

Синтез 7-оксогексагидробензо[*b,d*]фуранов на основе 2-гидроксибензальдегидов

Кильметьев А.С.,^{*а,б} Шульц Э.Э.,^а Толстикова Г.А.^а

^а Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, 630090, пр. Лаврентьева, 9, Новосибирск. Факс: 383 330 9752; тел: 383 330 8533; E-mail: alexkilm@nioch.nsc.ru

^б Новосибирский Государственный Университет, 630090, ул. Пирогова, 2, Новосибирск.

В работе рассмотрен подход к синтезу 3-этоксикарбонилбензо[*b*]фуранов из соответствующих 2-гидроксибензальдегидов и этилового эфира диазоуксусной кислоты в присутствии каталитического количества тетрафторборной кислоты с выходами до 92%. Исследовано поведение полученных соединений в качестве диенофилов в реакции Дильса-Альдера с диеном Данишевского, что представляет возможности для синтеза соединений с остовом 7-оксогексагидробензо[*b,d*]фурана, являющегося структурным фрагментом ряда ценных алкалоидов.

Введение

В настоящее время известны многие природные и синтетические биологически активные соединения, содержащие в своей структуре фрагмент бензо[*b*]фурана **1** и востребованные для целей медицинской химии. В их числе имеются эффективные спазмолитические и антиаритмические препараты¹, анестетики и анальгетики², соединения с противодиабетической активностью³. Из природных соединений следует отметить алкалоиды: морфин **2**, галантамин **3**⁴, лунаридин **4**. Была отмечена биоизостерия бензофуранового и индольного колец – замещённые бензо[*b*]фураны вызывают фармакологические эффекты, схожие с обнаруженными для индолов аналогичной структуры^{5,6}.

Несмотря на наличие значительного числа методов построения структуры бензо[*b*]фурана, разработка способов получения соответствующим образом замещённых соединений данного типа находится в постоянном развитии.

Так, синтез бензо[*b*]фуран-3-карбоновых кислот и их эфиров **5** первоначально осуществляли путём селективного термического декарбоксилирования соответствующих бензо[*b*]фуран-2,3-дикарбоновых кислот или их моноэфиров^{7,8}. Использование другого подхода подразумевало взаимодействие оксида углерода (IV) с магнием или литийорганическим соединением, полученным из соответствующего 3-бромбензо[*b*]фурана. Практическая значимость указанного подхода для некоторых 3-бромбензо[*b*]фуранов существенно снижается по причине образования в качестве основных продуктов соответствующих 2-гидроксифенилацетиленов – как результата раскрытия фуранового цикла.

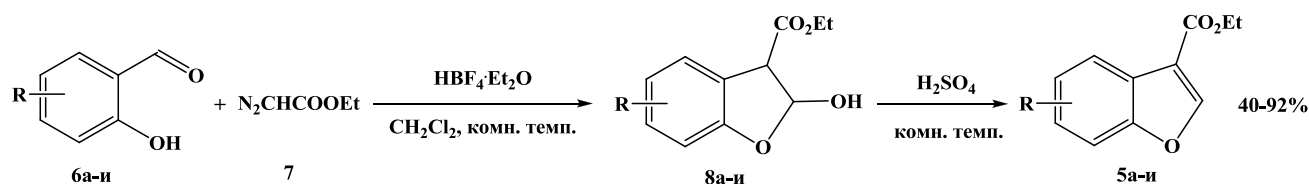
Перспективным методом следует считать получение эфиров бензо[*b*]фуран-3-карбоновых кислот при катализируемом соединениями палладия взаимодействии с оксидом углерода (II) и спиртами 3-трифторметилсульфонилбензо[*b*]фуранов, полученных по реакции бензо[*b*]фуран-3-онов с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты⁹.

Другим интересным подходом является реакция соответствующих 2-гидроксибензальдегидов **6** и этилового эфира диазоуксусной кислоты **7** в присутствии тетрафторборной кислоты¹⁰ с выходами до 90%. Синтез представляет собой двухстадийный процесс, заключающийся в образовании соответствующих полуацеталей – 2-гидрокси- 2,3-дигидро-3-этоксикарбонилбензо[*b*]фуранов **8**, и их последующей дегидратации с образованием целевых соединений (см. схему № 1).

Результаты и обсуждение

Обработка 2-гидроксибензальдегидов **6а-н** каталитическим количеством эфира тетрафторборной кислоты (10 мольн. %) и последующее взаимодействие с избытком этилового эфира диазоуксусной кислоты **7** приводит к образованию этиловых эфиров бензо[*b*]фуран-3-карбоновых кислот **5а-н**, выделенных колоночной хроматографией с выходами 40-92%. Проведение реакции в концентрированных растворах (концентрация исходного раствора альдегида в дихлорметане 0.5...0.7 г/мл) сопровождается низкой конверсией исходного альдегида (до 25%). Увеличение разбавления (концентрация исходного раствора около 0.1 г/мл) позволило достичь увеличения конверсии до количественной. Не было выявлено влияния на выход целевых соединений количества добавляемой в реакционную смесь тетрафторборной кислоты (от 10 до 20 мольных %), времени и температуры проведения реакции. Напротив, увеличение количества вводимого в реакцию этилдиазоацетата позволяет повысить выход соединений – изменение количества **7** с 1.6 мольных эквивалента до 2.5 мольных эквивалента позволило повысить выход соединения **9г** с 27 до 52% от теоретического. Уменьшение количества серной кислоты (до 0.5 мл на 0.005 моль исходного альдегида при времени обработки 5-10 минут) приводило к неполной дегидратации и образованию смеси продуктов **5** и **8**.

Высоких выходов (не менее 90%) удалось добиться только в случае некоторых соединений (**9а**



a R = H; б R = 5,7-*t*-Bu₂; в R = 5-MeO(CH₂)₂, 7-*t*-Bu; г R = 7-MeO; д R = 6-MeO; е R = 5-MeO; ж R = 4-MeO; з R = 5-NO₂; и R = 5-I, 7-MeO.

Схема 1. Получение 3-этоксикарбонилбензо[*b*]фуранов.

и 9б), не содержащих сильных +M или -M-заместителей, в остальных случаях выходы целевых соединений (как правило, 50-60%) следует признать удовлетворительными. Умеренные выходы метоксизамещённых соединений можно объяснить меньшей устойчивостью M⁺-замещённых соединений в присутствии окислителя в кислой среде (концентрированной серной кислоты). Напротив, наличие нитрогруппы в соединении 9з может снижать выход вследствие свойств нитрогруппы как акцептора протонов, которая может служить дополнительным реакционным центром (помимо формильной группы) и, в принципе, способствовать проявлению окислительных свойств. Образующиеся в ходе первой стадии промежуточные соединения – 2-гидрокси-2,3-дигидро-3-этоксикарбонилбензо[*b*]фураны 8 – не выделяли целенаправленно, а подвергали дегидратации в том же реакционном сосуде, в котором их получали. Тем, не менее, в одном из экспериментов в результате неполной дегидратации была получена смесь соединений 5г и 8г, соединение 8г было выделено с помощью колоночной хроматографии.

Полученные 3-этоксикарбонилбензо[*b*]фураны были использованы в качестве диенофилов в реакции Дильса-Альдера с 4-метокси-2-триметилсилилокси-бутадиеном-1,3 9 (диеном Данишевского) в толуоле с двумя вариантами нагрева: в запаянной ампуле при 160-165°C и под действием микроволнового излучения (180°C). Последующая обработка трифторуксусной кислотой и водой приводила к гидролизу триметилсилилокси групп и получению кетонов типа 10. Соединение 5г показало высокую активность и региоселективность в реакции циклоприсоединения. Были выделены соединения 10г с остовом 7-оксогексагидродибензо[*b,d*]фурана (строение установлено с помощью ¹H- и ¹³C-ЯМР спектроскопии) и производное бифенила 11г (строение подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа), которое, предположительно, образуется при раскрытии

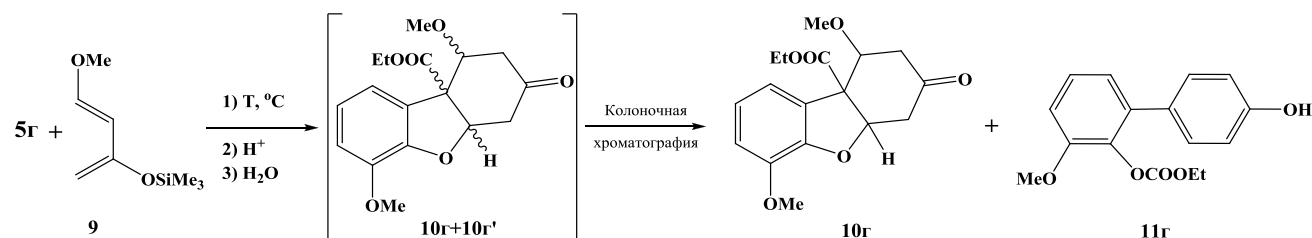


Схема 2. 3-этоксикарбонилбензо[*b*]фураны в реакции Дильса-Альдера

Табл. 1. Продукты реакции между 5г и 9

№	Кол-во 9	Условия	Конверсия	Выход ^a	
				10г	11г
1	5 экв.	МВИ, 3 ч	65%	19%	38%
2	2.5 экв.	Ампула, 32 ч	76%	42%	32%

^a Выход после хроматографии с учётом конверсии.

фуранового кольца в стереоизомере соединения 10г, 10г', сигналы которого отчётливо видны в спектре ¹H-ЯМР, но выделить его в неизменном виде не удалось. (см. схему № 2). На образование 10г' в виде определённого региоизомера указывают как вид сигналов в спектре ¹H-ЯМР (мультиплетность сигналов протонов циклогексанового кольца однозначно определяет образование 7-оксо-, а не 6-оксопроизводного), так и строение продукта 11.

Экспериментальная часть

Все растворители перед проведением экспериментов подвергали очистке. Спектры ЯМР записаны на приборах Bruker AV 300 и AV 400 для растворов веществ в CDCl₃, рабочие частоты 300.13 МГц и 400.13 МГц для ¹H, 75.48 МГц и 100.61 МГц для ¹³C. В качестве стандарта использованы: для ¹H-ЯМР сигнал остаточных протонов растворителя, который для CDCl₃ приняли равным 7.24 м.д., для ¹³C-ЯМР триплетный сигнал атома углерода-13 в CDCl₃, принятый равным 77.0 м. д.

Спектры ИК записаны с помощью ИК-Фурье спектрометра Vector 22: в KBr для кристаллических образцов, в тонком слое для маслообразных. УФ спектры поглощения регистрировали с помощью УФ-Вид спектрофотометра HP 8453 UV-Vis для растворов образцов в хлороформе или этаноле. Температуру плавления веществ измеряли с помощью прибора Stuart SMP 30.

В работе была использована микроволновая печь SEM Discovery мощностью 300 Вт.

Общая методика получения этиловых эфиров

бензо[b]фуран-3-карбоновых кислот. В 10 мл дихлорметана растворили 0.01 моль соответствующего 2-гидроксibenзальдегида (**ба-и**), при перемешивании по каплям добавили 0.15 мл 0.001 моль эфира тетрафторборной кислоты. Затем при перемешивании по каплям добавили раствор 3.4 мл (0.03 моль) этилового эфира диазоуксусной кислоты **7** в 12 мл дихлорметана. После того, как прекратилось выделение азота, реакционную смесь перемешивали в течение 20-30 минут, сконцентрировали, после чего добавили при перемешивании 1.5 мл концентрированной серной кислоты. Через 10 минут реакционную смесь разбавили 10 мл дихлорметана и нейтрализовали кислоту прибавлением твёрдого гидрокарбоната натрия. Твёрдый осадок отфильтровали и промыли смесью петролейного эфира и диэтилового эфира в соотношении 9:1. Фильтрат двукратно хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – смесь петролейного эфира с диэтиловым эфиром в соотношении 9:1 и 19:1. После отгонки растворителя получали соответствующие 3-этоксикарбонилбензо[b]фураны.

3-этоксикарбонилбензо[b]фуран 5а получен в виде прозрачной маслообразной жидкости с выходом 90% от теоретического. Спектр ^1H -ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 1.40 т (3H, 7), 4.39 к (2H, 7), 7.31-7.37 м (2H), 7.49-7.52 м (1H), 8.03-8.06 м (1H), 8.24 с (1H^2). Спектр ^{13}C -ЯМР, δ , м.д.: 14.30, 60.47, 111.57, 114.65, 121.97, 124.04, 124.56, 125.16, 150.86, 155.51, 163.35.

5,7-дитретбутил-3-этоксикарбонилбензо[b]фуран 5б получен в виде светло-жёлтых игл с $T_{\text{пл.}} = 80-81^\circ\text{C}$ с выходом 92%. Спектр ^1H -ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 1.38 с (9H), 1.40 т (3H, 7), 1.47 с (9H), 4.38 к (2H, 7), 7.30 дд (1H^6 , 2), 7.93 д (1H^4 , 2), 8.22 с (1H^2). Спектр ^{13}C -ЯМР, δ , м.д.: 14.34, 29.80, 31.80, 60.29, 68.16, 114.30, 115.81, 119.82, 124.75, 134.24, 147.06, 150.12, 152.30, 163.74.

5-(2-метоксиэтил)-7-третбутил-3-этоксикарбонилбензо[b]фуран 5в получен в виде жёлтых игольчатых кристаллов с выходом 40%. Спектр ^1H -ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 1.40 т (3H, 7), 1.46 с (9H), 2.98 т (2H, 7), 3.37 с (3H), 3.64 т (2H, 7), 4.38 к (2H, 7), 7.09 дд (1H^6 , 2), 7.77 дд (1H^4 , 2), 8.22 с (1H^2). Спектр ^{13}C -ЯМР, δ , м.д.: 14.38, 29.80, 34.21, 36.33, 58.62, 60.35, 73.98, 114.14, 119.40, 123.09, 125.26, 134.66, 134.96, 150.19, 152.91, 163.61.

7-метокси-3-этоксикарбонилбензо[b]фуран 5г получен в виде белых кристаллов с $T_{\text{пл.}} = 39-40^\circ\text{C}$ с выходом 50%. Спектр ^1H -ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 1.40 т (3H, 7), 3.99 с (3H), 4.38 к (2H, 7), 6.84 дд (1H^6 , 8, 1), 7.25 дд (1H^5 , 8, 8), 7.62 дд (1H^4 , 8, 1), 8.23 с (1H^2). Спектр ^{13}C -ЯМР, δ , м.д.: 14.27, 55.95, 60.49, 107.05, 113.95, 114.98, 124.85, 126.25, 144.88, 145.34, 150.75, 163.26.

6-метокси-3-этоксикарбонилбензо[b]фуран 5д получен в виде белых игольчатых кристаллов с $T_{\text{пл.}} = 54-55^\circ\text{C}$ (лит. $55-56^\circ\text{C}$) с выходом 56%. Спектр ^1H -ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 1.39 т (3H, 7), 3.83 с (3H), 4.37 к (2H, 7), 6.96 дд (1H^6 , 9, 2), 7.01 дд (1H^7 , 2), 7.88 д (1H^4 , 9), 8.14 с (1H^2). Спектр ^{13}C -ЯМР, δ , м.д.: 14.33, 55.63, 60.45, 95.86, 113.19, 114.59, 117.78, 122.05, 149.88, 156.52, 158.48, 163.49.

5-метокси-3-этоксикарбонилбензо[b]фуран 5е получен в виде прозрачной жёлтой маслообразной жидкости с выходом 85%. Спектр ^1H -ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 1.39 т (3H, 7), 3.85 с (3H), 4.38 к (2H, 7), 6.93 дд (1H^6 , 9, 3), 7.38 д (1H^7 , 9), 7.50 д (1H^4 , 8), 8.19 с (1H^2). Спектр ^{13}C -ЯМР, δ , м.д.: 14.30, 55.76, 60.40, 103.63, 112.12, 114.40, 114.52, 125.32, 150.41, 151.40, 156.86, 163.43.

4-метокси-3-этоксикарбонилбензо[b]фуран 5ж получен в виде жёлтой жидкости с выходом 52%. Спектр ^1H -ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 1.37 т (3H, 7), 3.95 с (3H), 4.35 к (2H, 7), 6.75 дд (1H, 8, 1), 7.13 дд (1H, 8, 1), 7.27 дд (1H^6 , 8, 8), 8.13 с (1H^2). Спектр ^{13}C -ЯМР, δ , м.д.: 14.27, 55.88, 60.58, 104.71, 105.13, 113.84, 115.00, 126.20, 150.12, 154.40, 157.19, 162.65.

5-нитро-3-этоксикарбонилбензо[b]фуран 5з получен в виде белых игольчатых кристаллов с $T_{\text{пл.}} = 129-130^\circ\text{C}$ с выходом 56%. Спектр ^1H -ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 1.44 т (3H, 7), 4.44 к (2H, 7), 7.62 д (1H^7 , 9), 8.28 дд (1H^6 , 9, 2), 8.95 д (1H^4 , 2), 8.37 с (1H^2). Спектр ^{13}C -ЯМР, δ , м.д.: 14.32, 61.19, 112.27, 115.70, 118.82, 121.13, 125.21, 145.12, 153.29, 157.92, 162.14.

5-йод-7-метокси-3-этоксикарбонилбензо[b]фуран 5и получен в виде белых кристаллов с $T_{\text{пл.}} = 128-129^\circ\text{C}$ с выходом 58%. Спектр ^1H -ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 1.39 т (3H, 7), 3.97 с (3H), 4.38 к (2H, 7), 7.11 д (1H, 1), 7.99 д (1H, 1), 8.17 с (1H^2). Спектр ^{13}C -ЯМР, δ , м.д.: 14.32, 56.31, 60.78, 87.95, 114.24, 116.38, 123.09, 128.13, 144.58, 145.72, 151.10, 162.78.

Реакция Дильса-Альдера.

Вариант 1. В продутую аргоном стеклянную ампулу поместили 0.22 г (0.001 моль) 7-метокси-3-этоксикарбонилбензо[b]фурана **5г** и 0.52 мл (0.00266 моль) 4-метокси-2-триметилсилоксибутадиена-1,3 **9** (диена Данишевского) в 4.0 мл толуола, ампулу запаляли, затем выдерживали в масляной бане при температуре бани $165-170^\circ\text{C}$ в течение 32 ч. По истечении указанного времени ампулу вскрыли, содержимое перенесли в круглодонную колбу, ампулу промыли дихлорметаном (3×5 мл).

Вариант 2. В продутую аргоном пробирку поместили 0.11 г (0.005 моль) 7-метокси-3-этоксикарбонилбензо[b]фурана **5г** и 0.52 мл (0.00266 моль) 4-метокси-2-триметилсилоксибутадиена-1,3 (диена Данишевского) в 2.5 мл толуола, пробирку поместили в микроволновую печь СЕМ, перемешивали и нагревали до 180°C , выдерживали при этой температуре в течение 3 ч. По истечении указанного времени пробирку извлекли из печи, содержимое перенесли в круглодонную колбу, пробирку промыли дихлорметаном (2×5 мл).

Обработка полученных реакционных смесей: отогнали растворитель, к остатку добавили 6 мл дихлорметана и 1 каплю трифторуксусной кислоты, перемешивали в течение 12 ч. По истечении указанного времени смесь влили в делительную воронку, промыли 5 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Органический слой отделили, водный экстрагировали дихлорметаном (3×4 мл), объединённый экстракт сушили сульфатом магния. После этого фильтровали раствор и отгоняли растворитель.

Выделение продуктов осуществляли с помощью колоночной хроматографии. Исходный 7-метокси-3-этоксикарбонилбензо[b]фуран **5г** отделяли при использовании в качестве элюента смеси петролейного эфира с диэтиловым эфиром в соотношении 90:10...80:20. Этил(4'-гидрокси-3-метоксибифенил-2-ил)карбонат **11г** (белые игольчатые кристаллы) выделен при использовании в качестве элюента смеси петролейного эфира с дихлорметаном в соотношении 50:50...20:80. Спектр ¹H-ЯМР, δ, м.д. (J, Гц): 1.26 т (3H, 7), 3.88 с (3H), 4.20 к (2H, 7), 6.82-6.86 м (2H), 6.94 дд (1H, 8, 1), 6.96 (1H, 8, 1), 7.24 дд (1H⁵, 8, 8), 7.31-7.34 м (2H). Этиловый эфир 4,9-диметокси-7-оксо-5а,6,7,8,9,9а-гексагидродибензо[b,d]фуран-9а-карбоновой кислоты **10г** (бесцветная густая жидкость) выделен при использовании в качестве элюента смеси петролейного эфира с дихлорметаном в соотношении 20:80...0:100. Спектр ¹H-ЯМР, δ, м.д. (J, Гц): 1.27 т (3H, 7), 2.12 дд (1H, 18, 11), 2.58 дд (1H, 18, 4), 2.76 дд (1H, 17, 4), 3.04 дд (1H, 17, 4), 3.33 с (3H), 3.99 с (3H), 4.25 дд (1H, 11, 4), 4.26 к (2H, 7), 5.28 дд (1H, 4, 4), 6.81 дд (1H⁶, 8, 1), 7.25 дд (1H⁵, 8, 8), 7.07 дд (1H⁴, 8, 1). Спектр ¹³C-ЯМР, δ, м.д.: 14.08, 40.61, 41.88, 55.86, 57.94, 60.19, 62.12, 77.93, 83.02, 112.25, 120.35, 121.42, 124.83, 144.19, 148.33, 172.53, 205.68.

Библиографический список

- 1 Граник, В.Г. *Основы медицинской химии*. М.: Вузовская книга, **2001**. 384 с.
- 2 Boyle, E.A., Mangan, F.R., Markwell, R.E., Smith, S.A., Thomson, M.J., Ward, R.W., Wyman, P.A. // *Journal of medicinal chemistry*. **1986**. V. 29. P. 894.
- 3 Tsujihara, K., Hongu, M., Saito, K., Kawanishi, H., Kuriyama, K., Matsumoto, M., Oku, A., Ueta, K., Tsuda, M., Saito, A. // *Journal of medicinal chemistry*. **1999**. V. 42. P. 5311.
- 4 Marco-Contelles, J., do Carmo Carreiras, M., Rodriguez, C., Villarroja, M., Garcia, A.G. // *Chemical Reviews*. **2006**. V. 106. P. 116.
- 5 Tomaszewski, Z., Johnson, M.P., Huang, X., Nichols, D.E. // *Journal of medicinal chemistry*. **1992**. V. 35. P. 2061.
- 6 Ohemeng, K. A., Appollina, M. A., Nguyen, V. N., Schwender, C. F., Singer, M., Steber, M., Ansell, J., Argentieri, D., Hageman, W. // *Journal of medicinal chemistry*. **1994**. V. 37. P. 3663.
- 7 Titoff, V., Müller, H., Reichstein, T. // *Helvetica chimica acta*. **1937**. V. 20. P. 883.
- 8 Noyce, D. S., Nichols, R. W. // *Journal of organic chemistry*. **1972**. V. 37. P. 4311.
- 9 Reichstein, T., Baud, J. // *Helvetica chimica acta*. **1937**. V. 20. P. 892.
- 10 Gilman, H., Melstrom, D. S. // *Journal of American Chemical Society*. **1948**. V. 70. P. 1655.
- 11 Morice, C., Garrido, F., Mann, A., Suffert, J. // *Synlett*. **2002**. N. 3. P. 501.
- 12 Dudley, M. E., Morshed, M. M., Hossain, M. M. // *Synthesis*. **2006**. N. 10. P. 1711.