

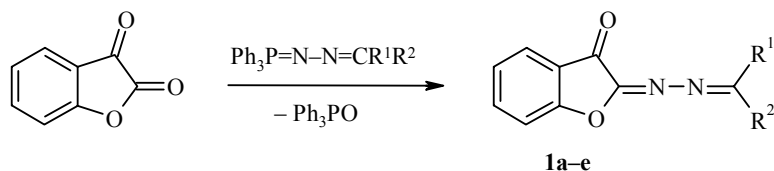
Н. А. Пулина, В. В. Залесов

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕТИЛЕНГИДРАЗОНО-2,3-ДИГИДРО-3-БЕНЗО[*b*]ФУРАНОНОВ

Взаимодействие 2,3-дигидро-2,3-бензо[*b*]фурандиона с трифенилфосфазинами диазосоединений приводит к замещенным 2-метиленгидразоно-2,3-дигидро-3-бензо[*b*]фуранонам, которые гидролизуются в кислой среде до замещенных метиленгидразидов *o*-гидроксибензилглиоксалевого кислоты, реагируют с аминами с образованием, соответственно, продуктов присоединения по активированной связи $\text{C}=\text{N}$ боковой цепи или 2-гидразоно-2,3-дигидро-3-бензо[*b*]фуранона.

Ключевые слова: замещенные 2-метиленгидразоно-2,3-дигидро-3-бензо[*b*]фураноны, аминолит, гидролиз.

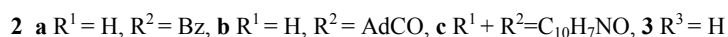
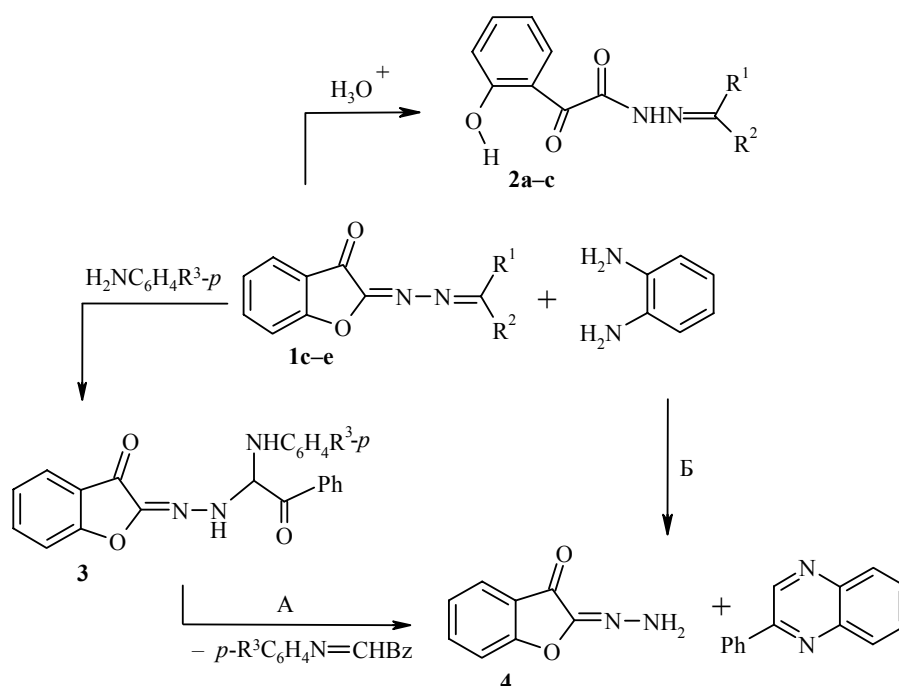
Ранее нами было показано, что 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы взаимодействуют с трифенилфосфоранилиденгидразонами (далее – трифенилфосфазинами), синтезированными на основе диазосоединений различного строения, образуя замещенные 2-метиленгидразоно-2,3-дигидро-3-фураноны [1]. Реакция протекает региоселективно по лактонной карбонильной группе [2], однако, данное направление является примером аномального протекания реакции Штаудингера при наличии в гетероцикле кетонного карбонила, что не характерно для трифенилфосфазин [3]. Границы протекания этой реакции могут быть расширены за счет бензо[*b*]аналога изученных гетероциклов – 2,3-дигидро-2,3-бензо[*b*]фурандиона. Мы установили, что трифенилфосфазины, полученные на основе дифенилдиазометана, флуоренилдиазометана, бензоилдиазометана, адамантаноилдиазометана, и (1-метил-2-оксо-3-индолинилиден)трифенилфосфазин взаимодействуют с 2,3-дигидро-2,3-бензо[*b*]фурандионом в инертном растворителе при комнатной температуре с образованием замещенных 2-метиленгидразоно-2,3-дигидро-3-бензо[*b*]фуранонов **1a–e** (табл. 1) и трифенилфосфиноксида.



1a $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$, **b** $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{C}_{13}\text{H}_8$ (флуоренил), **c** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Bz}$, **d** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{AdCO}$, **e** $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}$ (1-метил-2-оксо-3-индолинилиден)

Известно, что 2,3-дигидро-2,3-бензо[*b*]фурандион весьма легко децик-

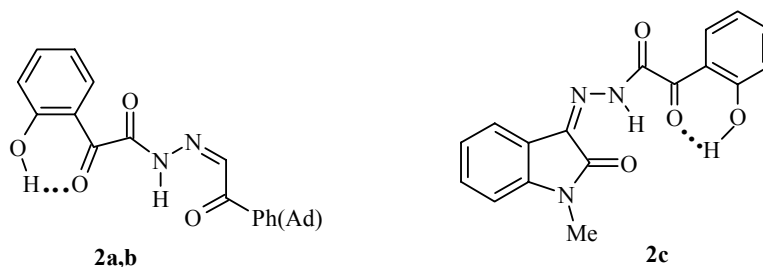
лизуется с образованием *o*-гидроксифенилглиоксалевой кислоты [6]. Замещение атома кислорода лактонного карбонила гетероцикла менее электроотрицательным атомом азота в соединениях **1a–e** изменяет распределение электронной плотности в молекуле и способствует большей устойчивости бензофуранового цикла. Тем не менее, в воднодиоксановой среде в присутствии каталитических количеств хлороводородной кислоты при комнатной температуре соединения **1c–e** гидролизуются до замещенных метиленимгидразидов *o*-гидроксифенилглиоксалевой кислоты **2a–c**. Соединения **1a,b**, в которых отсутствует ацильный заместитель при связи C=N, в мягких условиях гидролизу не подвергаются.



В ИК спектрах соединений **1a–e** (табл. 2) присутствует полоса валентных колебаний кетонного карбонила бензофуранового цикла в области 1710–1715 см⁻¹. Отсутствие в данных спектрах полосы поглощения лактонного карбонила в области 1800–1840 см⁻¹ [4, 5] свидетельствует об образовании продуктов взаимодействия по карбонильной группе в положении 2 гетероцикла.

Низкочастотное положение полос поглощения карбонильных групп

ацильного фрагмента гидразидов **2a,b**, карбонила в положении 2 гетероцикла у гидразида **2c**, а также кетонной карбонильной группы (область 1595–1605 см⁻¹) в ИК спектрах этих соединений и слабopольное положение сигналов протонов групп N–H и O–H в спектрах ЯМР ¹H свидетельствуют об их существовании в форме с внутримолекулярной водородной связью, что возможно при Z-конфигурации вдоль связи C=N.



Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Н		
1a	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>77.20</u>	<u>4.36</u>	<u>8.49</u>	138–139	72
		77.29	4.32	8.50		
1b	C ₂₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>77.52</u>	<u>3.65</u>	<u>8.66</u>	197–198	89
		77.77	3.73	8.63		
1c	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>73.16</u>	<u>3.67</u>	<u>10.51</u>	146–147	87
		73.28	3.84	10.68		
1d	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>71.55</u>	<u>5.81</u>	<u>8.28</u>	133–134	68
		71.41	5.99	8.32		
1e	C ₁₈ H ₁₁ N ₃ O ₃	<u>66.75</u>	<u>3.69</u>	<u>13.70</u>	245–246	76
		66.88	3.62	13.76		
2a	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₄	<u>64.92</u>	<u>4.12</u>	<u>9.36</u>	160–161	83
		64.86	4.08	9.45		
2b	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄	<u>67.89</u>	<u>6.14</u>	<u>7.79</u>	196–197	77
		67.78	6.25	7.90		
2c	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₄	<u>63.01</u>	<u>4.25</u>	<u>12.83</u>	194–195	89
		63.15	4.05	12.99		
3	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.89</u>	<u>4.42</u>	<u>11.38</u>	149–150	92
		71.15	4.61	11.37		
4	C ₈ H ₆ N ₂ O ₂	<u>60.12</u>	<u>3.59</u>	<u>17.18</u>	196–197	58 (А), 81 (Б)
		59.26	3.73	17.25		

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
1a	1715 ($\text{C}_{(3)}=\text{O}$); 1595 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$)		6.79–7.83 (14H, м, H_{Ar})
1b	1710 ($\text{C}_{(3)}=\text{O}$); 1590 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$)	310 (4.03); 385 (4.18)	6.96–8.03 (12H, м, H_{Ar})
1c	1720 ($\text{C}_{(3)}=\text{O}$); 1660 ($\text{PhC}=\text{O}$); 1600 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$)	274 (4.36); 357 (3.72)	7.13–7.76 (9H, м, H_{Ar}); 8.05 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$)
1d	1710 ($\text{C}_{(3)}=\text{O}$); 1650 ($\text{AdC}=\text{O}$); 1580 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$)		2.06–1.26 (15H, м, Ad); 7.56–7.10 (4H, м, H_{Ar}); 7.70 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$)
1e	1710 ($\text{C}_{(3)}=\text{O}$); 1715 ($\text{C}_{(2)}=\text{O}$ заместителя $\text{R}^1 + \text{R}^2$); 1600 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$)	312 (4.08); 361 (3.93)	3.11 (3H, с, CH_3); 6.68–7.70 (8H, м, H_{Ar})
2a	3400 (OH); 3230 (NH); 1702 ($\text{NHC}=\text{O}$); 1625 ($\text{PhC}=\text{O}$); 1540 (амид II)		6.78–7.80 (10H, м, 9H_{Ar} , $\text{CH}=\text{N}$); 10.95 (1H, с, OH); 12.55 (1H, с, NH)
2b	3420 (OH); 3240 (NH); 1698 ($\text{NHC}=\text{O}$); 1630 ($\text{AdC}=\text{O}$); 1545 (амид II)		1.56–2.18 (15H, м, Ad); 6.99–7.56 (5H, м, 4H_{Ar} , $\text{CH}=\text{N}$); 10.92 (1H, с, OH); 12.58 (1H, с, NH)
2c	3400 (OH); 3225 (NH); 1698 ш. ($\text{NHC}=\text{O}$, $\text{C}_{(2)}=\text{O}$ заместителя R^1R^2); 1550 (амид II)		3.10 (3H, с, CH_3); 6.65–7.76 (8H, м, H_{Ar}); 10.86 (1H, с, OH); 12.65 (1H, с, NH)
3	3373 ($\text{NH}-\text{Ar}$); 3245 ($\text{NH}-\text{CH}$); 1690 ($\text{C}_{(3)}=\text{O}$); 1655 ($\text{PhC}=\text{O}$)		6.33–8.16 (16H, м, H_{Ar} , $\text{CH}=\text{NH}$, $\text{NH}-\text{Ar}$); 9.08 (1H, д, $J = 6.0$, $\text{NH}-\text{CH}$)
4	3400, 3280, 3215 (NH_2); 1685 ($\text{C}_{(3)}=\text{O}$)	263 (3.98); 302 (3.97); 382 (3.69)	7.03–7.75 (4H, м, H_{Ar}); 7.90–8.36 (2H, уш. с, NH_2)

При изучении химического поведения метиленигидразонов **1** с ароматическими аминами установлено, что направление атаки нуклеофила зависит от характера заместителей R^1 , R^2 в боковой цепи субстрата и нуклеофильности действующего амина. Так, метиленигидразон **1c** взаимодействует с анилином с образованием 2-[(2-оксо-2-фенил-1-фениламино)-этил]гидразоно-2,3-дигидро-3-бензо[*b*]фуранона (**3**). Однако при проведении реакции **1c** с *n*-анизидином ($\text{R}^3 = \text{OMe}$) в аналогичных условиях вместо

ожидаемого продукта присоединения по активированной связи $\text{CH}=\text{N}$ был выделен 2-гидразоно-2,3-дигидро-3-бензо[*b*]фуранон (**4**) (метод А). Очевидно, при взаимодействии соединения **1с** и амина с более высокой нуклеофильностью, чем образующийся гидразон **4**, реакция не останавливается на стадии присоединения амина по активированной связи $\text{CH}=\text{N}$ исходного соединения, а происходит вытеснение гидразона **4** более нуклеофильным реагентом с образованием продуктов переиминирования.

Гидразон **4** был также получен при взаимодействии соединения **1с** с *o*-фенилендиамином (метод Б). Наряду с гидразоном **4** из реакционной смеси был выделен 2-фенилхиноксалин. Вероятно, как и в случае с ароматическими аминами, здесь первоначально происходит присоединение одной аминогруппы *o*-фенилендиамина по связи $\text{CH}=\text{N}$ боковой цепи. Однако образующийся при этом продукт присоединения не является стабильным и подвергается внутримолекулярной циклизации за счет карбонильной группы бензоильного фрагмента и второй аминогруппы *o*-фенилендиамина с расщеплением связи $\text{NH}-\text{CH}$. Необходимо отметить, что неустойчивость бензофуранового цикла препятствует получению его 2-гидразонопроизводного прямым взаимодействием с гидразинами [7]. Таким образом, взаимодействие метиленигидразонов **1** с *o*-фенилендиамином и *n*-аниридином является удобным в препаративном отношении методом синтеза незамещенного гидразона **4**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 (Россия) в суспензии в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-311 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ методом прямого ввода образца в ионный источник. УФ спектры записаны на спектрофотометре СФ-46 для растворов в этаноле. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе эфир–бензол–ацетон, 10:9:1.

Замещенные 2-метиленигидразоно-2,3-дигидро-3-бензо[*b*]фураноны 1а–е (общая методика). К раствору 1.48 г (0.01 моль) 2,3-дигидро-2,3-бензо[*b*]фурандиона в 10 мл безводного толуола прибавляют суспензию 0.01 моль трифенилфосфазина в 15 мл того же растворителя и перемешивают при ~ 20 °С до полного растворения реагента. Полученный раствор охлаждают до 0 °С. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола.

Замещенные метиленигидразиды *o*-гидроксибензилглиоксалево́й кислоты 2а–с (общая методика). Суспензию 0.01 моль соединения **1с–е** перемешивают в 35 мл смеси диоксан–вода, 3:1, в присутствии 5 мл 10% HCl до полного растворения реагента. Полученный раствор выдерживают 24 ч при ~ 20 °С. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из CCl_4 . Масс-спектр бензоилметиленигидразида *o*-гидроксибензилглиоксалево́й кислоты (**2а**), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 $[\text{M}]^+$ (55), 191 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$ (96), 164 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}=\text{N}]^+$ (17), 147 $[\text{M}-\text{ОНС}_6\text{H}_4\text{COCO}]^+$ (26), 121 $[\text{ОНС}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$ (100), 105 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$ (21).

2-[(2-Оксо-2-фенил-1-фениламино)этил]гидразоно-2,3-дигидро-3-бензо[*b*]фуранон (3**)**. К раствору 2.62 г (0.01 моль) соединения **1с** в 30 мл безводного CCl_4 прибавляют по каплям раствор 0.93 г (0.01 моль) анилина в 10 мл того же растворителя при перемешивании. Реакционную смесь выдерживают 24 ч при ~ 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из четыреххлористого углерода. Масс-спектр соединения **3**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 278 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2]^+$ (46), 250 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2-\text{CO}]^+$ (100), 173 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$ (28), 162 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}=\text{NC}_6\text{H}_5]^+$ (44), 105 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$ (25), 93 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2]^+$ (38).

2-Гидразоно-2,3-дигидро-3-бензо[*b*]фуранон (4). А. К раствору 2.62 г (0.01 моль) соединения **1c** в 30 мл безводного CCl₄ прибавляют по каплям раствор 1.22 г (0.01 моль) *n*-анизидина в 15 мл того же растворителя при перемешивании. Реакционную смесь охлаждают до 0 °С, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола.

Б. Раствор 2.62 г (0.01 моль) соединения **1c** и 1.08 г (0.01 моль) *o*-фенилендиамина в 50 мл безводного толуола выдерживают 6 ч при ~20 °С. После охлаждения смеси до 0 °С осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Залесов, Н. А. Пулина, Ю. С. Андрейчиков, *ЖОрХ*, **25**, 1054 (1989).
2. В. П. Кругленко, В. П. Гнидец, Н. А. Ключев, М. В. Повстяной, *ХГС*, 533 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 444 (1987)].
3. Н. J. Bestmann, Н. Fritzsche, *Chem. Ber.*, **94**, 2477 (1961).
4. А. Schonberg, К. Sunahans, *Chem. Ber.*, **97**, 2539 (1964).
5. F. R. Hewgill, D. L. Hewitt, L. V. Howie, W. L. Spencer, *Austral. J. Chem.*, **30**, 1971 (1977).
6. К. Fries, W. Pfaffendorf, *Ber.*, **45**, 154 (1912).
7. А. Б. Томчин, И. С. Иоффе, Е. А. Русаков, *ЖОрХ*, **10**, 604 (1974).

ГОУ ВПО "Пермская государственная
фармацевтическая академия
Федерального агентства по здравоохранению
и социальному развитию", Пермь 614990, Россия
e-mail: perm@pfa.ru

Поступило 01.07.2005

^aГОУ Пермский государственный университет,
Пермь 614600, Россия
e-mail: obtkbiomed@permonline.ru
