

В. М. Любчанская, Л. М. Алексеева, С. А. Савина,  
А. С. Шашков<sup>а</sup>, В. Г. Граник

СИНТЕЗ ФУРОИНДОЛОВ И БЕНЗОДИФУРАНОВ  
ПО РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКУ

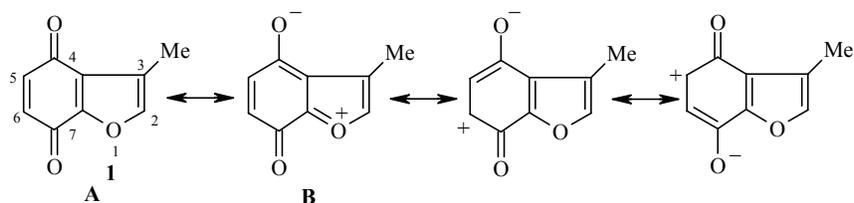
Конденсацией 3-метил-4,5-диоксобензофурана с енаминами в условиях реакции Неницеску синтезированы новые производные фуруиндола и бензодифурана.

**Ключевые слова:** бензофуорохинон, енамин, фуро[2,3-*g*]бензофуран, фуруиндол, реакция Неницеску.

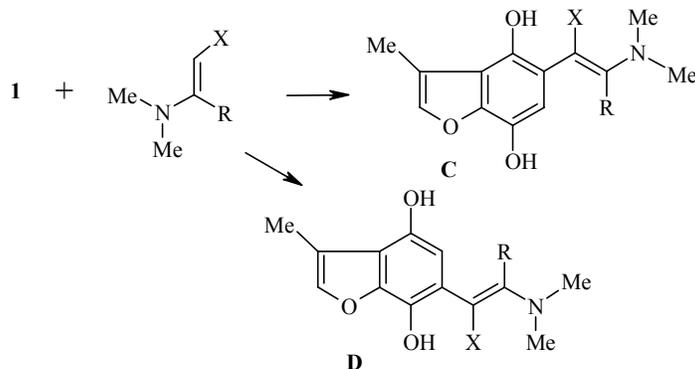
Использование гетероциклических хинонов в реакции Неницеску является перспективным направлением синтеза новых гетероциклических соединений, включающих фрагменты индола и бензофурана, что значительно расширяет синтетические возможности этой реакции [1–3].

Наличие несимметричной системы в некоторых аннелированных хинонах, например индазолхинонах, создает вероятность неоднозначного протекания конденсации енаминов с хинонами [1]. Кроме того, циклизация образующихся промежуточных "гидрохинон-аддуктов" также часто протекает в различных направлениях [4, 5]. Все это необходимо учитывать при проведении реакции Неницеску, особенно при использовании в качестве хинонного компонента хинонов, включающих гетероциклический фрагмент.

В настоящей работе в качестве исходного соединения выбран несимметричный хинон бензофуранового ряда – 3-метил-4,7-диоксобензофуран (**1**) [6]. Если принять, что именно мезомерный эффект оказывает доминирующее влияние на сравнительное распределение электронной плотности в хинонной части молекулы, то можно было ожидать, что большая электроотрицательность (по сравнению с атомом азота) кислорода фуранового цикла может привести к меньшему вкладу структуры **B** в резонансный гибрид и, соответственно, к выравниванию электронных плотностей в положениях 5 и 6 хинона **1**.



Казалось вероятным, что при реакции хинона **1** с енаминами могут реализоваться (в бóльшей степени, чем для индазолхинонов) оба направления конденсации с енаминами – по положениям 5 и 6 с образованием аддуктов типа **C** и **D**.



На первом этапе исследования изучалась конденсация хинона **1** с производными β-аминокротонового эфира **2a–d**. В результате реакций выделены смеси продуктов, состав и структура которых установлены с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . При этом особое внимание было уделено смесям, образующимся в ходе реакций до выделения и очистки индивидуальных соединений. Установлено, что предпочтительным (а в двух примерах доминирующим) направлением реакции является первоначальная конденсация по положению 5 хинона **1** с образованием аддукта типа **C**, что можно было ожидать при рассмотрении изображенного выше резонанса, указывающего на бóльшую электроноакцепторность карбонила в положении 7 и, соответственно, бóльшую степень обеднения электронами положения 5.

В результате реакции хинона **1** с N-метил- и N-бензиламинокротоновыми эфирами **2a,b** в качестве основных продуктов реакции были выделены фууро[2,3-g]индолы **3a,b**. В то же время анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$  технических продуктов и смеси, содержащейся в маточном растворе после кристаллизации соединения **3b**, позволяет предположить, что конденсация протекает не только по положению 5, но частично по положению 6 (интермедиаты типа **D**) с образованием фууро[3,2-g]индолов **4a,b**.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  технического продукта **3a** наряду с основными сигналами (табл. 1) присутствует второй набор сигналов,  $\delta$ , м. д.: 2.36 (с), 2.62 (с), 3.91 (с), 7.28 (с), 7.50 (с), 9.30 (уш. с), а в спектре технического **3b**,  $\delta$ , м. д.: 2.33 (с), 2.61 (с), 7.48 (уш. с), 7.00 (м), 9.33 (уш. с); последний набор сигналов присутствует также в продукте, выделенном из маточного раствора, полученного после перекристаллизации соединения **3b**. Наличие указанных дополнительных сигналов, близких по положению к сигналам основных продуктов, включая и сигналы, относящиеся к заместителям в положении 1 индольного цикла,  $\delta$ , м. д.: **3a** – 3.91 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), **3b** – 7.00 (2H, м,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), подтверждает высказанное выше предположение о параллельном образовании изомерных фууроиндолов **4a,b**. При этом содержание изомерных индолов **3a–4a** в техническом продукте составляет

~90:10, **3b–4b** ~94:6, а содержание изомерного индола **4b** в смеси, выделенной из маточника, полученного в результате перекристаллизации **3b**, возрастает до 33%. Из смесей в индивидуальном виде удалось выделить только производные **3a** и **3b**. Для того, чтобы подтвердить преимущественное образование индолов структуры **3**, были сняты спектры ЯМР НМВС соединения **5** (соединение **3a**, превращенное в О–Ас производное)\*. Сравнивая альтернативные структуры **3** и **4**, следует отметить, что в структуре **4** сильнополюсный сигнал С-5а должен был бы коррелировать, по крайней мере, с двумя протонами: Н-4 и Н-7, а слабополюсный С-8а – с одним протоном Н-7. В спектре ЯМР НМВС соединения **5** наблюдается обратная картина: сильнополюсный сигнал С-8а (114.3) коррелирует с сигналом одного протона Н-7 (7.43), а слабополюсный (145.6 м. д., С-5а) коррелирует с сигналами двух протонов – Н-4 (7.93) и Н-7 (7.43 м. д.). Эти данные подтверждают структуру соединения **5** и, следовательно, структуру соединения **3a**.

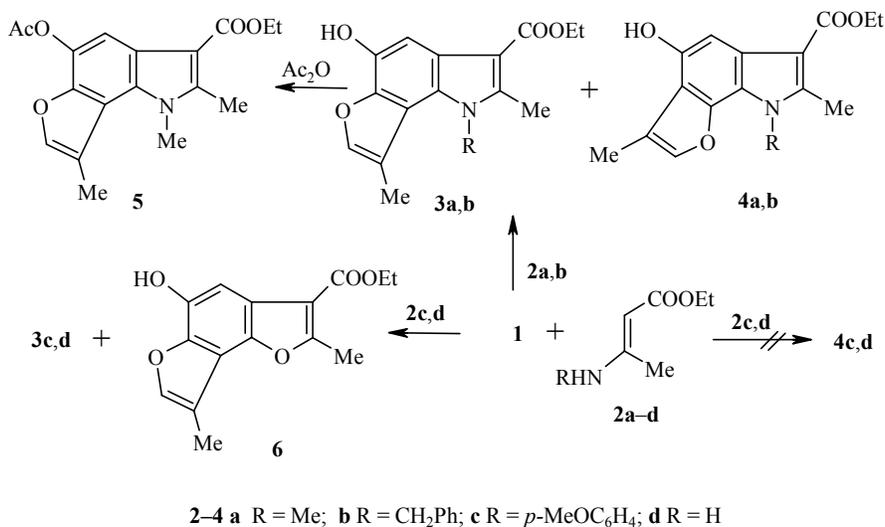
В отличие от указанных выше случаев, зафиксировать образование изомерных трициклических индолов **4c,d** при реакциях хинона **1** с *N*-метоксифенил- и *N*-незамещенными аминокротоновыми эфирами **2c,d** не удалось. Установлено, что в этих случаях наряду с индолизацией с образованием соединений **3c,d**, протекает бензофурановая циклизация и в результате образуются смеси соединений **3c–6** и **3d–6**, их соотношения в техническом продукте составляют ~72:28 и 60:40 соответственно. Из смеси **3c–6** выделен чистый фууроиндол **3c**, а смесь **3d–6** удалось разделить и выделить индивидуальные вещества **3d** и **6**, правда с невысоким выходом.

Для установления строения индола **3d** и бензофурана **6** также были сняты спектры ЯМР НМВС. В спектре соединения **3d** сильнополюсный сигнал 114.8 м. д. (С-8а) так же, как и в спектре соединения **5**, коррелирует с сигналом одного протона Н-7 (7.65 м. д.). Для слабополюсного же сигнала С-5а (142.2 м. д.) помимо корреляции с сигналами двух протонов Н-4 (7.40) и Н-7 (7.65 м. д.) наблюдается корреляция с сигналом протона гидроксильной группы в положении 5 (9.36 м. д.), что является дополнительным подтверждением структуры **3d**. Наличие в спектре соединения **6** аналогичных корреляционных пиков для атомов углерода в положениях 8а и 5а, δ, м. д.: 7.26/142.7 (4-Н/5а), 7.65/142.7 (7-Н/5а), 9.87/142.7 (ОН–Н/5а), 7.65/114.9 (7-Н/8а), свидетельствует о том, что при получении и этого соединения на стадии, предшествующей циклизации, атака енамина идет по положению 5 хинона.

Следует также отметить, что в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **3b** и **3c**, имеющих в качестве заместителей в положении 1 арильные фрагменты, наблюдается существенное смещение сигнала протонов метильной группы в положении 8 в область сильного поля (соответственно 2.16 и 1.19 м. д.) по сравнению со спектрами **3a** и **3d** (2.38–2.44 м. д.). Наблюдаемое смещение, по-видимому, связано с влиянием анизотропии заместителей в положении 1 (СН<sub>2</sub>Ph и *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), что является косвенным подтверждением преимущественного образования индолов структуры **3**.

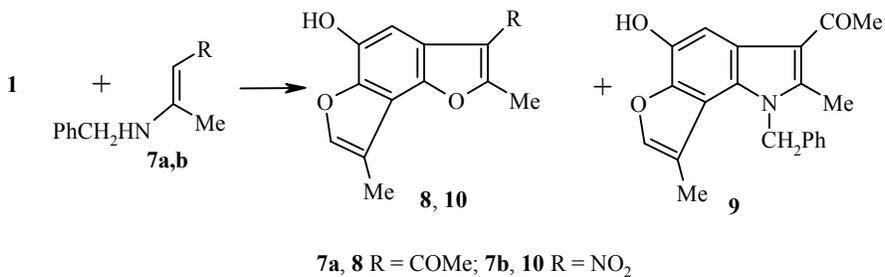
\* Соединение **5** специально синтезировано для получения соединения, достаточно растворимого для съемки спектра НМВС.

Данные спектральных исследований (см. также табл. 1 и 2) однозначно указывают, что предпочтительным процессом в рассматриваемой реакции являются атака электроно-избыточного  $\beta$ -положения енаминов **2a–d** по положению 5 хинона **1** и индольная циклизация.



Традиционным для наших исследований продолжением является изучение реакции Неницеску с использованием енаминов, содержащих более мощные электроноакцепторы, чем этоксикарбонильная группа, поскольку конденсация хинонов с такими енаминами зачастую приводит к изменению направления реакции [1, 2].

В данной работе использованы енамины с ацетильной и нитрогруппами в  $\beta$ -положении. При взаимодействии хинона **1** с енамином ацетилацетона **7a** получен технический продукт, содержащий 90% бензофурана **8** и 10% индола **9**. Соединение **8** выделено из указанной смеси и идентифицировано. Наличие еще более сильного электроноакцептора (NO<sub>2</sub>) в енамине **7b** приводит образованию исключительно бензофурана **10** строение которого установлено на основании данных спектров ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 1) и ЯМР НМВС. В спектре ЯМР НМВС соединения **10** так же, как и в спектре соединения **6**, присутствуют следующие корреляционные пики,  $\delta$ , м. д.: 7.22/143.4 (H-4/5a), 7.78/143.4 (H-7/5a), 10.23/143.4 (OH/5a), 7.78/114.6 (H-7/8a).



Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений **3a–d, 5, 6, 8, 10**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Масс-спектр, М <sup>+</sup>	Выход, %
		С	Н	N			
<b>3a</b>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	<u>67.10</u>	<u>5.67</u>	<u>5.20</u>	284–286 (ДМФА)	287	16.1
		66.88	5.97	4.88			
<b>3b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	<u>72.75</u>	<u>5.73</u>	<u>3.93</u>	226–228 (CHCl <sub>3</sub> )	363	12.4
		72.70	5.82	3.85			
<b>3c</b>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	<u>69.18</u>	<u>5.74</u>	<u>3.53</u>	212–215	379	8.0
		69.64	5.58	3.69			
<b>3d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>			<u>4.84</u>	262–264	273	2.4
				5.13			
<b>5</b>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>			<u>3.95</u>	230–231 (CCl <sub>4</sub> )	329	80.8
				4.25			
<b>6</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	<u>65.92</u>	<u>5.16</u>		252–254	274	3.6
		65.68	5.14				
<b>8</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	<u>68.40</u>	<u>4.97</u>		266–268	244	10.2
		68.84	4.9				
<b>10</b>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>5</sub>	<u>57.99</u>	<u>3.53</u>	<u>5.55</u>	241–243 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	247	34.9
		58.30	3.67	5.67			

Причины существенного влияния β-заместителя в енаминах на направление циклизации (индольное или бензофурановое) и увеличение выхода конденсированных бензофуранов при повышении электроотрицательности этих заместителей рассмотрены нами ранее [1].

В реакцию Неницеску с третичными енаминами бензофуранхинон **1**, как и индазолхинон [1], не вступает.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a–d, 5, 6, 8, 10\***

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. **					
	R-1	CH <sub>3</sub> -2, с	H-4	OH-5	H-7	CH <sub>3</sub> -8
<b>3a</b>	3.69, с	2.59	7.57, с	9.33, уш. с	7.69, с	2.38, с
<b>3b</b>	5.66 (2H, с), 6.87 (2H, м), 7.27 (3H, м)	2.56	7.65, с	9.48, уш. с	7.65, уш. с	2.16, с
	<b>3c</b>	3.86 (3H, с), 7.17, 7.37 (4H, AA'XX')	2.32	7.60, с	9.50, уш. с	7.53, уш. с
<b>3d</b>	11.44 (уш. с)	2.68	7.40, с	9.36, уш. с	7.65, уш. с	2.44, с
<b>5</b>	3.79 (с)	2.70	7.93, с	2.43, с	7.43, уш. с	2.42, уш. с
<b>6</b>	–	2.72	7.26, с	9.86, уш. с	7.65, уш. с	2.39, уш. с
<b>8</b>	–	2.74	7.37	9.80, уш. с	7.74, уш. с	2.38, уш. с
<b>10</b>	–	2.79	7.22, с	10.23, уш. с	7.78, уш. с	2.32, уш. с

\* Спектры ЯМР <sup>1</sup>H снимали в CDCl<sub>3</sub> (соединение **5**) и ДМСО-d<sub>6</sub> (остальные соединения).

\*\* Сигналы протонов метильных и метиленовых групп заместителей COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> наблюдаются в интервале: δ, м. д., 1.36–1.46 (т) и 4.27–4.40 (к) (соединения **3a–d, 5**); сигнал протонов метильной группы заместителя COCH<sub>3</sub> (соединение **8**) наблюдается при 2.54 м. д. (с).

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **3d**, **5a**, **6**, **10**\*

Атом	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.**			
	<b>3d</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
2	142.1	143.5	161.6	159.6
3	102.9	104.9	108.5	131.1
3a	122.3	121.8	120.3	115.2
4	101.5	110.2	101.1	99.3
5	138.6	131.7	140.4	141.8
5a	142.2	145.6	142.7	143.4
7	140.5	142.2	142.0	142.8
8	114.2	113.4	113.4	113.5
8a	114.8	114.3	114.9	114.6
8b	120.5	127.9	139.7	138.2
CH <sub>3</sub> -1	–	33.8	–	–
CH <sub>3</sub> -2	13.7	12.0	14.1	15.0
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -3	14.5; 58.5; 165.2	14.6; 59.5; 165.8	14.2; 59.9; 163.6	–
CH <sub>3</sub> -8	9.5	13.7	8.9	8.8
COCH <sub>3</sub>	–	20.8, 169.3	–	–

\* Отнесение сигналов атомов С сделано на основании спектров ЯМР HSQC и HMBC.

\*\* Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  снимали в  $\text{CDCl}_3$  (соединение **5**) и  $\text{DMCO-d}_6$  (остальные соединения).

Таким образом, использование в реакции Неницеску гетероциклических хинонов создает не только новые синтетические возможности, но и показывает целый ряд их особенностей, определяющих направление протекающих процессов и зависящих от природы гетероцикла, конденсированного с хиноновым кольцом.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц), двумерные спектры HSQC и HMBC – на спектрометре Bruker DRX-500, с использованием стандартных методик фирмы. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Finnigan SSQ-710 при прямом вводе образца в ионный источник. ТСХ контроль Silufol UV-254, проявление в УФ свете.

Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1–3.

**5-Гидрокси-1,2,8-триметил-3-этоксикарбонилфуоро[2,3-*g*]индол (3a).** К раствору 0.65 г (4 ммоль) хинона **1** в 7 мл  $\text{AcOH}$  прибавляют при перемешивании 0.7 г (5 ммоль) енамина **2a**. Реакционную массу перемешивают 20 ч при 20 °С. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Технический продукт (0.37 г) перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0.18 г соединения **3a**.

**Соединение 3b** получают аналогично.

**5-Гидроксидиметил-1-(4-метоксифенил)-3-этоксикарбонилфуоро[2,3-*g*]индол (3c).** Реакцию проводят в условиях, описанных для синтеза соединения **3a**. Для опыта берут 0.75 г (4.6 ммоль) хинона **1**, 1.6 мл  $\text{AcOH}$  и 1.63 г (7 ммоль) енамина **2c**. Полученный технический продукт (0.55 г) кипятят в 50 мл четыреххлористого углерода, горячую суспензию фильтруют, 0.25 г оставшегося на фильтре вещества хроматографируют на колонке с силикагелем. Элюируют хлороформом. Из элюата получают 0.14 г соединения **3c**.

**5-Ацетокси-1,2,8-триметил-3-этоксикарбонилфуоро[2,3-*g*]индол (5).** К суспензии 0.35 г (1.2 ммоль) соединения **3a** в 10 мл  $\text{As}_2\text{O}$  прибавляют 1 каплю конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и нагревают до образования раствора. Раствор оставляют на 30 мин при самоохлаждении до 20–25 °С, затем разбавляют водой, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из четыреххлористого углерода. Получают 0.32 г соединения **5**.

**5-Гидрокси-2,8-диметил-3-этоксикарбонилфуоро[2,3-*g*]индол (3d), 5-гидрокси-2,8-диметил-3-этоксикарбонилфуоро[2,3-*g*]бензофуран (6).** Реакцию проводят в условиях синтеза соединений **3a–c**. Для опыта берут 0.97 г (6 ммоль) хинона **1**, 6 мл  $\text{AsOH}$  и 1.63 г (9 ммоль) енамина **2d**. Полученный технический продукт (0.25 г) хроматографируют на колонке с силикагелем. Элюируют хлороформом. Из элюата последовательно выделяют 0.06 г соединения **6** и 0.04 г соединения **3d**.

**3-Ацетил-5-гидрокси-2,8-диметилфуоро[2,3-*g*]бензофуран (8).** Реакцию проводят в условиях, описанных для синтеза соединений **3a–c**. Для опыта берут 0.65 г (4 ммоль) хинона **1**, 10 мл  $\text{AsOH}$  и 1.13 г (6 ммоль) енамина **7a**. Полученный технический продукт (0.58 г) хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируют хлороформом. Выделенный из элюата продукт растирают со спиртом и фильтруют. Получают 0.1 г соединения **8**.

**5-Гидрокси-2,8-диметил-3-нитрофуоро[2,3-*g*]бензофуран (10).** К раствору 0.32 г (2 ммоль) хинона **1** в 5 мл  $\text{AsOH}$  при перемешивании прибавляют 0.57 г (3 ммоль) енамина **7b**. Реакционную массу нагревают 10 мин при 80 °С, затем перемешивание продолжают 20 ч при 20 °С. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0.17 г соединения **10**.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 99-03-32973.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Любчанская, Л. М. Алексеева, С. А. Савина, В. Г. Граник, *ХГС*, 1482 (2000).
2. В. М. Любчанская, Л. М. Алексеева, С. А. Савина, В. Г. Граник, *ХГС*, 65 (2003).
3. Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *ХГС*, 670 (2002).
4. G. R. Allen, *Organic Reactions*, Wiley Intersci., New York, **20**, 337 (1973).
5. В. Г. Граник, В. М. Любчанская, Т. И. Муханова, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 6, 37 (1993).
6. Y. Inoue, H. Kakisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 3318 (1969).

Государственный научный центр  
РФ НИОПИК, Москва 103787

Поступило в редакцию 03.11.2000

<sup>a</sup>Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913  
e-mail: [makar-cl@orpn.net.ru](mailto:makar-cl@orpn.net.ru)