

Г. З. Стасевич, В. Л. Степаненко, М. В. Кудреватых,
О. Ю. Аврутина, О. Н. Бубель

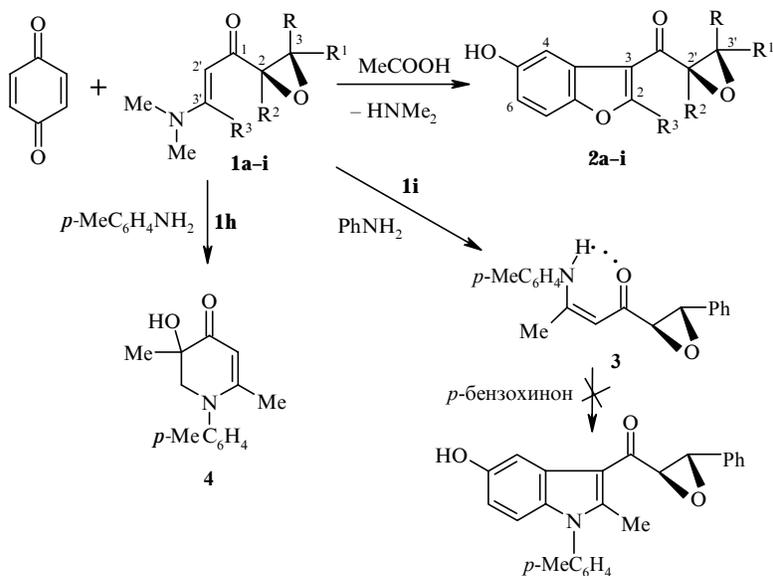
ОКСИРАНИЛ-β-АМИНОВИНИЛКЕТОНЫ

7*. СИНТЕЗ 5-ГИДРОКСИ-3-(1-ОКСО-2,3-ЭПОКСИАЛКИЛ) БЕНЗОФУРАНОВ

Реакцией *n*-бензохинона в уксусной кислоте с оксиранил-β-N,N-диметиламинovinилкетонами получены с выходом до 81% 5-гидрокси-3-(1-оксо-2,3-эпоксиалкил)бензофураны.

Ключевые слова: ацетилоксираны, *n*-бензохинон, 5-гидрокси-3-(1-оксо-2,3-эпоксиалкил)бензофураны, оксиранил-β-аминовинилкетоны, реакция Неницеску, спектральные характеристики.

Различные производные 5-гидроксииндолов и 5-гидроксибензофуранов, получаемые по реакции Неницеску [2, 3] конденсацией *n*-бензохинонов с энаминокарбонильными соединениями, представляют интерес в качестве антисудорожных, антигипертензивных, антидепрессантных и других физиологически активных веществ [4, 5].



1, 2 a R = R¹ = R² = R³ = H; **b** R = R¹ = R³ = H, R² = Me; **c** R = R² = R³ = H, R¹ = Me;
d R = R¹ = Me, R² = R³ = H; **e** R¹ = R² = Me, R = R³ = H; **f** R = R³ = H, R¹ + R² = (CH₂)₄;
g R = R² = R³ = H, R¹ = Ph; **h** R = R¹ = H, R² = R³ = Me; **i** R = R² = H, R³ = Me, R¹ = Ph

* Сообщение 6 см. [1].

С целью получения 5-гидроксibenзофурановых структур, содержащих в положении 3 высоко реакционноспособный 1-оксо-2,3-эпоксиалкильный фрагмент, в настоящей работе изучена реакция различных по замещению эпоксидного цикла 2-(3-N,N-диметиламиноакрилоил)- (**1a-g**) и 2-(3-N,N-диметиламино-3-метилакрилоил)оксиранов **1h, i** с *n*-бензохиноном. В результате с выходами до 81% получены соответствующие 5-гидроксibenзофураны **2a-i**.

Реакция эпоксиаминовинилкетонсв **1a-i** с бензохиноном проводилась в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре.

Для кетонсв **1a-e, g**, у которых отсутствует β-метильный заместитель при двойной связи, выход бензофурансв **2a-e, g** составил 68–81%. В случае кетона **1e**, содержащего эпоксициклогексановый фрагмент, и кетонсв **1h, i**, имеющих метильную группу при двойной связи в β-положении к карбонильной группе, выход соответствующих продуктосв **2** существенно ниже, что, вероятно, связано с достаточно жестким стерическим контролем процесса формирования бензофурановой системы.

Известно [6], что N-ариленамины ацетилакетона, содержащие в бензольном ядре электронодонорные заместители, в реакции с *n*-бензохи-

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **1h-i, 2a-i, 3, 4**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		С	H	N		
1h	C ₉ H ₁₅ NO ₂	63.67	8.77	8.43	56–58	36
		63.88	8.93	8.28		
1i	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂	72.86	7.52	6.29	89–90	57
		72.70	7.41	6.06		
		72.70	7.41	6.06		
2a	C ₁₁ H ₈ O ₄	64.55	4.04	–	175–176 (разл.)	76
		64.71	3.95	–		
2b	C ₁₂ H ₁₀ O ₄	66.26	4.65	–	169–170	68
		66.05	4.62	–		
2c	C ₁₂ H ₁₀ O ₄	66.21	4.43	–	206–208	71
		66.05	4.62	–		
2d	C ₁₃ H ₁₂ O ₄	67.11	5.23	–	214–215	78
		67.23	5.21	–		
2e	C ₁₃ H ₁₂ O ₄	67.32	5.44	–	156–157	81
		67.23	5.21	–		
2f	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	69.58	5.59	–	174–176	32
		69.76	5.46	–		
2g	C ₁₇ H ₁₂ O ₄	73.04	4.27	–	201–202	77
		72.85	4.32	–		
2h	C ₁₃ H ₁₂ O ₄	67.36	5.49	–	155–156	21
		67.23	5.21	–		
2i	C ₁₈ H ₁₄ O ₄	73.22	4.96	–	233–234 (разл.)	43
		73.46	4.79	–		
3	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂	77.63	6.38	5.02	121–122	88
		77.79	6.53	4.77		
4	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂	72.46	7.22	6.27	144–145	66
		72.70	7.41	6.06		

*Растворители: эфир–гексан, 1:1 (соединения **1h, i**), 2-пропанол (соединения **2a, c**), метанол (соединения **2b, d-i, 3 и 4**).

Спектральные данные полученных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} *	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (КССВ, J , Гц)
1h	1607, 1553, 1413, 1385, 1200, 1107, 1027, 938, 880, 847	1.51 (3H, с, 2-CH ₃); 2.57 (3H, с, 3'-CH ₃); 2.73 (2H, с, 3,3'-H ₂); 3.12 (6H, с, 3'-N(CH ₃) ₂); 5.25 (1H, с, 2'-H)
1i	3020, 1600, 1533, 1414, 1387, 1027, 867, 720, 694	2.58 (3H, с, 3'-CH ₃); 3.10 (6H, с, 3'-N(CH ₃) ₂); 3.25 (1H, д, $J_{32} = 2.1$, 3-H); 3.83 (1H, д, $J_{23} = 2.1$, 2-H); 5.23 (1H, с, 2'-H); 7.39 (5H, с, C ₆ H ₅)
2a	3587, 3327, 1653, 1534, 1467, 1201, 1174, 1147, 907, 867	2.85–3.20 (2H, 3',3'-H ₂); 3.96 (1H, м, 2'-H); 6.95 (1H, д, $J_{64} = 2.8$, $J_{67} = 8.8$, 6-H); 7.46 (1H, д, $J_{76} = 8.8$, 7-H); 7.68 (1H, д, $J_{46} = 2.8$, 4-H); 8.41 (1H, с, 2-H); 8.87 (1H, с, 5-OH)
2b	3587, 3363, 1640, 1606, 1533, 1200, 1147, 900, 840, 721	1.61 (3H, с, 2'-CH ₃); 2.95, 3.14 (2H, АВ, $J_{AB} = 5.4$, 3',3'-H ₂); 6.93 (1H, д, $J_{67} = 8.8$, $J_{64} = 2.8$, 6-H); 7.63 (1H, д, $J_{76} = 8.8$, 7-H); 7.73 (1H, д, $J_{46} = 2.8$, 4-H); 8.38 (1H, с, 2-H); 8.77 (1H, с, 5-OH)
2c	3267, 3047, 1647, 1597, 1525, 1240, 1207, 1133, 913, 860, 787, 707	1.43 (3H, д, $J = 5.4$, 3'-CH ₃); 3.35 (1H, д, $J = 5.4$, $J = 1.6$, 3'-H); 3.75 (1H, д, $J = 1.6$, 2'-H); 6.97 (1H, д, $J_{67} = 8.8$, $J_{64} = 2.5$, 6-H); 7.45 (1H, д, $J_{76} = 8.8$, 7-H); 7.68 (1H, д, $J_{46} = 2.5$, 4-H); 8.41 (1H, с, 2-H); 8.83 (1H, с, 5-OH)
2d	3586, 3340, 1640, 1602, 1545, 1465, 1406, 1245, 1200, 1180, 1150, 1115, 970, 923, 875, 834, 795, 766	1.27 (3H, с, 3'-CH ₃); 1.50 (3H, с, 3'-CH ₃); 4.00 (1H, с, 2'-H); 6.94 (1H, д, $J_{67} = 9.1$, $J_{64} = 2.9$, 6-H); 7.48 (1H, д, $J_{76} = 9.1$, 7-H); 7.66 (1H, д, $J_{46} = 2.9$, 4-H); 8.40 (1H, с, 2-H); 8.80 (1H, с, 5-OH)
2e	3587, 3347, 1640, 1613, 1533, 1467, 1200, 1147, 927, 873, 720, 730	1.45 (3H, д, $J = 5.5$, 3'-CH ₃); 1.59 (3H, с, 2'-CH ₃); 3.32 (1H, к, $J = 5.5$, 3'-H); 6.93 (1H, д, $J_{67} = 8.6$, $J_{64} = 2.8$, 6-H); 7.72 (1H, д, $J_{46} = 2.8$, 4-H); 7.77 (1H, д, $J_{76} = 8.6$, 7-H); 8.35 (1H, с, 2-H); 8.79 (1H, с, 5-OH)
2f	3580, 3340, 1633, 1600, 1533, 1460, 1205, 1150, 907, 847, 720	1.00–2.83 (8H, м, 2',3'-(CH ₂) ₄); 3.39 (1H, уш. с, 3'-H); 6.92 (1H, д, $J_{64} = 2.2$, $J_{67} = 9.8$, 6-H); 7.43 (1H, д, $J_{76} = 9.8$, 7-H); 7.75 (1H, д, $J_{46} = 2.2$, 4-H); 8.35 (1H, с, 2-H); 8.83 (1H, с, 5-OH)
2g	3400, 3295, 1655, 1600, 1544, 1465, 1418, 1250, 1217, 1175, 1155, 1123, 978, 870, 817, 794, 718, 700 (KBr)	4.19 (1H, д, $J_{32} = 1.7$, 3'-H); 4.29 (1H, д, $J_{23} = 1.7$, 2'-H); 6.94 (1H, д, $J_{64} = 2.5$, $J_{67} = 9.2$, 6-H); 7.41 (5H, уш. с, 3'-C ₆ H ₅); 7.46 (1H, д, $J_{76} = 9.2$, 7-H); 7.69 (1H, д, $J_{46} = 2.5$, 4-H); 8.45 (1H, с, 2-H); 8.86 (1H, с, 5-OH)
2h	3587, 3330, 1654, 1634, 1594, 1560, 1468, 1201, 1181, 961, 934, 867, 721	1.65 (3H, с, 2'-CH ₃); 2.77 (3H, с, 2-CH ₃); 2.98 (2H, с, 3',3'-H); 6.83 (1H, д, $J_{67} = 8.4$, $J_{64} = 2.8$, 6-H); 7.33 (1H, д, $J_{76} = 8.4$, 7-H); 7.43 (1H, д, $J_{46} = 2.8$, 4-H); 8.31 (1H, с, 5-OH)
2i	3453, 1665, 1625, 1598, 1464, 1422, 1210, 1180, 1058, 984, 904, 870, 860, 765, 705 (KBr)	2.59 (3H, с, 2-CH ₃); 4.43 (1H, д, $J_{3'2'} = 1.9$, 3'-H); 4.58 (1H, д, $J_{2'3'} = 1.9$, 2'-H); 7.20–7.64 (7H, м, 3'-C ₆ H ₅ , 6-, 7-H); 7.98 (1H, д, $J_{46} = 2.1$, 4-H); 8.46 (1H, с, 5-OH)
3	3147, 1613, 1560, 1514, 1414, 1334, 1281, 1154, 1027, 812	2.10 (3H, с, <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄); 2.43 (3H, с, 3'-CH ₃); 3.32 (1H, д, $J = 1.6$, 3-H); 3.92 (1H, д, $J = 1.6$, 2-H); 5.40 (1H, с, 2'-H); 7.17 (4H, ААВВ, $J_{AB} = 8.6$, NC ₆ H ₄); 7.40 (5H, с, C ₆ H ₅); 12.73 (1H, уш. с, NH)
4	3410, 1628, 1550, 1508, 1473, 1423, 1273, 1207, 1158, 979, 943, 837, 760	1.29 (3H, с, 3-CH ₃); 1.83 (3H, с, 6-CH ₃); 2.38 (3H, с, <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄); 2.89 (1H, с, 3-OH); 3.49, 3.82 (2H, АВ, $J_{AB} = 12.5$, 2,2-H ₂); 4.95 (1H, с, 5-H); 7.24, 7.30 (4H, ААВВ, $J_{AB} = 8.6$, <i>p</i> -C ₆ H ₄)

*ИК спектры соединений **1h**, **i**, **2a–с**, **e**, **f**, **h**, **3** снимали в CCl₄, **2d**, **g**, **i**, **4** – в KBr.

ноном образуют исключительно 5-гидрокси-2-метилиндолы. Для получения эпоксиаминовинилкетона, способного в конденсации с *n*-бензохиноном к образованию соответствующего 5-гидроксииндола, в реакцию переаминирования с *n*-толуидином вводили кетон **1i**. Образовавшийся кетон **3** далее конденсировали с *n*-бензохиноном.

Реакцию проводили в ацетоне, диоксане, метаноле и уксусной кислоте при разных температурах. Однако во всех случаях наблюдалось осмоление реакционной смеси. Удавалось идентифицировать только исходный кетон **3** и хингидрон.

При взаимодействии **1h** с *n*-толуидином вместо ожидаемого продукта переаминирования с выходом 65% был получен 3-гидрокси-3,6-диметил-1-(*n*-толил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-он (**4**).

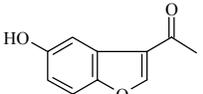
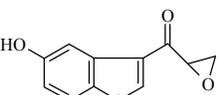
Строение синтезированных соединений **1h–j**, **2a–i**, **3**, **4** полностью подтверждается данными элементного анализа (табл. 1) и спектральными характеристиками (табл. 2).

В ИК спектрах бензофуранов **2a–i** полоса карбонильного поглощения находится в области 1670–1640 см⁻¹, что заметно ниже частоты колебания карбонила, сопряженного с ароматической системой.

Силовая постоянная и частота валентных колебаний двойной связи симбатно связаны с ее π-порядком. Делокализация π-электронов связи при сопряжении уменьшает этот порядок и, соответственно, частоту связи [7]. Рассчитанные полуэмпирическим методом PM3 [8] для геометрии, оптимизированной методом INDO [9] в рамках комплекта программ

Таблица 3

Заряды, порядки связей, силовые постоянные и частота валентных колебаний карбонила некоторых карбонильных соединений и бензофурана **2a**

Формула	Заряды на С и О связи C=O (INDO)	Порядок π-связи C=O (INDO)	Силовая постоянная, мдин /Å	Найденная частота связи C=O, см ⁻¹ (INDO PM3)	Экспериментальная частота, см ^{-1*}
	0.308 -0.332	0.81486	11.84	1713	1719 [12]
	0.295 -0.331	0.79318	11.52	1698	1693 [12]
	0.295 -0.345	0.78655	11.37	1677	1667
	0.292 -0.345	0.78175	11.06	1654	1653

*Растворитель – CCl₄.

HyperChem 5.1, частоты валентных колебаний карбонильной группы ацетона, ацетофенона, 5-гидрокси-3-ацетилбензофурана и бензофурана **2a** близки к экспериментальным значениям частот колебания карбонильной группы для указанных соединений (табл. 3), что подтверждает прямую зависимость между частотой колебания карбонила и его π -порядком. Более низкое значение последнего для карбонильной группы у бензофурана **2a** по сравнению с таковыми у 3-ацетил-5-гидрокси-бензофурана позволяет предположить, что существует определенное сопряжение карбонила бензофуранов **2a-i** с эпоксидным циклом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры 0.15 молярных растворов соединений **1h-i**, **2a-c,e,f,h** и **3** (в CCl_4) получены на спектрофотометре Spesord IR-75, соединений **2d,g,i** и **4** (в таблетках KBr) – на спектрофотометре UR-20. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Tesla BS-467 (60 МГц) в дейтероацетоне (**2a-f**), дейтерохлороформе (**1h**), CCl_4 (**1i** и **3**), дейтеропиридине (**2i**), эталон ГМДС. Спектры ЯМР ^1H соединений **2g,h** и **4** получены в дейтероацетоне на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц), эталон ТМС.

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлялся на пластинах Silufol. Элюент смесь ацетон–гексан, 1:1–1:3, проявитель пары иода или 4% раствор KMnO_4 .

Характеристики соединений **1h-i** и **3**, **2a-i** и **4** приведены в табл. 1, 2.

Эпоксиминовинилкетоны **1a-g** получены как описано ранее [1, 10].

3-Ацетил-5-гидроксибензофуран, карбонильное поглощение которого приведено в табл. 3, синтезирован согласно методике работы [11]. Приведенные в табл. 3 силовые постоянные f оценены в двухатомном приближении по формуле $f = 4\pi^2\nu^2 C^2 M$, где ν – вычисленная частота, см^{-1} , C – скорость света, а M – приведенная масса атомов карбонильной группы.

2-(3-N,N-Диметиламино-3-метилакрилоил)-2-метилоксиран (1h). Из раствора 10.1 г (0.1 моль) 2-ацетил-2-метилоксирана и 17.3 г (0.13 моль) диметилацетата N,N -диметилацетамида в 50 мл толуола отгоняют метанол, следя за тем, чтобы температура кипения не превышала 75°C . Окончание реакции определяли по количеству отогнанного метанола. Далее толуол удаляют на роторном испарителе. Остаток охлаждают. Выпавшие кристаллы продукта **1h** отфильтровывают, промывают сухим эфиром и кристаллизуют из смеси эфир–гексан, 1:1.

транс-**2-(3-N,N-Диметиламино-3-метилакрилоил)-3-фенилоксиран (1i)** получают аналогично соединению **1h** из *транс*-2-ацетил-3-фенилоксирана и диметилацетата диметилацетамида.

транс-**2-(3-*n*-Толуидино-3-метилакрилоил)-3-фенилоксиран (3)** и **3-гидрокси-3,6-диметил-1-(*n*-толил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-он (4)**. Раствор 0.01 моль *n*-толуидина и 0.008 моль соответствующего кетона **1i** или **1h** в 15 мл 80% уксусной кислоты выдерживают 1сут при комнатной температуре, затем разбавляют 40 мл воды. Выпавшие кристаллы продукта отфильтровывают и кристаллизуют из метанола.

5-Гидрокси-3-(1-оксо-2,3-эпоксиалкил)бензофураны (2a-i). К раствору 0.1 моль кетона **1a-i** в 50 мл уксусной кислоты при комнатной температуре добавляют при перемешивании 0.1 моль *n*-бензохинона. После растворения хинона реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 4 ч. Выпавшие кристаллы продукта **1a-i** отфильтровывают, промывают 50% уксусной кислотой, водой и высушивают в пистолете Фишера.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. З. Стасевич, М. В. Кудреватых, О. Н. Бубель, *XTC*, 225 (1998).
2. С. D. Nenitzescu, *Bull. Soc. Chim. Romani*, **11**, 37 (1927).

3. А. Н. Гринев, Н. К. Кульбовская, А. П. Терентьев, *ЖОХ*, **25**, 1355 (1955).
4. И. Н. Пидевич, *Фармакология серотонинреактивных структур*, Медицина, Москва, 1977.
5. В. П. Сергеев, Н. Л. Шимановский, *Рецепторы физиологически активных веществ*, Медицина, Москва, 1987.
6. А. Н. Гринев, В. И. Шведов, И. П. Сугрובה, *ЖОХ*, **31**, 2298 (1961).
7. Е. М. Попов, Г. А. Коган, В. Н. Желтова, *Теор. и эксперим. химия*, **6**, № 1, 14 (1970).
8. J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, **10**, 209 (1989).
9. J. A. Pople, D. L. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill, New York, 1970.
10. Г. З. Стасевич, О. Н. Бубель, И. Г. Тищенко, М. В. Кудреватых, *ХГС*, 1028 (1987).
11. Ф. А. Трофимов, И. Т. Муханова, А. Н. Гринев, *ЖОрХ*, **3**, 2185 (1967).
12. Л. Беллами, *Новые данные по ИК спектрам сложных молекул*, Мир, Москва, 1971, 167.

Белорусский государственный университет,
Минск 220050
e-mail: organic@chem.bsu.by

Поступило в редакцию 12.07.2000
После доработки 10.03.2001