

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н.Д.ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи

НАУМОВ  
Олег Александрович

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ АННЕЛИРОВАННЫХ  
2-АМИНО-4*H*-ПИРАНОВ И ДИЦИАНОАНИЛИНОВ

Специальность 02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

---

Москва - 2003

Работа выполнена в группе химии нитрилов  
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор химических наук **Шестопалов Анатолий Михайлович**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Старший научный сотрудник, кандидат химических наук **Самет Александр Викторович**

Заслуженный деятель науки и техники РФ,

профессор, доктор химических наук **Швехгеймер Мария-Генрих Августович**

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,

Химический факультет

Защита диссертации состоится 19 декабря 2003 г. в 11<sup>30</sup> на заседании диссертационного совета К 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д.47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан 19 ноября 2003 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета К 002.222.01 ИОХ РАН

доктор химических наук



Л.А. Родиновская

2005-н  
1951

**Актуальность проблемы:** Монокарбонильные бензоаннелированные соединения широко используются в органическом синтезе в качестве исходных реагентов. Так, взаимодействие карбонильных соединений с  $\alpha, \beta$ -непредельными нитрилами происходит с образованием карбо- и гетероциклов, труднодоступных другими методами. Возможность введения разнообразных заместителей в молекулы исходных соединений позволяет синтезировать широкий круг гетероциклов, в том числе замещенные пираны, тиопираны, пиридины, пиримидины и другие гетероциклы. Следует отметить, что в результате этих реакций образуются соединения, содержащие модифицируемые функциональные группы (вицинально расположенные циано-, карбонильные и аминокгруппы) и представляющие интерес в синтезе других соединений, важных практически и играющих значительную роль в различных биологических процессах. Их биологическая активность в большой степени зависит от их строения, а именно от наличия заместителей в гетероцикле, от аннелирования его с другими циклами. На практике эти соединения применяются в качестве красителей, пестицидов, лекарств.

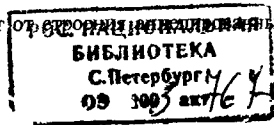
Непредельные соединения, активированные электроноакцепторными нитрильными заместителями, реагируют с карбонильными соединениями в мягких условиях, что позволяет в ряде случаев выделить промежуточные продукты, достичь высокой регио- и стереоселективности реакций и обеспечить простое аппаратное оформление процессов. Это важное преимущество, поскольку большинство известных синтетических методов, включающих использование арилметилмалононитрилов, являются многостадийными и не региоселективными. Кроме того, это дает нам представление о механизмах реакций, что в свою очередь позволяет создавать новые методы синтеза различных практически важных гетероциклов.

**Целью диссертационной работы являются:**

- Всестороннее изучение селективности реакции бензоаннелированных гетероциклических карбонильных соединений с  $\alpha, \beta$ -непредельными нитрилами;
- Разработка одностадийных методов синтеза аннелированных 2-амино-4Н-пиранов и дицианоанилинов, включая и новые гетероциклические системы;
- Изучение реакций гетероциклических карбонильных соединений с кетонами (производные циклогексанона и пиперидона) и производными циануксусной кислоты;
- Изучение влияния гетероатома, находящегося в положении 1 на направление реакции  $\alpha, \beta$ -непредельных нитрилов с монокарбонильными бензоаннелированными соединениями.

**Научная новизна и практическая ценность.**

- В результате всестороннего изучения реакций  $\alpha, \beta$ -непредельных нитрилов с бензоаннелированными гетероциклическими и карбоциклическими кетонами установлена селективность этих процессов, которая прежде всего зависит от строения



кетонов.

Реакции 1-ацетил-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-она, 2*H*-бензо[*b*]тиофен-3-она и 4,6-диметил-2*H*-тиено[2,3-*b*]пиридин-3-она с  $\alpha,\beta$ -непредельными нитрилами протекают с образованием аннелированных 2-амино-4*H*-пиранов.

Впервые установлено, что в отличие от указанных выше аналогичные реакции 6-метокси-2*H*-бензо[*b*]фуран-3-она протекают с образованием дицианоанилинов.

На основе этих данных разработаны новые простые селективные методы синтеза, не требующие предварительного получения и выделения  $\alpha,\beta$ -непредельных нитрилов, такие как:

- синтез замещенных 2-амино-4*H*-пирано[3,2-*b*]индолов путем трехкомпонентной конденсации моля кетона, моля малононитрила и моля соответствующего альдегида.
- синтез замещенных 2-аминодибензофуранов путем трехкомпонентной конденсации моля кетона, двух молей малононитрила и моля соответствующего альдегида.
- синтез замещенных 2-амино-4*H*-бензотиено[3,2-*b*]пиранов на основе трехкомпонентной конденсации моля кетона, моля малононитрила и моля соответствующего альдегида.
- синтез замещенных 2-амино-4*H*-пирано[2',3'-4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинов на основе трехкомпонентной конденсации моля кетона, моля малононитрила и моля соответствующего альдегида.

Практическую ценность представляет возможность использования полученных результатов в комбинаторной химии для создания библиотек карбо- и гетероциклов и поиска среди них биологически активных соединений.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на Седьмом симпозиуме по химии гетероциклов "Blue Danube" (Eger, Hungary, 1998), на Второй международной конференции молодых ученых "Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры" (Санкт-Петербург, Россия, 1999), на конференции "Молодежная научная школа по органической химии" (Екатеринбург, Россия, 2000) и на Третьем Всероссийском симпозиуме по органической химии "Стратегия и тактика органического синтеза" (Ярославль, Россия, 2001).

**Публикации.** Содержание диссертации изложено в трех статьях и четырех тезисах в сборниках докладов научных конференций.

**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 130 страницах, содержит 34 таблицы и 1 рисунок. Библиография включает 176 литературные ссылки на научные публикации. Диссертация включает в себя введение, литературный обзор «Взаимодействие карбонильных соединений с  $\alpha,\beta$ -непредельными нитрилами», обсуждение результатов диссертационной работы, экспериментальную часть, выводы и список литературы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Интенсивная разработка регио- и стереоселективных методов синтеза замещенных 2-амино-4-арил-3-циано-4*H*-пиранов связана с биологической активностью этих соединений. Наибольший интерес как биологически активные соединения представляют 2-амино-4-арил-3-циано-4*H*-пираны, аннелированные с кумарином, замещенными бензолами, хинолинами, нафталином и пиразолом, которые проявляют антикоагулянтные, антисклеротические, антираковые и другие практически важные свойства.

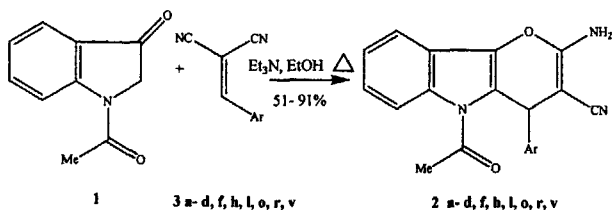
### 1.1 Реакции *N*-ацетил-индол-3-она с арилметиленмалонитрилами.

Особый интерес представляют пираны, аннелированные с другой биологически активной молекулой- индолом, которые были получены в две стадии: конденсацией 1-ацетил-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-она (1) с ароматическими альдегидами и последующей реакцией полученного 1-ацетил-2-арилметилен-1*H*-индол-3-она с малонитрилом.

Для разработки более простых методов синтеза замещенных пирано[3,2-*b*]индолов (2), мы изучили реакции 1-ацетил-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-она (1) с неопределенными нитрилами, а также трехкомпонентную конденсацию соединения 1, ароматических альдегидов и малонитрила.

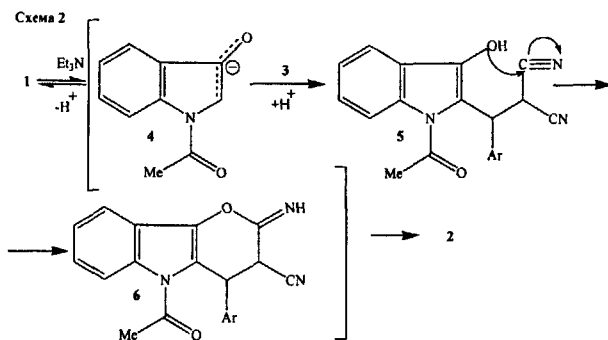
Реакция 1-ацетил-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-она (1) с неопределенными нитрилами 3 проводилась при непродолжительном кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина. В таких условиях взаимодействие протекает селективно и приводит к образованию 5-ацетил-2-амино-4-арил-3-циано-4,5-дигидропирано[3,2-*b*]индолов (2) с хорошим выходом (схема 1, *Метод А*).

Схема 1  
Метод А



2,3 Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (a), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(b), 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(c), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(d), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(f), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(h), 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(l), 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(o), 3-Pyridyl(r), 2-Thienyl-5-Br(v)

Схему данной реакции можно представить следующим образом (схема 2). Первоначально при обработке 1-ацетил-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-она (1) триэтиламином, образуется енолят-анион 4, который в дальнейшем взаимодействует с арилметилмалононитрилом 3 по реакции Михаэля. Аддукт Михаэля 5 в основной среде претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием иминопиранов 6. Таутомерное превращение последних приводит к 5-ацетил-2-амино-4-арил-3-циано-4,5-дигидропирано[3,2-*b*]индолам (2).



На направление реакции влияет природа заместителя в арилметилмалононитриле 3. Так, например, в реакцию хорошо вступает незамещенный фенилметилмалононитрил 3а, его замещенные аналоги, содержащие акцепторный заместитель - (нитро группу, атом галогена), а также гетероциклические производные пиридинового и тиофенового ряда. Арилметилмалононитрилы 3, содержащие электронодонорные заместители (одну или две алкоксигруппы, диалкиламино группы), в реакцию не вступают. Наиболее вероятно, что это

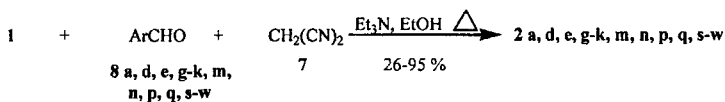
связано с понижением электрофильности  $\beta$ -С-атома непредельного нитрила, вызванным электронодонорными заместителями.

## 1.2. Одностадийный синтез 2-амино-4-арил-5-ацетил-3-цианопирано[3,2-*b*]индолов.

Пираны **2** можно получить более простым методом, в одну стадию, без предварительного синтеза арилметилмалонитрилов **3**, путем трехкомпонентной конденсации *N*-ацетил-индол-3-она (**1**), малонитрила **7** и соответствующего альдегида **8** (схема 3, *Метод В*). Трехкомпонентная конденсация и ранее использовалась для синтеза замещенных 2-амино-4*H*-пиранов. Конденсацией альдегидов, малонитрила и этилового эфира ацетоуксусной кислоты были получены соответствующие 2-амино-4-арил-6-метил-3-циано-5-этоксикарбонил-4*H*-пираны.

Схема 3

Метод В



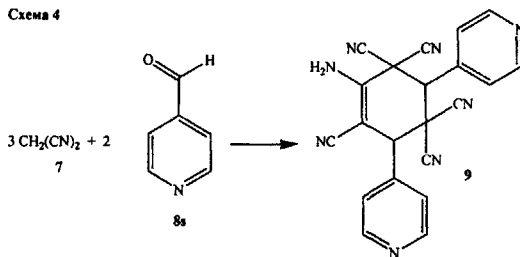
2,4 Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(a), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(d), 2-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(e), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(g), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(h), 2-Cl-3-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(i),  
 2-Cl-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(j), 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(k), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(m), 2-F-5-BrC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(n), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(p),  
 3-NO<sub>2</sub>-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(q), 4-Pyridyl(s), 3-Thienyl(t), 2-Thienyl(u), 2-Thienyl-5-Br(v),  
 4-COOCN<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(w)

Реакцию проводили при непродолжительном кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина. В таких условиях реакция протекает селективно с образованием пиранов **2**. Хотя выход целевых соединений этой стадии ниже, чем по *методу А*, но с учетом предварительного синтеза непредельных нитрилов в итоге он выше примерно на 10- 15% (таб. 1).

Таблица 1. Выходы соединений 2 по методу А и методу В.

Ar	Выход 2 (Метод А), %	Выход 2 (Метод В), %
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (2a)	59	80
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2d)	76	69
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2h)	90	73
2-Thienyl-5-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2v)	18	26

Некоторые соединения, в частности, аннелированный пиран, содержащий 4-пиридильный заместитель, могут быть получены только этим методом, поскольку реакция малононитрила 7 и альдегида 8s не останавливается на образовании непредельного нитрила, а дает замещенный циклогексен 9 (схема 4).



В то же время, в ходе 3-компонентной конденсации промежуточно генерируемый 4-пиридинметилмалононитрил сразу взаимодействует с N-ацетил-индол-3-оном (1), и образуется соответствующий пирано[3,2-*b*]индол.

Ранее продуктам реакции 1-ацетил-2-арилметил-1*H*-индол-3-она (1) с малононитрилом ошибочно приписывалась структура ациклических аддуктов Михаэля которая затем была исправлена. Для надежного установления структуры продуктов этих реакций их строение было изучено с использованием различных физико-химических методов анализа, включая РСА\*.

Наблюдаемое пространственное расположение ацетильной группы приводит к невалентному взаимодействию O(2)...H(4A), которое, можно рассматривать как



внутримолекулярный контакт (ВМК) с параметрами: C(4)...O(2) 2.771(4), C(4)-H(4A) 1.0, O(2)...H(4A) 2.42 Å, угол C(4)-H(4A)... O(2) 101°. Образование ВМК, вероятно, происходит в аддукте Михаэля 5, последующая циклизация которого приводит к образованию одного из двух возможных изомеров с аксиальным расположением фенильного заместителя.

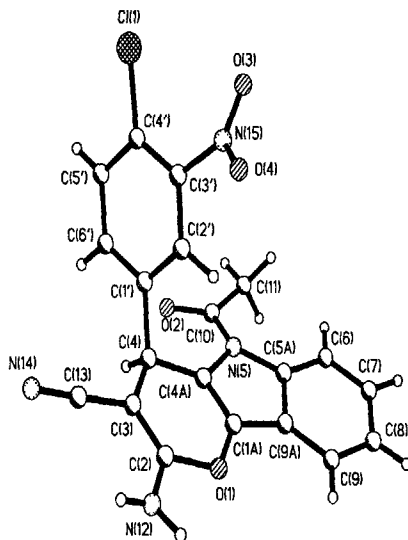


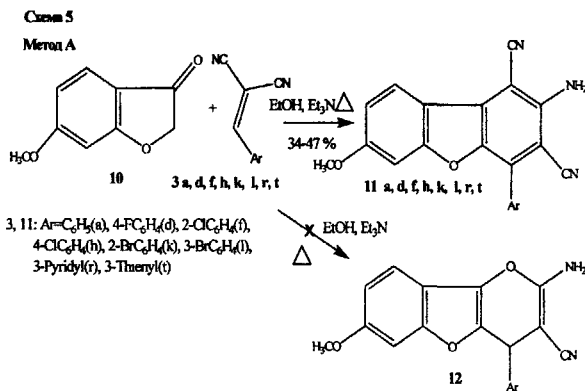
Рис 1 Общий вид молекулы 5-ацетил-2-амино-4-(3'-нитро-4'-хлорфенил)-3-циано-4,5-дигидроитрано[3,2-в]индола.

## 2.1 Реакции 6-метокси-2H-бензо[b]фуран-3-она с арилметиленмалонитрилами.

Продолжая исследования реакций гетероциклических кетонов с 2-арил(гетарил)-1,1-дицианоэтиленами, мы изучили взаимодействие арилметиленмалонитрилов 3 с 6-метокси-2H-бензо[b]фуран-3-оном (10)- кислородным аналогом 3-оксоиндола.

\* Рентгеноструктурное исследование проводил В.Н.Нестеров в ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН.

Оказалось, что в этом случае реакция протекает с образованием 2-амино-4-арил-1,3-дициано-7-метоксидibenzo[*b,d*]фуранов (11), а не ожидаемых 2-амино-4-арил(гетарил)-7-метокси-3-циано-4Н-пиран[3,2-*b*]бензофуранов (12) (схема 5, Метод А).

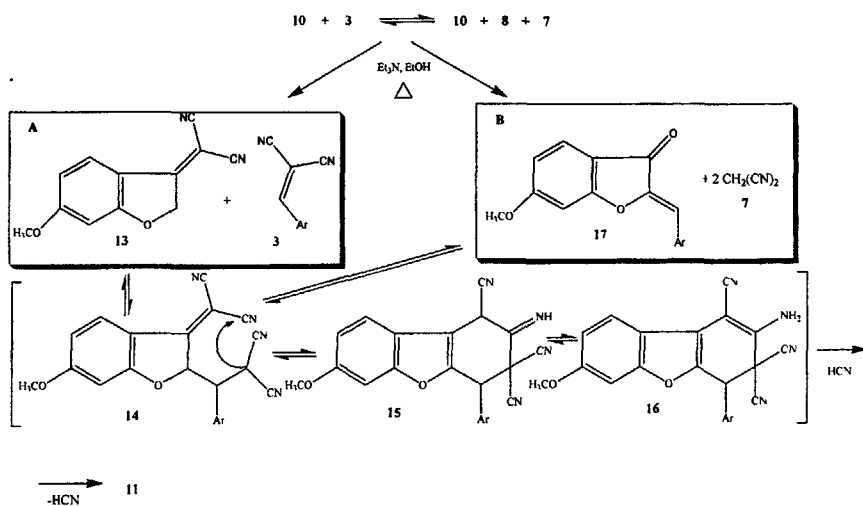


Известно, что конденсация малонитрила 7 и ароматических альдегидов 8 (конденсация Кневенагеля) является обратимым процессом. Тогда можно предположить, что в реакционной смеси (раствор 96 % этанола) могут присутствовать как соединения 10 и 3, так и альдегид 7 и малонитрил 8.

Вероятно, происходит конденсация малонитрила 7 с 6-метоксibenзофуран-3-оном (10) и образование неопределённого динитрила 13 (схема 6, путь А), который вступает в реакцию Михаэля с арилметилмалонитрилом 3 с образованием аддукта 14, который по реакции Торпа-Циглера циклизуется в имин 15. Последующие таутомерное превращение и дегидроцианирование приводят к образованию дибензофурана 11.

По крайней мере в ряде случаев для данной реакции может быть предположен и другой механизм, включающий на первой стадии образование 6-метокси-2-арилиден-бензофуран-3(2Н)-она 17 (схема 6, путь В), в результате конденсации исходного кетона 10 и альдегида 8. Далее происходит взаимодействие двух молей малонитрила 7 с интермедиатом 17, и дальнейшее превращение интермедиата 14 в дибензофуран 11 протекает аналогично ранее приведенной схеме. Соединения 17 в ряде случаев наблюдаются в ЯМР- спектрах неочищенных продуктов реакции

Схема 6

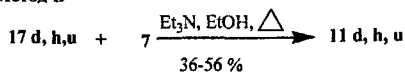


## 2.2 Одностадийный синтез 2-амино-3-цианодинбензофуранов.

Полученные экспериментальные данные были использованы нами для разработки более простых методов синтеза замещенных динбензофуранов 11. С учетом схемы 6, соединения 11 были целенаправленно синтезированы в две стадии с выделением интермедиата 17 и последующим его взаимодействием с двумя молями малононитрила 7 в этаноле. (схема 7, Метод В).

Схема 7

Метод В



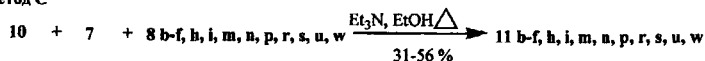
11, 17: Ar=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(d), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(h), 2-thienyl (u)

Учитывая то, что генерация аддуктов Михаэля 14 происходит при взаимодействии с арилметилмалононитрилом 3, логично предположить, что 2-амино-3-цианодинбензофураны (11) можно получить без предварительного синтеза 6-метокси-2-арилден-бензо[*b*]фуран-3(2*H*)-онов (17) или арилметилмалононитрилов 3, путем трехкомпонентной конденсации

6-метоксibenzo[*b*]фуран-3-она (10), соответствующего альдегида 8 и малонитрила 7. Действительно, взаимодействие 6-метокси-2*H*-бензо[*b*]фуран-3-она (10) с двумя молями малонитрила 7 и одним молем соответствующего альдегида (8) в этаноле в присутствии триэтиламина приводит к образованию дибензофуранов 11 (схема 8, метод С) с выходами аналогичными методу А.

#### Схема 8

#### Метод С



8, 12: Ar = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(b), 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(c), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(d), 2-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(e), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(f), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(h), 2-Cl-3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(i), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(m), 2-F-5-BrC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(n), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(p), 3-Pyridyl(r), 4-Pyridyl(s), 2-Thienyl(u), 4-COOCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(w)

Как и в случае 1-ацетилиндоле-3-она (1), в реакцию с бензофуран-3-оном (10) хорошо вступает незамещенный фенилметилмалонитрил 3а, его замещенные аналоги, содержащие электрооакцепторные заместители, а также гетероциклические производные пиридинового и тиофенового ряда. Арилметилмалонитрилы 3 содержащие электронодонорные заместители (алкокси- группы (одну или две), диалкиламиногруппы), в реакцию не вступают.

### 3.1 Реакции 2*H*-бензо[*b*]тиофен-3-она с арилметилмалонитрилами.

В отличие от 6-метокси-2*H*-бензо[*b*]фуран-3-она (10), реакции 2*H*-бензо[*b*]тиофен-3-она (18) с арилметилмалонитрилами 3 в аналогичных условиях (нагревание эквимольных количеств соединений 18 и 3 в этаноле в присутствии триэтиламина) протекают в ином направлении и приводят к 2-амино-4-арил-3-циано-4*H*-бензотиено[3,2-*b*]пиранам (19) (схема 9, метод А).

Схема 9  
Метод А

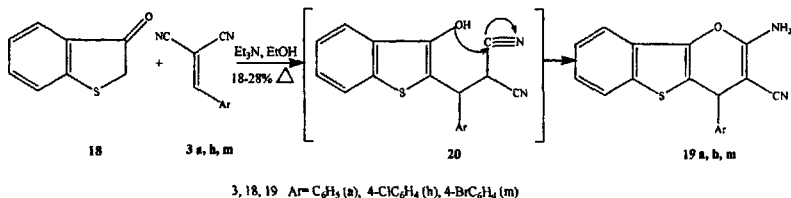
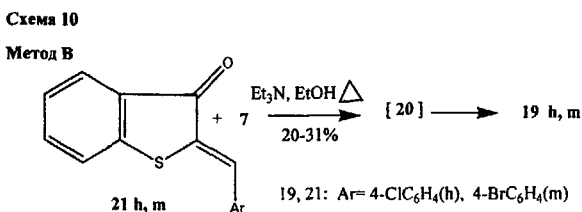


Схема этой реакции может включать превращения, аналогичные ранее описанным для реакции 1-ацетил-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-она с 2-арил(гетарил)-1,1-дицианоэтиленами (3) (схема 2). Первоначально образуется аддукт Михаэля 20, который претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием аминопирана 19.

### 3.2 Одностадийный синтез 2-амино-4-арил-3-циано-4*H*-бензотиено[3,2-*b*]пиранов.

2-Амино-4-арил-3-циано-4*H*-бензотиено[3,2-*b*]пираны (19) были синтезированы также исходя из 2-арилиден-бензо[*b*]тиофен-3(2*H*)-онов (21) взаимодействием их с малононитрилом 7 в этаноле (схема 10, метод В).

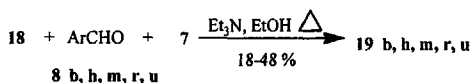


Так как в обоих случаях интермедиатом, видимо, является аддукт Михаэля 20, то логично предположить, что 2-амино-4-арил-3-циано-4*H*-бензотиено[3,2-*b*]пираны (19) можно получить более простым методом - в одну стадию без предварительного синтеза 2-арилиден-бензо[*b*]тиофен-3(2*H*)-онов (21) или арилметилмалононитрилов 3, путем трехкомпонентной конденсации 2*H*-бензо[*b*]тиофен-3-она (18), соответствующего альдегида 8 и малононитрила 7.

Действительно, смешение **18** с одним молем малононитрила **7** и соответствующего альдегида **8** в присутствии триэтиламина приводит к 2-амино-4-арил-4*H*-бензо[4,5]тиено[3,2-*b*]пиран-3-карбонитрилам (**19**) (схема 11, метод *C*).

Схема 11

Метод *C*



8, 19. Ar = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(b), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(h), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(m), 3-Pyridyl(r), 2-Thienyl(u)

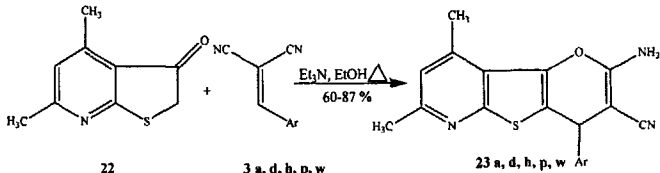
#### 4.1 Реакции 4,6-диметил-2*H*-тиено[2,3-*b*]пиридин-3-она с арилметиленмалононитрилами. с

С целью продолжения исследования влияния гетероатома на направление реакции конденсации пятичленных бензоаннелированных гетероциклических кетонов с 2-арил(гетарил)-1,1-дицианозетиленами в эту реакцию нами был введен новый кетон-4,6-диметил-2*H*-тиено[2,3-*b*]пиридин-3-он (**22**).

Реакция 4,6-диметил-2*H*-тиено[2,3-*b*]пиридин-3-она (**22**) с непредельными нитрилами **3** проводилась при непродолжительном кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина. В таких условиях взаимодействие протекает селективно и приводит к образованию 2-амино-4-арил-7,9-диметил-3-циано-4*H*-пирано[2',3'-4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинам (**23**) с выходами 60 -- 87 % (схема 12, метод *A*).

Схема 12

Метод *A*



3, 23 Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (a), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (p) 4-COOCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (w).

Схема этой реакции, вероятно, включает превращения, аналогичные ранее описанным для реакции 1-ацетил-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-она с 2-арил(гетарил)-1,1-дицианоэтиленами (3) (схема 2). Первоначально образуется аддукт Михаэля, который претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием аминопирана 23.

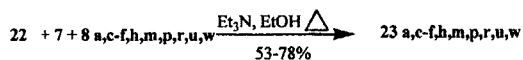
#### 4.2 Модификация метода синтеза замещенных 4*H*-пирано[2',3'-4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинов.

4*H*-пирано[2',3'-4,5]тиено[2,3-*b*]пиридины (23) можно получить более простым методом в одну стадию без предварительного синтеза арилметиленмалонитрилов 3 - путем трехкомпонентной конденсации 3-оксотieno[2,3-*b*]пиридина 22, малонитрила 7 и соответствующего альдегида 8 (схема 13, метод В).

Реакцию проводили при непродолжительном кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина. В таких условиях реакция протекает селективно с образованием пиранов 23. Хотя выход целевых соединений при этом ниже, чем по методу А, но с учетом предварительного синтеза неперелых нитрилов 3 он выше примерно на 11- 17% .

Схема 13

Метод В



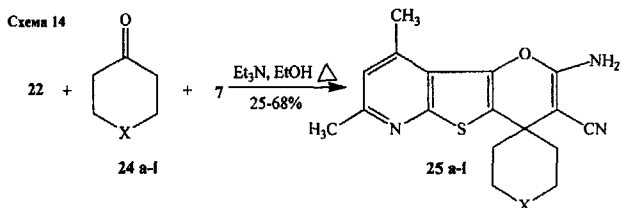
8, 23: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (a), 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 2-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (m), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (p), 3-pyridyl (r), 2-thienyl (u), 4-COOCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (w)

#### 4.3 Синтез спиросочлененных 2-амино-7,9-диметил-3-циано-4*H*-пирано[2',3'-4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинов

Для получения труднодоступных спиросочлененных гетероциклов в реакцию вместо ароматических альдегидов вводились кетоны: производные циклогексанона и пиперидона

24. Установлено, что при нагревании 3-оксотieno[2,3-*b*]пиридина 22 с кетонами 24 и

малонитрилом **7** в этаноле соединения **25** получают с выходами 25-86% в одну стадию (схема 14). Предполагаемый механизм реакции аналогичен представленному на схеме 2.



**24, 25:** X = CH<sub>2</sub>(a), CH-CH<sub>3</sub>(b), CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(c), CH-tBu<sub>3</sub>(d),  
 N-CH<sub>3</sub>(e), N-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(f), N-Pr(g), N-iPr(h), N-Ac(i),  
 NCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(j), N-COObu(k), N-COOCH<sub>2</sub>Ph(l)

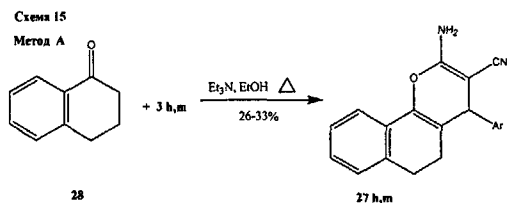
Соединения **25d,e,k** были получены виде смеси аксиальных и экваториальных изомеров с соотношением 1/1, 1/7 и 1/5 соответственно.

### 5.1 Реакции α-тетралона с арилметилмалонитрилами.

Имеются литературные данные о реакции 2-арилиден-1-тетралонов **26** с малонитрилом **7** в присутствии органических оснований. Установлено, что реакции протекают с образованием 4*H*-нафто[1,2-*b*]пиранов **27**.

Следуя целям и задачам данного исследования, мы изучили реакцию α-тетралона **28** с арилметилмалонитрилами **3**.

— Реакция проводилась при непродолжительном кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина. В таких условиях реакция протекает селективно и приводит к образованию 4*H*-нафто[1,2-*b*]пиранов **27** (схема 15, Метод А).

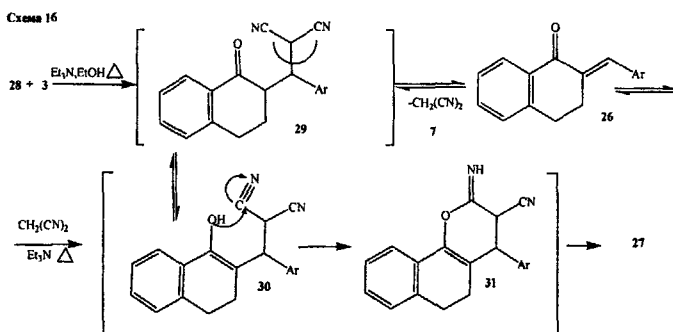


1,27 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(h), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(m).



Видимо, первоначально образуется аддукт Михаэля **29** (схема 16), который претерпевает 1,2-элиминирование малононитрила **7** с образованием 2-арилиден-1-тетралона **26**. Далее происходит взаимодействие малононитрила с интермедиатом **26**. Аддукт Михаэля **30** в основной среде претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием иминопирана **31**. Дальнейшее таутомерное превращение приводит к образованию 4*H*-нафто[1,2-*b*]пиранов **27**. Соединения **26** наблюдаются в ЯМР- спектрах неочищенных продуктов реакции.

Так же вероятно, что существует и второй путь реакции- аддукт Михаэля **29** может непосредственно переходить в таутомерную форму **30**, которая претерпевает превращения в 4*H*-нафто[1,2-*b*]пираны **27** по выше описанному пути.

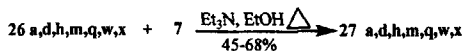


## 5.2 Модификация метода синтеза нафтопиранов.

Ранее неописанные соединения **27d,m,w** были синтезированы по ранее описанному методу, заключающемуся во взаимодействии предварительно синтезированного **26d,m,w** и малононитрила **7** (схема 17, метод В).

Схема 17

Метод В



26, 27: Ar =  $\text{C}_6\text{H}_5$ (a), 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ (d), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ (h), 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ (m), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (q), 4- $\text{COOCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ (w), 4- $\text{OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ (x)

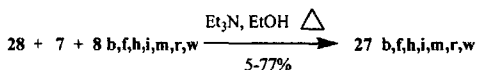
Нами установлено, что 4*H*-нафто[1,2-*b*]пираны **27** можно получить более простым методом, в одну стадию, без предварительного синтеза 2-арилидентетралонов **26** или

арилметиленмалонитрилов **3**, путем трехкомпонентной конденсации  $\alpha$ -тетралона **28**, соответствующего альдегида **8** и малонитрила **7**.

Действительно, смешение  $\alpha$ -тетралона **28**, соответствующего альдегида **8** и моля малонитрила **7** в этаноле в присутствии триэтиламина приводит к образованию 4*H*-нафто[1,2-*b*]пиранов **27** (схема 18, метод *C*).

Схема 18

Метод *C*



**8, 27.** 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h), 2-Cl-3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (i)  
4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (m), 3-pyridyl (r), 4-COOCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (w)

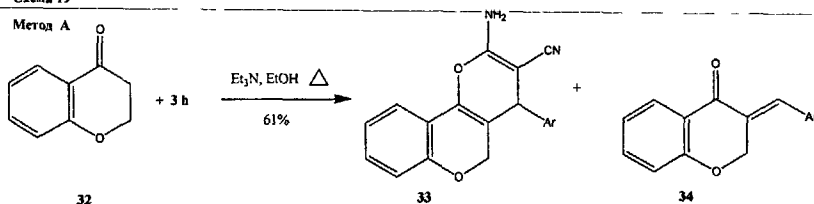
### 6.1 Реакции $\alpha$ -хроманона с арилметиленмалонитрилами.

Следуя целям и задачам данного исследования, мы изучили реакцию  $\alpha$ -хроманона **32** с арилметиленмалонитрилами **3**.

Реакция проводилась при непродолжительном кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина. В таких условиях реакция протекает селективно и приводит к образованию пирано[3,2-*c*]хромена **33** (схема 19, метод *A*).

Схема 19

Метод *A*



3,33 Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(h)

В ЯМР- спектре неочищенного продукта реакции наблюдается, 3-арилиден-хромонон (**34**).

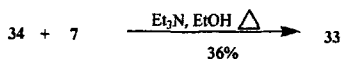
Схема этой реакции вероятно может включать превращения, аналогичные ранее описанным для реакции  $\alpha$ -тетралона **28с** 2-арил(гетарил)-1,1-дицианоэтиленами (**3**) (схема 16).

## 6.2 Модификация метода синтеза пирано[3,2-с]хроменов.

Учитывая схему 16 (а также подтверждая ее), пирано[3,2-с]хромен **33** был целенаправленно синтезирован в две стадии с предварительным выделением 3-арилиденхроменов **34** и последующим взаимодействием с молем малононитрила **7** в этаноле (схема 20, метод В).

Схема 20

Метод В

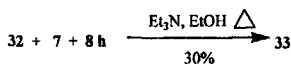


33, 34: Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Пирано[3,2-с]хромен **33** можно получить и более простым методом в одну стадию без предварительного синтеза 3-арилиденхромона **34** или арилметилмалонитрилов **3**, путем трехкомпонентной конденсации  $\alpha$ -хроманона **32**, соответствующего альдегида **8** и малононитрила **7** (схема 21, метод С).

Схема 21

Метод С



8, 33: Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h)

7. Влияние гетероатома и величины кольца гетероцикла на направление реакции  $\alpha,\beta$ -непредельных нитрилов с монокарбонильными бензоаннелированными соединениями

По-видимому, различие в направлении реакции  $\alpha,\beta$ -непредельных нитрилов с монокарбонильными бензоаннелированными соединениями связано с различной реакционной

способностью аддуктов Михаэля, которые в большинстве случаев являются трудновыделяемыми.

Также можно предположить, что соединение, находящееся в начальный момент реакции в енольной форме (ввиду кето-енольной таутомерии), вероятно, склонно к образованию 2-амино-4*H*-пиранов, а в кетонной форме - наоборот, к образованию дицианоанилинов. Предположение о существовании кето-енольной таутомерии в исходных реагентах основывается на следующих данных:

- ИК спектр 1-ацетил-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-она (**1**) свидетельствует, что соединение **1** в твердом состоянии находится в кетонной форме, поскольку присутствует поглощение карбонила при 1715 см<sup>-1</sup> и отсутствует характерное поглощение гидроксила енола в интервале 3000-4000 см<sup>-1</sup>. ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектры свидетельствуют также о нахождении соединения **1** в кетонной форме (табл. 2). Однако если принять во внимание данные о том, что 1-метил-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-он в полярном растворителе находится преимущественно в енольной форме, то можно предположить, что соединение **1** в начальный момент реакции также находится преимущественно в енольной форме.
- 6-метокси-2*H*-бензо[*b*]фуран-3-он (**10**), вероятно, находится в кетонной форме, поскольку в спектрах ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C отсутствуют характерные сигналы енольной формы (табл.2). Также принимая во внимание данные о том, что 2*H*-бензо[*b*]фуран-3-он существует исключительно в кето-форме независимо от времени и типа растворителя можно предположить, что и для соединения **10** единственной таутомерной формой является кетон.
- ИК спектр 2*H*-бензо[*b*]тиофен-3-она (**18**) в твердом состоянии свидетельствует о кетонной форме. Однако при растворении кетон частично превращается в енол. В зависимости от растворителя соотношение енол/кетон может быть различным (см. табл. 2). Переход кетона в енол в протонных растворителях при прибавлении основания ускоряется. Таким образом можно предположить, что соединение **18** в начальный момент реакции находится преимущественно в енольной форме.
- ИК спектр свидетельствует о наличии как кетонной, так и енольной формы в твердом

состоянии 4,6-диметил-2*H*-тиено[2,3-*b*]пиридин-3-она (**22**), поскольку присутствует как сигнал карбонила 1692 см<sup>-1</sup>, так и гидроксила 3200 см<sup>-1</sup>. Данные ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C также это подтверждают (см. табл. 7). Соотношение енол/кетон представлено в таблице 2. Учитывая также, что было описано ранее для 2*H*-бензо[*b*]тиофен-3-он (**18**), можно предположить, что соединение **22** в начальный момент реакции находится преимущественно в енольной форме.

- Данные ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектров свидетельствуют (табл. 2), что α-тетралон (**28**) находится в кетонной форме. Учитывая что, переход кетона в енол в протонных растворителях при прибавлении основания ускоряется, можно предположить, что соединение **28** в начальный момент реакции находится преимущественно в енольной форме.

- Данные ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектров свидетельствуют (табл. 2), что α-хроманон (**32**) находится в кетонной форме. Учитывая что, переход кетона в енол в протонных растворителях при прибавлении основания ускоряется, можно предположить, что соединение **32** в начальный момент реакции находится преимущественно в енольной форме.

Таблица 2. Спектральные характеристики исходных соединений **1,10,18,22,28,32**

Соединение	CH <sub>2</sub> , δ <sub>H</sub> м.д.	C=O, δ <sub>C</sub> м.д.	C=O, см <sup>-1</sup>	енол/кетон
<b>1</b>	4.50 <sup>a</sup> /4.30 <sup>b</sup>	195.62 <sup>a</sup> /194.62 <sup>b</sup>	1715	0
<b>10</b>	4.68 <sup>a</sup> /4.60 <sup>b</sup>	196.89 <sup>a</sup> /197.36 <sup>b</sup>	1708	0
<b>18</b>	3.82 <sup>a</sup> /3.70 <sup>b</sup>	199.8 <sup>b</sup>	1690	0.18 <sup>c</sup> , 2.02 <sup>t</sup> , 0 <sup>e</sup>
<b>22</b>	3.89 <sup>c</sup>	198.44 <sup>b</sup>	1692/3200	0.5 <sup>c</sup>
<b>28</b>	2.55 <sup>a</sup>	197.98 <sup>b</sup>	1680	pK=7,31
<b>32</b>	2.97 <sup>a</sup>	191.72 <sup>b</sup>	1688	0

#### ВЫВОДЫ:

- В результате всестороннего изучения реакции бензоанелированных гетероциклических карбонильных соединений с α,β-непредельными нитрилами разработаны общие и удобные методы синтеза ранее труднодоступных и новых гетероциклических соединений - замещенных бензоанелированных 2-амино-4*H*-пиранов и дигидроанилинов.

<sup>a</sup> Растворитель ДМСО

<sup>b</sup> Растворитель хлороформ

<sup>c</sup> Растворитель ДМСО-хлороформ

<sup>d</sup> Растворитель вода

<sup>e</sup> Растворитель этанол

<sup>f</sup> Растворитель хлороформ

Эти методы позволяют с высокой степенью селективности получать продукты различного строения, содержащие заместители с различными стерическими и электронными требованиями.

- Изучена трехкомпонентная реакция бензоаннелированных гетероциклических карбонильных соединений с альдегидами и малонитрилом

- Разработаны препаративно удобные одностадийные методы синтеза 2-амино-4*H*-пиранов и дицианоанилинов, что делает их легко доступными реагентами. Селективность этого метода достигается за счет четкой последовательности протекания промежуточных реакций, которые можно представить как цепь строго последовательных взаимодействий:

- конденсации Кневенегеля и образование электрофильного олефина,
- генерация карбаниона (генерация карбаниона и электрофила может протекать одновременно),
- последующее их взаимодействие с образованием аддуктов Михаэля и дальнейшая их внутримолекулярная гетероциклизация в аннелированные 2-амино-4*H*-пираны.
- В результате расширения круга реагентов, взаимодействующих с бензоаннелированными гетероциклическими карбонильными соединениями, разработан одностадийный метод синтеза ранее неизвестных спирозамещенных 2-амино-7,9-диметил-3-циано-4*H*-пирано[2',3'-4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинов.
- Установлено влияние гетероатома в положении 1 на направление реакции конденсации  $\alpha,\beta$ -непредельных нитрилов с монокарбонильными бензоаннелированными соединениями

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. O. Naumov., A. Shestopalov, *Abstracts of 7th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry* (Eger, Hungary, 1998) p. 124.
2. О.А. Наумов, *Вторая международная конференция молодых ученых* (Санкт-Петербург, 1999), с. 91.
3. О.А. Наумов, А.М. Шестопалов, *Вторая молодежная научная школа по органической химии* (Екатеринбург, 2-6 мая 2000), с. 134.
4. О.А. Наумов, А.М. Шестопалов, *Третий Всероссийский симпозиум «Стратегия и тактика органического синтеза»* (Ярославль, 3-7 марта 2001), с. 80..
5. А.М. Шестопалов, О.А. Наумов, В.Н. Нестеров, *Изв.АН.,Сер.хим*, 2003, **52**, 169 [*Russ. Chem. Bull.*, 2003, **52**, 179 (Engl.Transl.)].
6. А.М. Шестопалов, О.А. Наумов, *Изв.АН.,Сер.хим*, 2003, **52**, 911 [*Russ. Chem. Bull.*, 2003, **52**, 961 (Engl.Transl.)].
7. А.М. Шестопалов, О.А. Наумов, *Изв.АН.,Сер.хим*, 2003, **52**, 1306 [*Russ. Chem. Bull.*, 2003, **52**, 1380 (Engl.Transl.)].



Принято к исполнению 18/11/2003  
Исполнено 18/11/2003

Заказ № 436  
Тираж: 100 экз.

---

ООО «НАКРА ПРИНТ» ИНН 7727185283  
Москва, Балаклавский пр-т, 20-2-93  
(095) 318-40-68  
[www.autoreferat.ru](http://www.autoreferat.ru)

2003-A

19151

#19151