде калиевых солей. Реакция протекает при кратковременном кипячении исходных веществ с эквимолярным количеством гидроксида калия в этаноле и характеризуется выходами 45–60%. Очевидно, что электрофильный алкен атакует положение 7 исходного гидрокситропона, после чего аддукт михаэлевского типа **2** элиминирует молекулу этанола, образуя сопряженный продукт в виде соли.



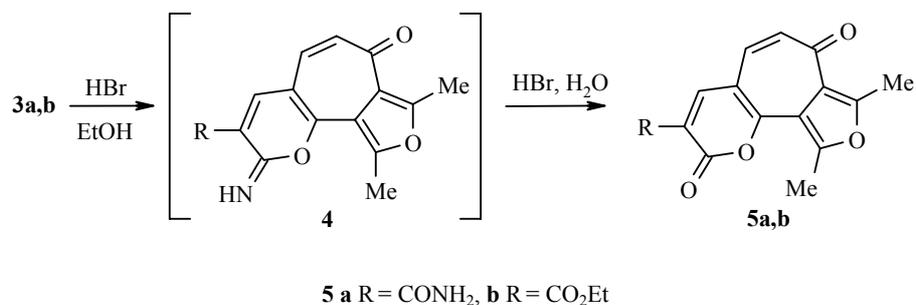
**3 a** R = CN, **b** R = CO<sub>2</sub>Et

Соединения **3a,b** не подвергаются циклизации в ожидавшийся пирон или его имин даже при нагревании в ДМСО при 190 °С. Высокая устойчивость соединений **3a,b** объясняется, по-видимому, высокой степенью делокализации отрицательного заряда и пониженной в связи с этим электрофильностью нитрильных групп циановинильного заместителя.

Соединения **3a,b** представляют собой коричневые кристаллические вещества, нерастворимые в хлороформе, хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО, растворимые в воде.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a,b** содержат сигналы метильных групп фуранового кольца в виде двух трехпротонных синглетов в области 2.60 м. д., два дублетных однопротонных сигнала метиновых протонов семичленного цикла при 5.50–5.60 и 7.60–7.90 м. д., синглетный сигнал протона винильного заместителя при 7.90 (**3a**) и 8.60 м. д. (**3b**). В ИК спектре соединения **3a** наиболее заметны частично слившиеся узкие полосы при 2200 и 2186 см<sup>-1</sup>, соответствующие колебаниям нитрильных групп. Широкая интенсивная мультиплетная полоса при 1600–1526 см<sup>-1</sup>, по-видимому, соответствует колебаниям связей С=О и С=C ионизированного оксодиенольного фрагмента семичленного цикла. Снижение частоты колебаний карбонильной группы вызвано высокой степенью сопряжения и делокализации отрицательного заряда в этом фрагменте [11].

Циклизацию соединений **3a,b** все же удалось осуществить в кислотно-катализируемых условиях при кипячении с избытком 46% HBr в спирте. В результате были получены пироны **5a,b**. В циклизации участвует нитрильная группа, а промежуточный пиронимин **4** подвергается гидролизу до пирона **5**. В случае соединения **3a** реакция сопровождается гидролизом второй группы CN до амидной. Похожее кислотнокатализируемое превращение описано ранее [12].



Синтез пиროнов **5a,b** может быть осуществлен одnoreакторно из гидрокситропона **1** без выделения соединений **3a,b**.

Соединения **5a,b** представляют собой желтые кристаллические вещества; **5a** растворимо в ДМФА, **5b** хорошо растворимо в хлороформе.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

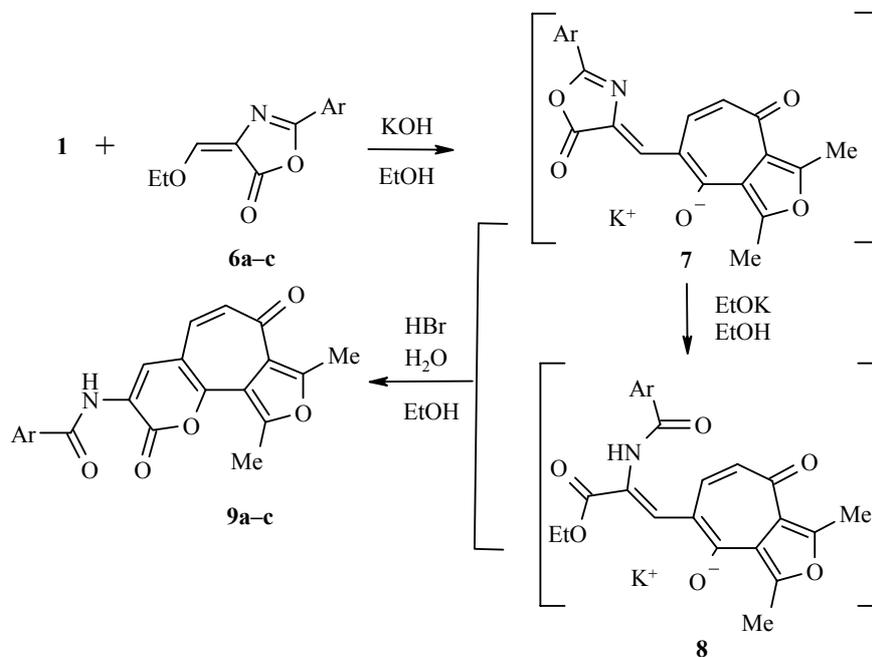
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>3a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> KN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>59.07</u>	<u>3.07</u>	<u>8.97</u>	>300 (разл.)	60
		59.20	2.98	9.20		
<b>3b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> KNO <sub>5</sub>	<u>57.95</u>	<u>4.27</u>	<u>3.70</u>	>300 (разл.)	45
		58.11	4.02	3.99		
<b>5a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub>	<u>63.23</u>	<u>3.77</u>	<u>4.71</u>	>300 (разл.)	64
		63.16	3.89	4.91		
<b>5b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	<u>65.01</u>	<u>4.27</u>	–	190–200	85
		64.97	4.49			
<b>9a</b>	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	<u>69.77</u>	<u>4.33</u>	<u>3.52</u>	229–230	55
		69.80	4.18	3.88		
<b>9b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>5</sub>	<u>63.82</u>	<u>3.61</u>	<u>3.21</u>	220–221	51
		63.73	3.57	3.54		
<b>9c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> FNO <sub>5</sub>	<u>66.57</u>	<u>3.91</u>	<u>3.31</u>	231–232	45
		66.49	3.72	3.69		

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5a,b** содержат синглеты метильных групп фуранового кольца в области 2.70–2.90, дублеты метиновых протонов семичленного цикла при 6.30–7.30, синглет пиранового протона в области 8.20–8.50 м. д. В спектре **5a** также присутствует уширенный двухпротонный синглет амидной группы при 7.85 м. д., а в спектре **5b** – триплет (1.40 м. д.) и квартет (4.40 м. д.) протонов этильной группы.

В ИК спектре пирана **5b** имеются полосы поглощения лактонного карбонила пиранового кольца ( $1766\text{ см}^{-1}$ ) [13], карбонила сложноэфирной группы ( $1700\text{ см}^{-1}$ ), сопряженного карбонила семичленного кольца ( $1633\text{ см}^{-1}$ ), системы сопряженных связей  $\text{C}=\text{C}$  при  $1586\text{ см}^{-1}$ .

С целью синтеза 3-бензамидо-2Н-пиранонов-2 во взаимодействие с гидрокситропоном **1** ввели 2-арил-4-этоксиметил-4Н-1,3-оксазолон-5 **6a–c**. Реакцию проводили под действием  $\text{KOH}$  в спирте аналогично предыдущим. Образующуюся калиевую соль винильного производного **7** или **8** без выделения подвергали циклизации при действии 46%  $\text{HBr}$  в спирте. В результате одореакторного синтеза получены искомые 3-бензамидо-2Н-пираноны-2 **9a–c**.

Соединения **9a–c** представляют собой желто-зеленоватые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, хлороформе, ацетонитриле.



**6–9 a**  $\text{Ar} = \text{Ph}$ , **b**  $\text{Ar} = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , **c**  $\text{Ar} = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  пиранонов **9a–c** содержат трехпротонные синглеты метильных групп фуранового кольца при 2.86 и 2.93 м. д., однопротонные дублеты метиновых протонов семичленного цикла при 6.40–6.82, сигналы протонов арильных групп в области 7.20–7.90, синглет пиранового протона в области 8.60 м. д. и уширенный синглет протона  $\text{N–H}$  в области от 8.55 до 8.77 м. д.

ИК спектр соединения **9a** содержит полосы поглощения, соответствующие колебаниям связи N–H при 3446 см<sup>-1</sup>, полосу поглощения лактонного карбонила пиринового цикла (1713), амидного карбонила (1666), карбонила семичленного цикла (1633), системы связей C=C (1606), фрагмента C–O (1240 см<sup>-1</sup>).

Таким образом, 8-гидрокси-1,3-диметил-4Н-циклогепта[с]фуранон-4 в присутствии КОН проявляет высокую нуклеофильную реакционную способность при взаимодействии с электрофильными алкенами – этоксиметиленовыми производными малононитрила, этилцианоацетата или 2-арилоксазолонов-5. В случае первых двух реагентов удается выделить чистые циановинильные производные в виде калиевых солей. Последние гладко циклизируются в искомые производные новой конденсированной системы 2Н,7Н-фуоро[3',4':6,7]циклогепта[1,2-*b*]пирана в условиях кислотного катализа. Из гидрокситропона **1** и 2-арил-4-этокси-метил-4Н-1,3-оксазолонов-5 одnoreакторно в две стадии сначала при щелочном катализе, а затем при кислотном получены соответствующие 3-бензамидо-2Н-пираноны-2.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м. д. ( <i>J</i> , Гц)*
<b>3a</b>	2200, 2186, 1600, 1573, 1526	2.56 (3H, c); 2.62 (3H, c); 5.56 (1H, д, <i>J</i> = 13); 7.64 (1H, д, <i>J</i> = 13); 7.87 (1H, c)
<b>3b</b>	2180, 1666, 1600, 1580, 1526, 1206	1.20 (3H, т, <i>J</i> = 8); 2.57 (3H, c); 2.60 (3H, c); 4.14 (2H, кв, <i>J</i> = 8); 4.20 (1H, c); 5.49 (1H, д, <i>J</i> = 13); 7.88 (1H, д, <i>J</i> = 13); 8.62 (1H, c)
<b>5a</b>	3446, 3326, 1733, 1680, 1633, 1613, 1586, 1540, 1213	2.64 (3H, c); 2.78 (3H, c); 6.17 (1H, д, <i>J</i> = 13); 7.22 (1H, д, <i>J</i> = 13); 7.86 (2H, уш. c); 8.54 (1H, c)
<b>5b</b>	1766, 1700, 1633, 1613, 1586, 1540, 1226	1.37 (3H, т, <i>J</i> = 8); 2.71 (3H, c); 2.88 (3H, c); 4.37 (2H, кв, <i>J</i> = 8); 6.29 (1H, д, <i>J</i> = 13); 6.77 (1H, д, <i>J</i> = 13); 8.22 (1H, c)
<b>9a</b>	3446, 1713, 1666, 1633, 1606, 1206	2.75 (3H, c); 2.85 (3H, c); 6.38 (1H, д, <i>J</i> = 13); 6.84 (1H, д, <i>J</i> = 13); 7.50–7.65 (3H, м); 7.91 (2H, д, <i>J</i> = 8); 8.62 (2H, уш. c)
<b>9b</b>	3345, 1726, 1673, 1640, 1626, 1540, 1226	2.76 (3H, c); 2.84 (3H, c); 6.39 (1H, д, <i>J</i> = 13); 6.85 (1H, д, <i>J</i> = 13); 7.36–7.54 (3H, м); 7.80 (1H, д, <i>J</i> = 8); 8.62 (1H, c); 8.78 (1H, уш. c)
<b>9c</b>	3393, 1713, 1666, 1640, 1620, 1540, 1233	2.77 (3H, c); 2.86 (3H, c); 6.39 (1H, д, <i>J</i> = 13); 6.82 (1H, д, <i>J</i> = 13); 7.22 (2H, д, д, <i>J</i> = 9); 7.92 (2H, д, д, <i>J</i> = 9, <i>J</i> = 4)

\* Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a, b**, **5a** снимали в ДМСО-d<sub>6</sub>, соединений **5b**, **9a–c** – в CDCl<sub>3</sub>.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры образцов полученных соединений регистрировались на спектрометре Specord IR-71 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометрах Bruker DPX-250 (250 МГц) и Varian VXR-300 (300 МГц) в дейтерированных растворителях в  $\text{CDCl}_3$ . Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Varian VXR-300 Unity (75 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ . Везде внутренний стандарт ТМС.

8-Гидрокси-1,3-диметил-4Н-циклогепта[с]фуранон-4 получали по разработанной ранее методике [14]. Этоксиметиленмалононитрил, этоксиметиленциануксусный эфир и этоксиметиленоксазолон-5 получали взаимодействием соответствующего метиленактивного соединения с триэтилортоформиатом и уксусным ангидридом по известным методикам.

**Калиевая соль [(8-гидрокси-1,3-диметил-4-оксо-4Н-циклогепта[с]фуран-7-ил)метилен]малононитрила (3а).** К суспензии 0.48 г (2.5 ммоль) 8-гидрокси-тропона **1** и 0.31 г (2.5 ммоль) этоксиметиленмалононитрила в 5 мл этанола прибавляют раствор 0.14 г КОН в 5 мл этанола, кипятят 5 мин с перемешиванием. Осадок продукта начинает выделяться через 1–2 мин. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. Продукт отфильтровывают, промывают этанолом. При этом получают чистый продукт. При попытках перекристаллизации чистота продукта падает.

**Калиевая соль этил-2-циано-3-(8-гидрокси-1,3-диметил-4-оксо-4Н-циклогепта[с]фуран-7-ил)акрилата (3b).** Получают аналогично соединению **3а** из 0.48 г (2.5 ммоль) 8-гидрокси-тропона **1** и 0.42 г (2.5 ммоль) этоксиметиленциануксусного эфира. Также чиста без перекристаллизации.

**8,10-Диметил-2,7-диоксо-2Н,7Н-фуоро[3',4':6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиран-3-карбоксамид (5а).** К суспензии 0.76 г (2.5 ммоль) соединения **3а** в 10 мл этанола прибавляют 1 мл 46% НВг. Раствор кипятят 5 мин, после чего порциями добавляют 50 мл воды. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. Продукт отфильтровывают, промывают водой, высушивают и очищают перекристаллизацией из  $\text{MeNO}_2$ . Зеленоватые кристаллы.

**Этил-8,10-диметил-2,7-диоксо-2Н,7Н-фуоро[3',4':6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиран-3-карбоксилат (5b)** получают аналогично соединению **5а** из 0.88 г (2.5 ммоль) соединения **3b** и 1 мл 46% НВг в 10 мл этанола. Желто-зеленые кристаллы (из  $\text{MeCN}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.1, 14.6, 16.6, 61.8, 110.5, 112.1, 112.9, 119.0, 130.3, 134.2, 153.7, 154.8, 157.5, 159.1, 161.9, 162.6, 183.7.

**8,10-Диметил-2,7-диоксо-2Н,7Н-фуоро[3',4':6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиран-3-карбоксамид (5а)** (однореакторная методика). К суспензии 0.48 г (2.5 ммоль) 8-гидрокси-тропона **1** и 0.31 г (2.5 ммоль) этоксиметиленмалононитрила в 5 мл этанола прибавляют раствор 0.14 г КОН в 5 мл этанола, кипятят 5 мин с перемешиванием. Затем прибавляют 1 мл 46% НВг. Раствор кипятят 5 мин, после чего порциями добавляют 50 мл воды. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. Продукт отфильтровывают, промывают водой, высушивают и очищают перекристаллизацией из  $\text{MeNO}_2$ . Выход продукта в результате однореакторного синтеза 41%.

**Этил-8,10-диметил-2,7-диоксо-2Н,7Н-фуоро[3',4':6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиран-3-карбоксилат (5b)** получают однореакторно аналогично соединению **5а**. Осадок перекристаллизовывают из  $\text{MeCN}$ . Выход конечного продукта 60%.

**N-(8,10-Диметил-2,7-диоксо-2Н,7Н-фуоро[3',4':6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиран-3-ил)бензамид (9а)** получают однореакторно аналогично соединению **5а** из 0.48 г (2.5 ммоль) 8-гидрокси-тропона **1** и 0.54 г (2.5 ммоль) 2-фенил-4-этоксиметилен-4Н-1,3-оксазолон-5 (**6а**). Желто-зеленые кристаллы (из  $\text{MeCN}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.1, 16.6, 112.1, 112.5, 119.6, 122.9, 127.5 (2С), 128.9, 129.4 (2С), 131.5, 133.0, 133.7, 135.7, 151.9, 153.6, 157.6, 158.9, 166.4, 184.5.

**8,10-Диметил-2,7-диоксо-3-(2-хлорфенилкарбоксамидо)-2Н,7Н-фуоро-[3',4': 6,7]циклогепта[б]пиран (9b)** получают аналогично соединению **9a** из 0.48 г (2.5 ммоль) соединения **1** и 0.99 г (2.5 ммоль) 2-(2-хлорфенил)-4-этоксиметилен-4Н-1,3-оксазолон-5 (**6b**). Желто-зеленые кристаллы (из MeCN).

**8,10-Диметил-2,7-диоксо-3-(4-фторфенилкарбоксамидо)-2Н,7Н-фуоро-[3',4':6,7]циклогепта[б]пиран (9c)** получают аналогично соединению **9a** из 0.48 г (2.5 ммоль) тропона **1** и 0.95 г (2.5 ммоль) 2-(4-фторфенил)-4-этоксиметилен-4Н-1,3-оксазолон-5 (**6c**). Желто-зеленые кристаллы (из MeCN–H<sub>2</sub>O, 2:1).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Nozoe, in *Non-Benzenoid Aromatic Compounds*, D. Ginsburg (Ed.), Wiley (Interscience), New York, London, 1959.
2. М. Ю. Арсеньева, В. Г. Арсеньев, *XTC*, 188 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 136 (2008)].
3. L. Selic, B. Stanovnik, *Tetrahedron*, **57**, 3159 (2001).
4. R. Toplak, J. Svete, B. Stanovnik, S. Golik-Grdadolnik, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 225 (1999).
5. M. L. Gelmi, D. Pocar, *Synthesis*, 453 (1992).
6. G. P. McGlacken, J. S. Fairlamb, *Nat. Prod. Rep.*, **22**, 369 (2005).
7. A. M. A. G. Oliveira, M. M. M. Raposo, A. M. F. Oliveira-Campos, A. E. H. Machado, P. Puapairoj, M. Pedro, M. S. J. Nascimento, C. Portela, C. Afonso, M. Pinto, *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 367 (2006).
8. F. M. A. El-Taweel, D. A. Ibrahim, M. A. Hanna, *Boll. Chim. Farm.*, **140**, 287 (2001).
9. A. Bargagna, M. Longobardi, E. Mariani, P. Schenone, M. L. Cenicola, C. Losasso, M. Carnevale, E. Marmo, *Farmaco*, **46**, 461 (1991).
10. G. Fischer, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Acad. Press, Inc., New York, 1996, vol. 66, p. 285.
11. R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7th ed., John Wiley & Sons, Inc., 2005, p. 94.
12. J. A. VanAllan, G. A. Reynolds, C. C. Petropoulos, D. P. Maier, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 495 (1970).
13. D. Leaver, J. D. R. Vass, *J. Chem. Soc.*, 1629 (1965).
14. Е. П. Олехнович, С. Л. Боршкo, Г. С. Бородкин, И. В. Коробка, В. И. Минкин, Л. П. Олехнович, *ЖОрХ*, **33**, 267 (1997).

ФГОУ ВПО "Южный федеральный университет",  
Ростов-на-Дону 344006, Россия  
e-mail: arsenev.vg@gmail.com

Получено 14.06.2007