

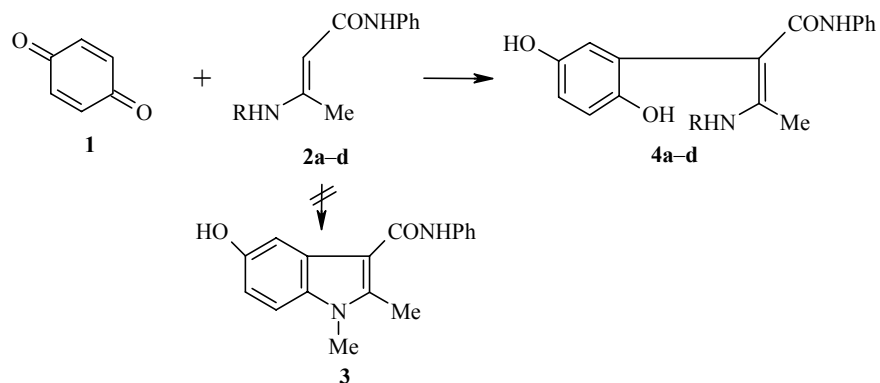
Е. К. Панишева, Л. М. Алексеева, А. С. Шашков^а, В. Г. Граник

КОНДЕНСАЦИЯ *n*-БЕНЗОХИНОНА С АНИЛИДАМИ
β-АМИНОКРОТОНОВЫХ КИСЛОТ

Конденсацией *n*-бензохинона с анилидами β-аминокротоновых кислот в условиях реакции Неницеску синтезированы производные бензофуранона.

Ключевые слова: анилиды, бензофуранон, реакция Неницеску.

В одной из ранних работ по исследованию реакции Неницеску описано взаимодействие *n*-бензохинона (**1**) с анилидами β-амино-, β-метиламино-, β-этиламино- и β-бензиламинокротоновых кислот (**2a–d**) и указано, что в случае енамина **2b** протекает индолизация и выделен 1,2-диметил-3-*N*-фенилкарбамоил-5-гидроксииндол (**3**), в то время как при использовании анилидов **2a,c,d** процесс останавливается на стадии образования гидрохинон-аддуктов **4a,c,d** [1]. Циклизация этих аддуктов приводит, согласно этой работе, к одному и тому же соединению – 1-фенил-2-окси-3-ацетил-5-гидроксииндолу (**5**) [1]. Такие различия при применении структурно весьма близких енаминов **2a–d** казались непонятными и в данной работе вновь исследовано взаимодействие хинона **1** с анилидами **2**. Оказалось, что при проведении реакции между указанными соединениями в условиях упомянутой выше работы [1], во всех случаях образуются гидрохинон-аддукты **4a–d**, т. е. процессы протекают по обычному для реакции Неницеску направлению путем конденсации β-положения енаминов по положению 2 бензохинона. Строение полученных соединений изучено методом спектроскопии ЯМР ¹H.



2, 4 a R = H, **b** R = Me, **c** R = Et, **d** R = PhCH₂

Данные спектров ЯМР ^1H гидрохинон-аддуктов **4a–d** приведены в табл. 1. Наиболее характерные сигналы в спектрах относятся к фенольным гидроксилам при 8.37–8.72 м. д. и енаминовым группам NH при 7.80 (2H, уш. с, NH_2) для **4a** и ~10 м. д. для NHAlk в соединениях **4b–d**. Следует отметить, что ни в спектрах ЯМР ^1H реакционных смесей, ни в масс-спектрах не наблюдалось сигналов, отвечающих структуре **3**.

Циклизация полученных аддуктов **4a–d** была проведена в условиях [1]. При проведении циклизации **4a,c** удается выделить одно вещество (**6**), при использовании **4b** – смесь соединений **6** и **7b** (1:1), при использовании **4d** – смесь **6** и **7d** (1:1) (соотношения получены из данных ЯМР ^1H спектров). В табл. 2 приведены отнесения ЯМР ^1H спектров для полученных веществ. Из этих данных следует, что образующиеся в процессе циклизации соединения принадлежат к одному ряду, различаются между собой, содержат фрагмент NH-R и, соответственно, не являются гидроксииндолом **5**, образование которого из всех трех гидрохинон-аддуктов **4a,c,d** постулировано в работе [1], в которой для определения строения спектральные данные не использовались. Мы предположили, что циклизация в данном случае протекает по иному, чем это обычно наблюдается на втором этапе реакции Неницеску, и включает участие амидного фрагмента с отщеплением анилина и образованием производного бензофуранона. При этом енаминовый фрагмент в положении 3 лактонной части молекулы может подвергаться реакции переаминирования [2] образующимся анилином с образованием смесей енаминолактонов, содержащим различные заместители при енаминовом атоме азота. Поскольку физические свойства полученных продуктов весьма близки, только в некоторых случаях удается их разделить и выделить чистые конечные соединения.

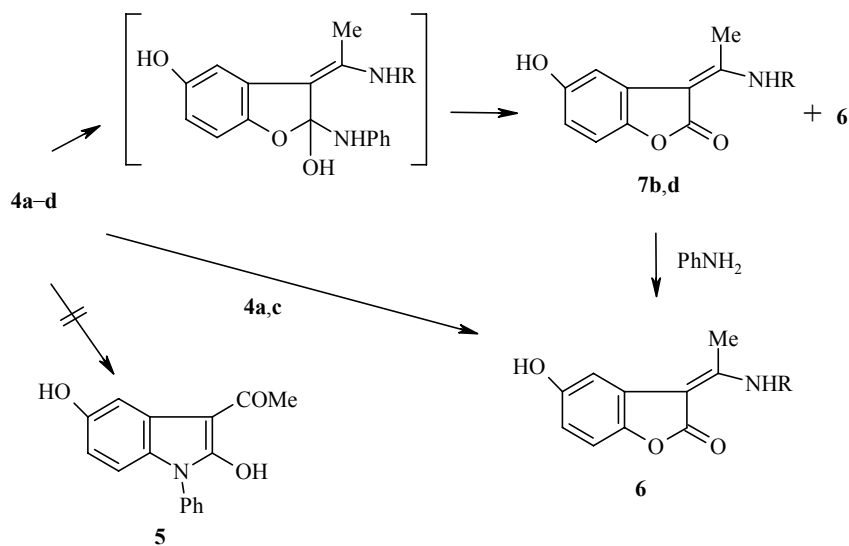


Таблица 1

Спектры ЯМР ¹H гидрохинон-алдуотов 4a-d

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО-d ₆), δ, м. д. (J, Гц)							R
	ОН-1,4	Н-6, д	Н-5, кв. д	Н-3, д	CONHPh	β-CH ₃ , с		
4a	8.63 с, 8.37 с	6.74 (J = 8.6)	6.61	6.47 (J = 2.8)	6.91 (1H, м); 7.18 (2H, м); (2H, м); 6.93 (с, NH)	7.30	7.80 (2H, уш. с, NH ₂)	
4b	8.40 уш. с, 8.70 уш. с	6.76	6.62	6.46	6.90 (1H, м); 7.18 (2H, м); (2H, м); 6.86 (с, NH)	7.29	9.96 (1H, кв, NH); 2.90 (3H, д, J = 6.6, CH ₃)	
4c	8.67 уш. с, 8.45 уш. с	6.75	6.63	6.48	6.91 (1H, м); 7.18 (2H, м); (2H, м); 6.87 (1H, с, NH)	7.30	10.04 (1H, т, NH); 1.87 (т, J = 7.2, CH ₃); 3.27 (кв, CH ₃)	
4d	8.72 с, 8.48 с	6.78	6.65	6.50	6.88 (1H, м); 7.18 (2H, м)*; (1H, с, NH)	6.96	10.42 (1H, т, NH); 4.50 (2H, д, J = 6.0, CH ₃)*	

* Мультиплет в области 7.27–7.45 м. д.

Таблица 2

Спектры ЯМР ¹H бензофуранонов 6, 7b, 7d

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО-d ₆), δ, м. д. (J, Гц)							R
	Н-4, д	ОН-5	Н-6, кв. д	Н-7, д	CH ₃			
6	6.86	9.04 уш. с	6.52	6.95	2.45 с	7.20–7.70 (5H, м); 11.03 (уш. с, NH)		
Смесь (1:1)	6.80	8.87 с	6.42	6.87	2.42 с	3.10 (д, CH ₃); 9.45 (кв, NH, J = 6.0)		
7b	6.86	9.03 с	6.52	6.97	2.45 с	7.34–7.48 (5H, м); 11.04 (уш. с, NH)		
Смесь (1:1)	6.81 д	8.94 с	6.44	6.89	2.44 с	4.74 (д, CH ₃); 9.85 (т, J = 6.0, NH)*		
7d	6.86 д	9.06 с	6.52	6.97	2.46 д	11.05 (уш. с, NH)*		

* 7.25–7.55 м. д. NHCH₂Ph и NHPh.

Т а б л и ц а 3

Характеристика синтезированных соединений 4a,c,d, 6

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Масса [М] ⁺	Выход, %
		С	Н	N			
4a	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃	67.60	5.56	9.58	198.5 (<i>i</i> -PrOH)	284	51.0
		67.59	5.67	9.85			
4c	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	68.89	6.41	8.72	213 (диоксан)	312	54.7
		69.21	6.45	8.97			
4d	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃	73.90	5.89	7.02	185.3 (C ₆ H ₆ -EtOAc)	374	56.3
		73.78	5.92	7.48			
6	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃	71.65	4.98	4.74	255.8 (MeOH)	267	20.4
		71.90	4.90	5.24			

Соединение **6** ($M^+ = 267$) выделено в индивидуальном состоянии при циклизации **4a,c** и однозначное доказательство его структуры было получено по спектрам ЯМР HSQC (прямая корреляция $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) и HMBC (корреляция $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ через 2 или 3 связи). Приведены химические сдвиги атомов углерода (в скобках указаны протоны, с которыми они коррелируют), δ , м. д.: C₂ 170.0 (корр. нет), C₃ 91.2 (H-4, CH₃, NH), C_{3a} 126.2 (H-7), C₄ 106.1 (H-6, OH-5), C₅ 153.4 (H-4,6,7, OH-5), C₆ 109.8 (H-4, OH-5), C₇ 109.7 (корр. нет), C_{7a} 141.8 (H-4,6,7), C_{винн.} 160.2 (CH₃), 2C_{2' 6'} 125.0 (NH, H-2',3',4',5',6'), 2C_{3'5'} 129/3 (H-5'6'), C_{1'} 136.7 (NH, H-2',3',5',6'), C_{4'} 126.5 (H-2',6'), CH₃ 17.2 (NH). Эти данные свидетельствуют о том, что структура **5** не отвечает спектральным данным (например, отсутствие корреляции для сигнала группы C=O характерно для структуры **6** и абсолютно не соответствует структуре **5**).

Тот факт, что в условиях циклизации гидрохинон-аддуктов **4a-d** образуются енаминолактоны, которые далее способны подвергаться переаминированию, установлен путем проведения реакции смеси **7d** и **6** (полученной из **4d**) с избытком анилина. В этом случае через 1 ч кипячения образуется соединение **6**, практически не содержащее примеси бензиламинопроизводного **7d** (ТСХ). Из смеси **6** и **7b** методами колоночной и тонкослойной хроматографии удалось выделить индивидуальные продукты (см. табл. 2 и экспериментальную часть).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц) в ДМСО- d_6 , двумерные спектры – на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) с использованием стандартных методик фирмы. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Finnigan SSQ-710 при прямом вводе образца в ионный источник. Контроль за чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление в УФ свете. Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1–3.

Анилид α -(2',5'-диоксифенил)- β -метиламинокротоновой кислоты (4b). К раствору 2 г (2 ммоль) хинона **1** в 20 мл дихлорэтана сразу прибавляют 5.4 г (3 ммоль) анилида **2b** и 86 мл дихлорэтана. Реакционную смесь нагревают до кипения, отгоняют растворители (~75 мл). Выпавший осадок охлаждают, отфильтровывают, промывают охлажденным дихлорэтаном. Выход 2.5 г (30%), т. пл. 186.4 °С (водный ИПС, 1:1). Найдено, %: С 68.18; Н 6.03; N 9.40. C₁₇H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 68.44; Н 6.08; N 9.40. M⁺ 298.

Соединения 4a,c,d получают аналогично соединению **4b**.

5-Гидрокси-3-(1-фениламиноэтилиден)-2,3-дигидробензофуран-2-он (6). Реакцию проводят в условиях, описанных в [1]. Для опыта берут соединения **4a** или **4c**, кипятят 1–2 ч в АсОН в присутствии 1–2 капель конц. H₂SO₄. Выделяют соединение **6** с выходом 26–31%.

Производные бензофуранона 6 и 7b получают в условиях, описанных в [1]. Для опыта берут 4.5 г **4b**, 60 мл АсОН и 3 капли конц. H₂SO₄. Получают 3.2 г (45%) смеси **6** и **7b**. Смесь соединений **6** и **7b** суспендируют в минимальном количестве смеси хлороформ–этилацетат, 1:1, и хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ–этилацетат, 1:1. Последовательно выделяют 1 г соединения **6** [выход 14%, т. пл. 255.8 °С (MeOH–Me₂CO, 2:1). [M]⁺⁺ 267] и 0.5 г смеси **6** и **7b**, которую хроматографируют восходящим методом на пластинах Silufol UV-254 в системе бензол–этанол–триэтиламин, 10:2:1.5. Предварительное насыщение камеры 1 ч, сушат пластину 5 мин на воздухе и просматривают в УФ свете. Выделяют 0.05 г соединения **7b**. [M]⁺⁺ 205 (спектры ЯМР ¹H см. в табл. 2).

Соединение 7d получают аналогично.

Переаминирование смеси 6 и 7b. К раствору смеси **6** и **7b** в 15 мл АсОН добавляют 7 г анилина и кипятят 2–3 ч. Конец реакции определяют хроматографически. Реакционный раствор разбавляют водой и оставляют при комнатной температуре на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход соединения **6** 0.4 г (65%), т. пл. 225.8 °С (из АсОН). [M]⁺⁺ 267.

Работа выполнена благодаря гранту № 99-03-32973 РФФИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Н. Гринева, В. Н. Ермакова, И. А. Мельникова, А. П. Терентьев, *ЖОХ*, **31**, 2303 (1961).
2. В. Г. Граник, *Успехи химии*, **53**, 651 (1984).

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

Поступило в редакцию 08.02.2001

^aИнститут органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913