

С.А. Коновалова, А.П. Авдеенко, Е.Н. Лысенко, М.Д. Обушак

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ N-АРИЛСУЛЬФОНИЛПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗОХИНОНМОНОИМИНА С ЭТИЛОВЫМ ЭФИРОМ БЕНЗОИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Донбасская государственная машиностроительная академия, г. Краматорск

Одно из направлений синтеза производных бензофурана включает реакцию N-замещенных 1,4-бензохинонмоноаминов с активными метиленовыми соединениями. Ранее производное бензофурана получено на основе незамещенного в хиноидном ядре N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонмоноимина и этилового эфира бензоилуксусной кислоты. Однако синтез состоял из нескольких стадий. В данной работе в результате взаимодействия N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноаминов с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты при комнатной температуре в среде диоксана в присутствии метилата натрия получены продукты 1,4-присоединения молекулы эфира в орто-положение к карбонильному атому углерода хиноидного ядра – этил 2-[2-гидрокси-5-(арилсульфониламидо)фенил]-3-оксо-3-фенилпропаноаты. Производные бензофурана – N-(3-бензоил-2-этоксibenзофуран-5-ил)арилсульфониламиды с хорошими выходами получены в одну стадию при кипячении N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноаминов, содержащих свободную связь С=С хиноидного ядра, с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты в среде диоксана или дихлорэтана в присутствии метилата натрия, что является удобным методом их синтеза.

Ключевые слова: N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноимин, этиловый эфир бензоилуксусной кислоты, N-(3-бензоил-2-этоксibenзофуран-5-ил)фенилсульфониламид, бензофуран, 1,4-присоединение.

Введение

Производные бензофурана обладают широким спектром биологической активности. Среди них обнаружены соединения, обладающие гипотензивной, антиангинальной [1] и антиаритмической [1,2] активностями, анальгетическим, спазмолитическим [3], местноанестезирующим [3,4], антиаллергическим [5], противомикробным [6] действием, а также препараты, оказывающие влияние на центральную нервную систему [7]. Одно из направлений синтеза производных бензофурана включает реакцию N-замещенных-1,4-бензохинонмоноаминов с активными метиленовыми соединениями. Ранее в работах Адамса и соавторов [8] производные бензофурана были получены на основе незамещенного в хиноидном ядре N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонмоноимина. Однако синтез состоял из нескольких стадий, был длительным и многостадийным.

Целью данной работы является поиск наиболее оптимальных условий синтеза производных бензофурана на основе алкилзамещенных в хиноидном ядре N-арилсульфонил-1,4-бензо-

хинонмоноаминов и этилового эфира бензоилуксусной кислоты.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H измерены на приборе VXR-300 с рабочей частотой 300 МГц относительно ТМС в ДМСО- d_6 . ИК-спектры получены на спектрометре UR-20 в таблетках KBr.

Анализ чистоты исходных хинонмоноаминов и продуктов их взаимодействия с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты проводили методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Для хинонмоноаминов (Ia–d) в качестве растворителя использовали хлороформ, элюент – бензол–гексан, 10:1. Для соединений (IIa–d, IIIa–d) в качестве растворителя использовали ацетон, элюент – спирт–хлороформ, 1:10. Проявление УФ светом.

Хинонимины (Ia–d) синтезированы по методике [9]. Характеристики хинонимин Ia,b [10,11], Ic [12], Id [13] соответствуют литературным данным.

Реакцию N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноаминов (Ia–d) с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты проводили при комнат-

ной температуре в среде диоксана в присутствии метилата натрия (метод А); при кипячении в присутствии метилата натрия в среде диоксана (метод Б) и дихлорэтана (метод В).

Метод А. К раствору 2 ммоль хинонимина и 2,2 ммоль этилового эфира бензоилуксусной кислоты в 20 мл безводного диоксана при перемешивании добавляли 4 ммоль метилата натрия. Раствор обесцвечивался. Диоксан упаривали при пониженном давлении. К маслянистому остатку добавляли воду и выдерживали 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали теплой водой, перекристаллизовывали из этанола или водного этанола.

Метод Б. К раствору 2 ммоль хинонимина и 2,2 ммоль этилового эфира бензоилуксусной кислоты в 20 мл безводного диоксана при перемешивании добавляли 4 ммоль метилата натрия. Кипятили смесь до полного обесцвечивания в течение 5–10 мин. Диоксан упаривали при пониженном давлении. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали теплой водой и перекристаллизовывали из этанола или водного этанола.

Метод В. Смесь 2 ммоль хинонимина, 2,2 ммоль этилового эфира бензоилуксусной кислоты и 4 ммоль метилата натрия в 20 мл безводного дихлорэтана кипятили 20–30 мин с обратным холодильником до полного растворения исходных веществ и частичного обесцвечивания раствора. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Образовавшийся осадок промывали теплой водой, перекристаллизовывали из

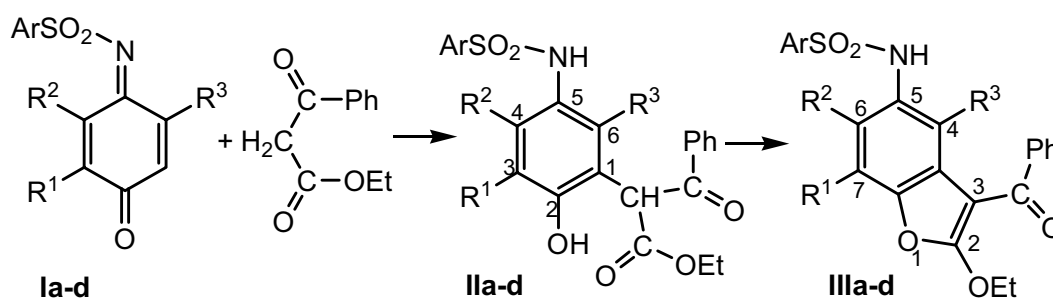
этанола.

Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа полученных соединений (IIa, b, d, IIIa, b, d) приведены в табл. 1. Соединения (IIc, IIIc) в индивидуальном виде выделить не удалось.

Результаты и их обсуждение

В результате взаимодействия N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов (Ia–d) с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты при комнатной температуре в присутствии метилата натрия в диоксане (метод А) получены продукты 1,4-присоединения молекулы эфира в орто-положение к карбонильному атому углерода хиноидного ядра – этил 2-[2-гидрокси-5-(арилсульфониламино)фенил]-3-оксо-3-фенилпропаноаты (IIa–d) (схема 1). При кипячении в присутствии метилата натрия в среде диоксана (метод Б) и дихлорэтана (метод В) в одну стадию получены производные бензофурана – N-(3-бензоил-2-этоксibenзофуран-5-ил)арилсульфониламиды (IIIa–d). Следует отметить, что нам не удалось получить продукты реакции при кипячении с обратным холодильником в течение 1,0–1,5 ч в безводном дихлорэтаноле без метилата натрия – были выделены только исходные соединения, что свидетельствует о ключевой роли метилата натрия.

Соединения (IIc, IIIc) нам не удалось выделить в индивидуальном виде. Они получены только в смеси с восстановленной формой исходного хинонмоноимина (Ic), что свидетельствует о протекании в ходе данной реакции па-



Ar=Ph: R¹=Me, R²=R³=H (a), R²=Me, R¹=R³=H (b), R¹=R³=Me, R²=H (c); Ar=4-Tol: R¹=R²=Me, R³=H (d).

Схема 1

Таблица 1

Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа соединений (IIa, b, d, IIIa, b, d)

Номер соединения	Выход*, %	T _{пл} , °C	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
			N	S		N	S
IIa	76 (A)	137–138	2,82; 3,39	6,88; 7,25	C ₂₄ H ₂₃ NO ₆ S	3,09	7,07
IIb	68 (A)	119–121	3,25; 3,43	7,23; 7,38	C ₂₄ H ₂₃ NO ₆ S	3,09	7,07
IId	85 (A)	133–135	2,74; 3,17	6,38; 6,96	C ₂₆ H ₂₇ NO ₆ S	2,91	6,66
IVa	62 (B), 58 (B)	122–123	3,01; 3,54	7,12; 7,60	C ₂₄ H ₂₁ NO ₅ S	3,22	7,36
IVb	52 (B), 49 (B)	106–108	2,96; 3,15	7,03; 7,34	C ₂₄ H ₂₁ NO ₅ S	3,22	7,36
IVd	65 (B), 60 (B)	118–120	2,75; 3,00	6,52; 6,89	C ₂₆ H ₂₅ NO ₅ S	3,02	6,92

Примечание. * – А, Б, В – метод получения.

Спектры ЯМР ^1H соединений (IIa–d, IIIa–d)

Номер соединения	Химический сдвиг, д, м.д.	
	протонов аминифенольного ядра	протонов фрагментов этилового эфира бензоилуксусной кислоты, ArSO_2
IIa	2,19 с (3H, 3-Me), 6,89 с (2H, $\text{H}^{4,6}$), 7,98 с (1H, NH), 8,53 уш.с (1H, OH)	1,20 т (3H, Me, OEt), 4,15 к (2H, CH_2 , OEt), 6,08 с (1H, CH), 7,30–7,96 м (10H, 2Ph)
IIb	2,01 с (3H, 4-Me), 6,74 с (1H, H^3), 6,88 с (1H, H^6), 8,07 с (1H, NH), 9,05 с (1H, OH)	1,21 т (3H, Me, OEt), 4,15 к (2H, CH_2 , OEt), 6,00 с (1H, CH), 7,32–7,98 м (10H, 2Ph)
IIc	1,80 с (3H, 3-Me), 2,14 с (3H, 6-Me), 6,65 с (1H, H^4), 8,16 с (1H, NH), 8,19 с (1H, OH)	1,25 т (3H, Me, OEt), 4,21 к (2H, CH_2 , OEt), 6,10 с (1H, CH), 7,34–7,70 м (10H, 2Ph)
IId	2,04 с (3H, 3-Me), 2,15 с (3H, 4-Me), 6,73 с (1H, H^6), 7,99 с (1H, NH), 8,02 уш.с (1H, OH)	1,20 т (3H, Me, OEt), 2,37 с (3H, Me, Ts), 4,15 к (2H, CH_2 , OEt), 6,01 с (1H, CH), 7,15 д (2H, $\text{H}^{3'5'}$, J 6 Гц), 7,35–7,53 м (5H, Ph), 7,95 д (2H, $\text{H}^{2'6'}$, J 6 Гц)
IIIa	2,04 с (3H, 7-Me), 7,06 уш.с (1H, H^6), 7,13 уш.с (1H, H^4), 9,03 с (1H, NH)	1,00 т (3H, Me, OEt), 3,95 к (2H, CH_2 , OEt), 7,51–8,16 м (10H, 2Ph)
IIIb	2,06 с (3H, 6-Me), 7,11 с (1H, H^7), 7,23 с (1H, H^4), 8,43 уш.с (1H, NH)	1,06 т (3H, Me, OEt), 3,98 к (2H, CH_2 , OEt), 7,53–8,17 м (10H, 2Ph)
IIIc	1,71 с (3H, 7-Me), 2,21 с (1H, 4-Me), 6,96 с (1H, H^6), 8,40 уш.с (1H, NH)	1,04 т (3H, Me, OEt), 3,97 к (2H, CH_2 , OEt), 7,50–8,19 м (10H, 2Ph)
IIId	2,02 с (3H, 7-Me), 2,08 с (3H, 6-Me), 6,99 с (1H, H^4), 8,97 уш.с (1H, NH)	1,05 т (3H, Me, OEt), 2,41 с (3H, Me, Ts), 3,98 к (2H, CH_2 , OEt), 7,35 д (2H, $\text{H}^{3'5'}$, J 6 Гц), 7,61–7,75 м (5H, Ph), 8,20 д (2H, $\text{H}^{2'6'}$, J 6 Гц)

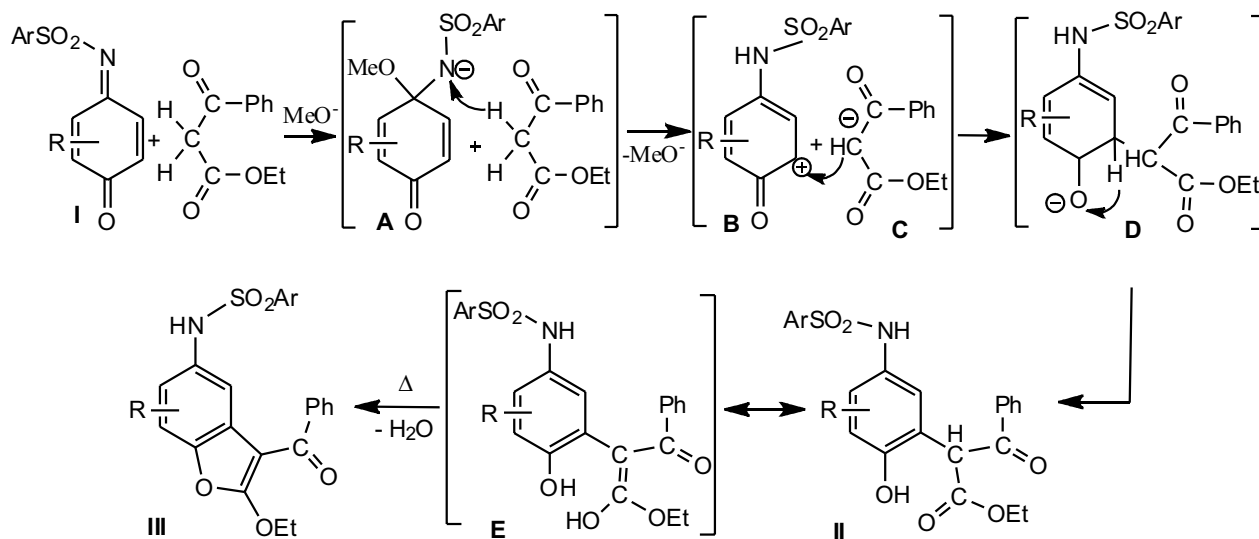


Схема 2

параллельного процесса восстановления исходного хинонмоноимина до соответствующего аминифенола.

Состав соединений (IIa, b, d, IIIa, b, d) доказан на основании данных элементного анализа (табл. 1), а строение соединений (IIa–d, IIIa–d) – на основании спектров ЯМР ^1H (табл. 2). В спектрах ЯМР ^1H продуктов 1,4-присоединения (IIa–d) присутствуют синглеты протонов СН-группы в области д 6,00–6,10 м.д., триплет метильной группы фрагмента ОЕт в области д 1,20–1,25 м.д., квадруплет метиленовой группы при д 4,15–4,21 м.д., а также синглет протона NH-

группы при д 7,98–8,16 м.д., OH-группы – при д 8,02–9,05 м.д.

В спектрах ЯМР ^1H производных бензофурана (IIIa–d) присутствуют триплет метильной группы фрагмента ОЕт в области д 1,00–1,06 м.д., квадруплет метиленовой группы при д 3,95–3,98 м.д., а также синглет протона NH-группы в области д 8,40–9,03 м.д.

На основании результатов представленного эксперимента мы предполагаем, что на первом этапе реакции в результате взаимодействия исходного хинонмоноимина и метилата натрия образуется интермедиат (А) (схема 2). Затем

происходит перенос протона от молекулы этилового эфира бензоилуксусной кислоты к нуклеофильному центру интермедиата (А) — к атому азота и отщепление группы MeO^- . В результате в реакционной среде образуются протонированная форма хинонмоноимина (В) и карбанион этилового эфира бензоилуксусной кислоты (С), взаимодействие которых приводит к образованию интермедиата (D) с последующим превращением в продукт 1,4-присоединения (II).

Продукт 1,4-присоединения (II) в растворах может существовать в виде двух кето-енольных таутомеров $\text{II} \leftrightarrow \text{E}$. Повышение температуры реакционной среды, вероятно, способствует смещению равновесия в сторону енольной формы (E), внутримолекулярная циклизация которой с отщеплением молекулы воды приводит к образованию производного бензофурана (III).

В случае 2,5-диметилзамещенного производного (Ic) метильная группа в положении 5 хиноидного ядра оказывает значительное стерическое препятствие для образования интермедиата (D), что приводит к значительному снижению выхода продукта реакции.

Выводы

Предложен быстрый одностадийный синтез производных бензофурана — N-(3-бензоил-2-этоксibenзофуран-5-ил)фенилсульфонамидов на основе N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов и этилового эфира бензоилуксусной кислоты: в среде безводных апротонных растворителей в присутствии метилата натрия при повышенной температуре.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пат. 2138492 РФ, МКИ С 07 D 307/80. Способ синтеза производных 3-(5-метилфур-2-ил)-бензофурана, обладающих гипотензивной, антиангинальной и антиаритмической активностями / М.Г. Кадиева, Э.Т. Оганесян, В.Т. Абаев, А.В. Бутин, А.В. Гутнов, М.Н. Ивашев (РФ); Пятигорская государственная фармацевтическая академия. — № 97122135/14; Заявл. 23.12.97; Оpubл. 27.09.99. — 6 с.
2. Пат. 2373199 РФ, МКИ С 07 D 307/81. Производные бензофурана, композиции на их основе и способы лечения аритмии сердца / П. Другала (США); Арикс Терапьютикс. — № 2006139649/04; Заявл. 20.05.2008; Оpubл. 20.11.2009. Бюл. № 32. — 12 с.
3. Машковский М.Д. Лекарства XX века. — М.: Новая волна. — 1998. — 239 с.
4. Синтез и фармакологические свойства 2-аминометильных производных бензофурана / А.Н. Гринев, С.А. Зотова, А.А. Столярчук и др. // Хим.-фарм. журн. — 1979. — Т.13. — № 1. — С.51-54.
5. Пат. 4663347 США, МКИ А 61 К 31/34. Benzofuran 2-carboxylic acid esters useful as inhibitors of leukotriene biosynthesis / Atkinson J.G., Guindon Y., Lau C.K. (США); Merck Frosst Canada, Inc. — № 06/725,265; Заявл. 19.04.85; Оpubл. 05.05.87; НКИ 514/467. — 40 с.
6. Синтез и биологическая активность производных 3-арилбензофурана / А.Н. Гринев, С.А. Зотова, И.Н. Михайлова и др. // Хим.-фарм. журн. — 1979. — Т.13. — № 8. — С.39-45.
7. Пат. 2278862 РФ, МКИ С 07 D 405/06. Производные бензофурана / А. Бате, Б. Хельферт, Х. Бёттхер (Германия); Мерк Патент ГМБХ. — № 2002102234/04; Заявл. 10.09.2003; Оpubл. 27.06.2006. Бюл. № 18. — 13 с.
8. Adams R., Whilaker Z. Quinone Imides. XXXIX. Adducts of quinone monoimides and conversion of active methylene adducts to benzofurans // J. Amer. Chem. Soc. — 1956. — Vol.78. — № 3. — P.658—663.
9. Adams R., Nagarkatti A. Quinone imides. I. p-Quinone disulfonimides // J. Amer. Chem. Soc. — 1950. — Vol.72. — № 10. — P.4601-4606.
10. Авдеенко А.П., Коновалова С.А. Галогенирование N-замещенных пара-хинониминов и эфиров пара-хинонмонооксимов. IV. Хлорирование и бромирование N-арилсульфонил-2(3)-метил(2-хлор)-1,4-бензохинонмоноиминов // Журн. орган. химии. — 2006. — Т.42. — Вып.3. — С.364-378.
11. Adams R., Looker J.H. Quinone imides. IV. p-Quinone monosulfonimides // J. Amer. Chem. Soc. — 1951. — Vol.73. — P.1145-1149.
12. Галогенирование N-замещенных пара-хинониминов и эфиров пара-хинонмонооксимов. VI. Закономерности хлорирования и бромирования алкилзамещенных в хиноидном ядре N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов / А.П. Авдеенко, С.А. Коновалова, О.Н. Лудченко // Журн. орган. химии. — 2006. — Т.42. — Вып.5 — С.702-707.
13. Авдеенко А.П., Коновалова С.А. Галогенирование N-замещенных пара-хинониминов и эфиров пара-хинонмонооксимов. V. Хлорирование и бромирование диалкилзамещенных N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов // Журн. орган. химии. — 2006. — Т.42. — Вып.5. — С.689-701.

Поступила в редакцию 04.01.2017

REACTION OF N-ARYLSULFONYL DERIVATIVES OF 1,4-BENZOQUINONE MONOIMINE WITH ETHYL BENZOYLACETATE

S.A. Konovalova ^a, A.P. Avdeenko ^a, E.N. Lysenko ^a, M.D. Obushak ^b

^a Donbass State Engineering Academy, Kramatorsk, Ukraine

^b Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, Ukraine

One of the ways of the synthesis of benzofuran derivatives involves the reaction of N-substituted 1,4-benzoquinone monoimines with active methylene compounds. Earlier, the benzofuran derivative was prepared on the basis of the N-phenylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimine unsubstituted in the quinoid ring and ethyl benzoylacetate. However, the synthesis was multistage. In this study, the reaction of N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines with ethyl benzoylacetate at room temperature in dioxan with sodium methoxide yielded ethyl 2-[2-hydroxy-5-(arylsulfonamido)phenyl]-3-oxo-3-phenylpropanoates which were the products of 1,4-addition of the ester molecule to the ortho-position to the carbonyl carbon atom of the quinoid ring. Benzofuran derivatives, N-(3-benzoyl-2-ethoxybenzofuran-5-yl) arylsulfonamides, were obtained in a single step with good yields by boiling of N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines, containing the free C=C bond in quinoid ring, with ethyl benzoylacetate in a dioxane or dichloroethane medium in the presence of sodium methoxide, which is a convenient method for their synthesis.

Keywords: N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoamine; ethyl benzoylacetate; N-(3-benzoyl-2-ethoxybenzofuran-5-yl) phenylsulfonamide; benzofuran; product of 1,4-addition.

REFERENCES

1. Kadieva M.G., Oganessian E.T., Abaev V.T., Butin A.V., Gutnov A.V., Ivashev M.N., *Sposob sinteza proizvodnykh 3-(5-metilfur-2-il)-benzofurana, obladayushchikh gipotenzivnoy, antianginalnoy i antiaritmicheskoy aktivnostiami* [Method of the synthesis of derivatives of 3-(5-methylfur-2-yl)-benzofuran with hypotensive, antianginal and antiarrhythmic properties]. Patent RF, no. 2138492, 1999. (in Russian).
2. Druzgala P., *Benzofuranyl derivatives useful for the treatment of cardiac arrhythmia*. Patent US, no. WO2005099684 A1, 2005.
3. Mashkovskiy M.D., *Lekarstvennye sredstva* [Drugs]. Novaya Volna Publishers, Moscow, 1998, vol. 1, 736 p. (in Russian).
4. Grinev A.N., Zotova S.A., Stolyarchuk A.A., Gaevoi V.P., Matsak V.V. Synthesis and pharmacological properties of 2-aminomethyl derivatives of benzofuran. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1979, vol. 13, no. 1, pp. 44-47.
5. Atkinson J.G., Guindon Y., Lau C.K., *Benzofuran 2-carboxylic acid esters useful as inhibitors of leukotriene biosynthesis*. Patent US, no. 4663347, 1987.
6. Grinev A.N., Zotova S.A., Mikhailova I.N., Stolyarchuk A.A., Stepanyuk G.I., Matsak V.V., Sizova T.N., Pershin G.N. Synthesis and biological activity of 3-arylbenzofuran derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1979, vol. 13, no. 8, pp. 814-819.
7. Bate A., Khel'fert B., Bettkher K., *Benzofurane derivatives*. Patent US, no. WO2001004112 A2, 2001.
8. Adams R., Whitaker L. Quinone imides. XXXIX. Adducts of quinone monoimides and conversion of active methylene adducts to benzofurans. *Journal of the American Chemical Society*, 1956, vol. 78, no. 3, pp. 658-663.
9. Adams R., Nagarkatti A.S. Quinone imides. I. p-quinone disulfonimides. *Journal of the American Chemical Society*, 1950, vol. 72, no. 10, pp. 4601-4606.
10. Avdeenko A.P., Konovalova S.A. Halogenation of N-substituted p-quinone imines and p-quinone oxime esters: IV. Chlorination and bromination of N-arylsulfonyl-2(3)-methyl(2-chloro)-1,4-benzoquinone monoimines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2006, vol. 42, no. 3, pp. 349-364.
11. Adams R., Looker J.H. Quinone imides. IV. p-quinone monosulfonimides. *Journal of the American Chemical Society*, 1951, vol. 73, no. 3, pp. 1145-1149.
12. Avdeenko A.P., Konovalova S.A., Ludchenko O.N. Halogenation of N-substituted para-quinone monoimine and para-quinone monooxime esters: VI. Regular trends in chlorination and bromination of N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines alkyl-substituted in the quinoid ring. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2006, vol. 42, no. 5, pp. 683-688.
13. Avdeenko A.P., Konovalova S.A. Halogenation of N-substituted para-quinone monoimine and para-quinone monooxime esters: V. Chlorination and bromination of N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines dialkyl-substituted in the quinoid ring. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2006, vol. 42, no. 5, pp. 669-682.