

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[*c*]фуранон-4 при взаимодействии с этоксиметиленовыми производными малонитрила или этилцианоацетата в присутствии КОН, вместо ожидавшихся производных α -пирона, образует нециклические циановинильные производные в виде калиевых солей. Последние гладко циклизуются в искомые α -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, α -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].

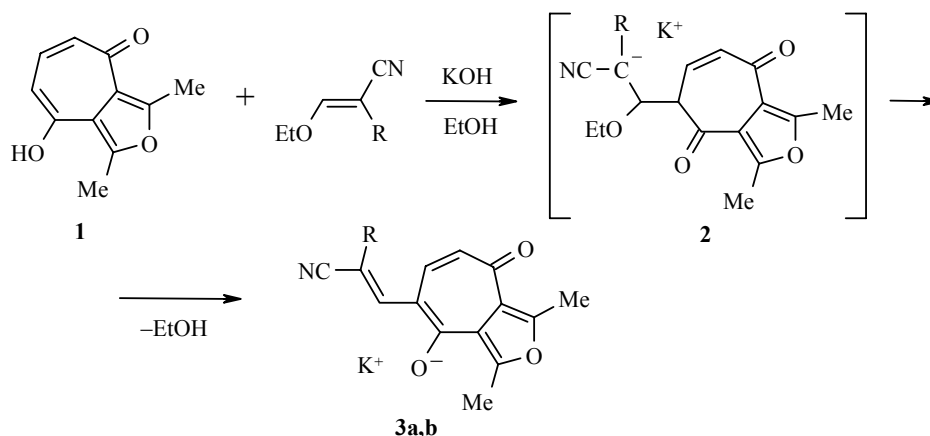
Нами исследуется ставший лишь недавно доступным 8-гидрокси-1,3-диметил-4Н-циклогепта[*c*]фуранон-4 (**1**), который можно рассматривать как конденсированный аналог 4-гидрокситропона (γ -трополона). Наибольший интерес для нас представляют его реакции с С-электрофилами, причем прежде всего те, которые сопровождаются аннелированием гетероцикла к имеющейся системе циклогепта[*c*]фурана. Подобные реакции не были исследованы как для ближайших родственников **1** – 4-гидрокситропона и 9-гидроксибензоциклогептенон-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 β -положении двойной связи хорошо уходящую группу, например с этоксиметиленмалонитрилом и его аналогами. Подобные реакции других енолов обычно приводят к образованию производных 2Н-пиранона-2 (α -пирона) [3–5]. В данном случае ожидалось образование конденсированных α -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 α -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.



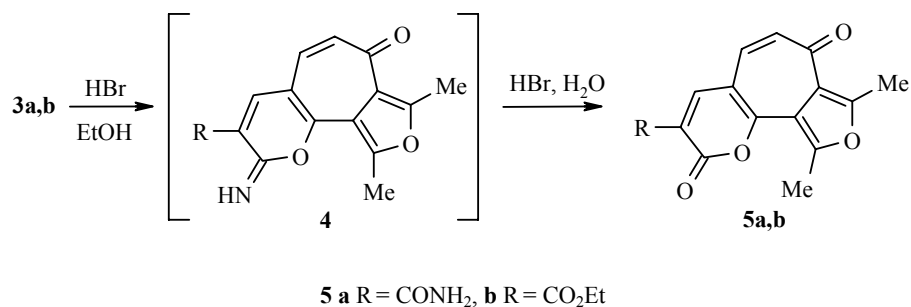
3 a R = CN, **b** R = CO₂Et

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 ¹H 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⁻¹, соответствующие колебаниям нитрильных групп. Широкая интенсивная мультиплетная полоса при 1600–1526 см⁻¹, 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 кислотнокатализируемых 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

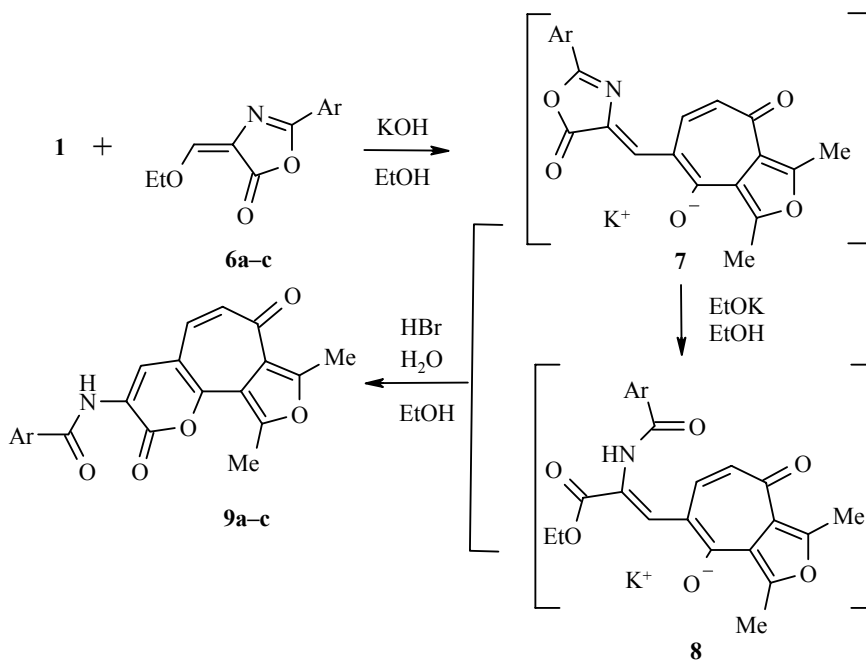
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
3a	C ₁₅ H ₉ KN ₂ O ₃	<u>59.07</u>	<u>3.07</u>	<u>8.97</u>	>300 (разл.)	60
		59.20	2.98	9.20		
3b	C ₁₇ H ₁₄ KNO ₅	<u>57.95</u>	<u>4.27</u>	<u>3.70</u>	>300 (разл.)	45
		58.11	4.02	3.99		
5a	C ₁₅ H ₁₁ NO ₅	<u>63.23</u>	<u>3.77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

Спектры ЯМР ^1H 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 см^{-1}) [13], карбонила сложноэфирной группы (1700 см^{-1}), сопряженного карбонила семичленного кольца (1633 см^{-1}), системы сопряженных связей $\text{C}=\text{C}$ при 1586 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 KOH в спирте аналогично предыдущим. Образующуюся калиевую соль винильного производного **7** или **8** без выделения подвергали циклизации при действии 46% 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 Ar = Ph, **b** Ar = 2- ClC_6H_4 , **c** Ar = 4- FC_6H_4

Спектры ЯМР ^1H 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 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⁻¹, полосу поглощения лактонного карбонила пиринового цикла (1713), амидного карбонила (1666), карбонила семичленного цикла (1633), системы связей C=C (1606), фрагмента C–O (1240 см⁻¹).

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, ν , см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, δ , м. д. (<i>J</i> , Гц)*
3a	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)
3b	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)
5a	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)
5b	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)
9a	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)
9b	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)
9c	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 ¹H соединений **3a, b**, **5a** снимали в ДМСО-d₆, соединений **5b**, **9a–c** – в CDCl₃.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры образцов полученных соединений регистрировались на спектрометре Specord IR-71 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометрах Bruker DPX-250 (250 МГц) и Varian VXR-300 (300 МГц) в дейтерированных растворителях в CDCl_3 . Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре Varian VXR-300 Unity (75 МГц) в 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 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 MeCN). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , 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 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 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 MeCN). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , 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]циклопента[Ь]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]циклопента[Ь]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–H₂O, 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