

УДК 547. 567

**ВЗАЄМОДІЯ АРИЛБЕНЗОХІНОНІВ З ЄНАМІНАМИ.  
СИНТЕЗ 4-АРИЛ-5а-МОРФОЛІН-4-ІЛ-5а,6,7,8,9,9а-ГЕКСАГІДРО-  
ДИБЕНЗО[*b,d*]ФУРАН-2-ОЛІВ**

**Р. Мартяк\*, М. Обушак**

*Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна  
e-mail: roman.martyak@lnu.edu.ua*

Досліджено взаємодію 2-арил-1,4-бензохінонів **1–5** з 1-морфоліно-1-цикло-гексеном **6** в умовах реакції Неніцеску. З'ясовано, що реакція проходить селективно з утворенням заміщених 4-арил-5а-морфолін-4-іл-5а,6,7,8,9,9а-гексагідродибензо-[*b,d*]фуран-2-олів **7–11**. Будову синтезованих речовин підтверджено даними спектроскопії <sup>1</sup>H- та <sup>13</sup>C ЯМР.

*Ключові слова:* 2-арил-1,4-бензохінони, 1-морфоліно-1-циклогексен, єнаміни, реакція Неніцеску, дибензо[*b,d*]фуран-2-оли, гетероцикли.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6301.239>

### **1. Вступ**

Важливим способом формування індольного циклу є реакція Неніцеску [1]. Зручними прекурсорами для цієї реакції є легкодоступні β-кетоестери чи 1,3-дикетони, які після перетворення у єнаміни реагують з 1,4-хінонами, утворюючи полізаміщені індоли. Регіо- та хемоселективність взаємодії залежать від умов проведення, будови хінону та єнамінного компонента, електронних ефектів замісників. Завдяки проведенню дослідженням стало відомо, що конденсація хінонів з єнамінами може проходити щонайменше в кількох основних напрямках. Найчастіше утворюються 5- чи 6-гідроксиіндоли, 5-гідроксибензофурани та 5-гідроксиіндазоли. Проте синтетичний потенціал реакції на цьому не вичерпується, оскільки вона дає можливість отримувати й інші важкодоступні сполуки – бензокарбазоли, піридо[2,3-*b*]індоли, фуро[3,2-*h*]індоли, фуро[2,3-*g*]індоли, імідазо[4,5-*g*]індоли, дигідробензо[*g*]індоли, піроло[2,3-*h*]хіноліни [1–4].

Водночас інтерес до цієї реакції не зменшується й до сьогодні, оскільки вона є зручним методом формування базового фрагмента для багатьох біологічно активних речовин. Фрагмент 5-гідроксиіндолу доволі поширений серед природних сполук, таких як амінокислота *5-гідрокситриптофан*, нейромедіатор *серотонін*, гормон *мелатонін*, алкалоїд тваринного походження *буфотенін*. Чимало синтетичних похідних 5-гідроксиіндолу мають протипухлинну, антимікробну, антибактеріальну, протівірусну та протизапальну дію [1, 3]. Наприклад, нестероїдний протизапальний препарат *індометацин*, протівірусний препарат *арбідол* та ін. Біологічна активність природних і синтетичних сполук, що містять індольний фрагмент, стимулює до нових досліджень в області реакції Неніцеску.

## 2. Результати досліджень та їх обговорення

Раніше ми дослідили взаємодію 2-арил-1,4-бензохінонів з деякими енамінами в умовах реакції Неніцеску та розробили метод синтезу 6-арил-5-гідрокси-1-R-2-метиліндол-3-карбоксилатів [5]. У цій статті ми описуємо результати досліджень, одержані під час вивчення реакційної здатності моноарилхінонів стосовно енамінів, отриманих з циклічних кетонів та вторинних амінів. За використання саме таких енамінів одержання індолів за реакцією Неніцеску неможливе, тому очікувалось утворення похідних бензофурану [6–11], проте відкритим залишалося питання регіоселективності процесу.

З'ясовано, що під час взаємодії 1-морфоліно-1-циклогексену **6** з 2-арил-1,4-бензохінонами **1–5** за кімнатної температури в середовищі сухого бензолу утворюються 4-арил-5а-морфолін-4-іл-5а,6,7,8,9,9а-гексагідродибензо[*b,d*]фуран-2-оли **7–11** (див. схему 1).

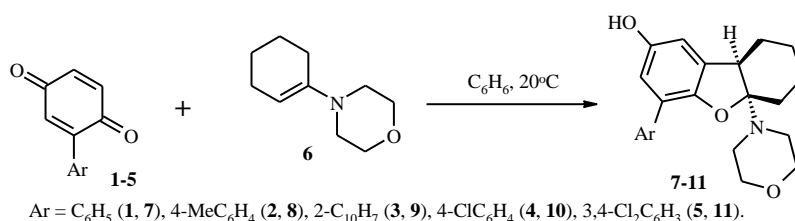


Схема 1. Синтез заміщених дибензо[*b,d*]фуран-2-олів  
Scheme 1. Synthesis of substituted dibenzo[*b,d*]furan-2-oles

Як з'ясувалось, реакція проходить регіоселективно: з трьох можливих регіоізомерів утворюються лише 4-арилзаміщені дибензофурані, а продуктів індольної циклізації не зафіксовано. Такий висновок зроблено на основі даних <sup>1</sup>H ЯМР спектрів сполук **7–9**, у яких простежуються два дублети ароматичних протонів, що перебувають в *орто*-положенні до гідроксильної групи (1-Н, 3-Н) з характерними константами далекої спин-спінової взаємодії ( $J = 1,5\text{--}2,5$  Гц) (див. рисунок). Сигналів ароматичних протонів, які були б характерними для 1- або 3-арилзаміщених дибензо[*b,d*]фуран-2-олів, у спектрах немає.

Ймовірний механізм взаємодії арилхінонів **1–5** з енамінами може полягати у такому (див. схему 2): на першому етапі нуклеофільний β-вуглецевий атом енаміну **I** приєднується в положення 6 хінонового циклу з утворенням адуктів **II** (реакція Міхаеля), які далі через внутрішньомолекулярну циклізацію (адукти **III**) перетворюються в гексагідродибензо[*b,d*]фуран-2-оли **7–11**:

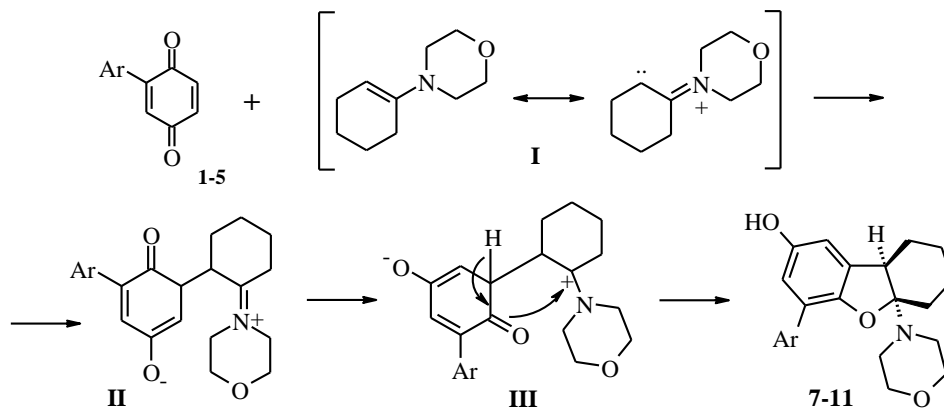
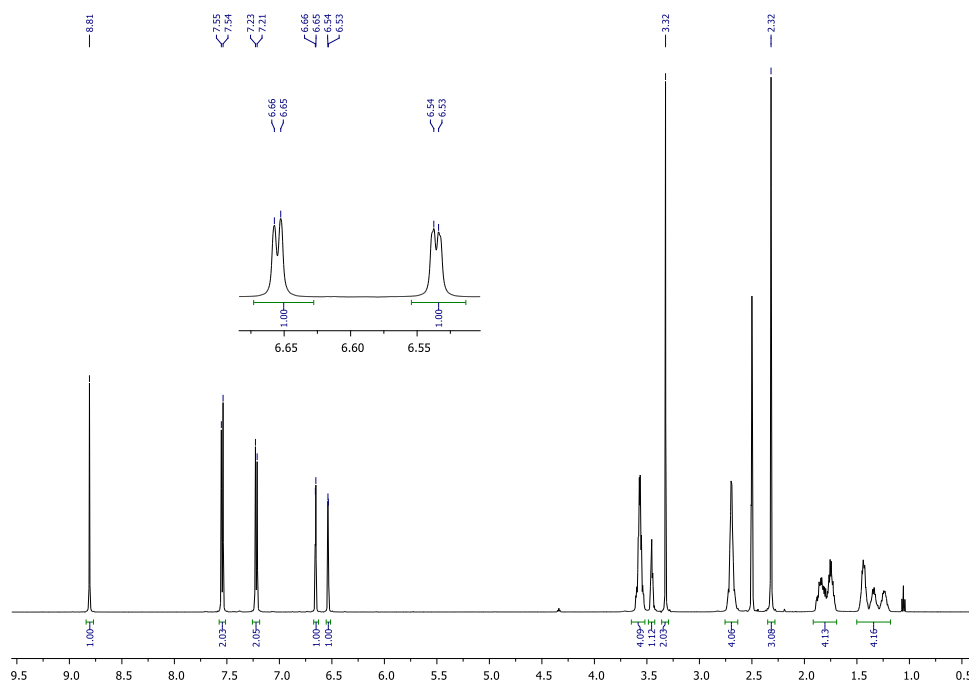


Схема 2. Механізм утворення заміщених дибензо[*b,d*]фуран-2-олів  
Scheme 2. Mechanism formation of substituted dibenzo[*b,d*]furan-2-oles



Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц) дибензо[*b,d*]фуран-2-олу **8** в ДМСО- $d_6$   
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz) spectrum of dibenzo[*b,d*]furan-2-ole **8** in DMSO- $d_6$

### 3. Висновки

Отже, показано, що взаємодія 2-арил-1,4-бензохінонів в умовах реакції Неніцеску з С-нуклеофілом – 1-морфоліно-1-циклогексеном – проходить селективно з утворенням заміщених 4-арил-5а-морфолін-4-іл-5а,6,7,8,9а-гексагідродибензо[*b,d*]фуран-2-олів. Ці сполуки, зокрема завдяки наявності у їхній структурі бензо[*b*]фуранового циклу, можуть становити значний інтерес як об'єкти для дослідження біологічної активності.

### 4. Матеріали та методика експерименту

Температури плавлення синтезованих сполук визначали у відкритих капілярних трубках на електротермічному приладі ПТП-М і не корегували. Спектри  $^1\text{H}$ - та  $^{13}\text{C}$  ЯМР записували на приладі Bruker DRX500, розчинник – ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Хімічні зміщення ( $\delta$ , м. ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2,50 м. ч.). 2-Арил-1,4-бензохінони **1–5** синтезували арилюванням 1,4-бензохінону аренадіазонієвими солями [12]. 1-Морфоліно-1-циклогексен **6** отримували за методикою праці [7].

**Загальна методика синтезу 4-арил-5а-морфолін-4-іл-5а,6,7,8,9а-гексагідродибензо[*b,d*]фуран-2-олів 7–11.** До розчину 0,01 моль 2-арил-1,4-бензохінону **1–5** у 15 мл сухого бензолу додавали за кімнатної температури 0,01 моль 1-морфоліно-1-циклогексену **6**. Реакційну суміш перемішували впродовж 1,5 год та залишали на добу, розчинник відганяли у вакуумі, осад відфільтровували, промивали на фільтрі петролейним ефіром і перекристалізовували з етанолу.

**5а-Морфолін-4-іл-4-феніл-5а,6,7,8,9а-гексагідродибензо[*b,d*]фуран-2-ол 7.** Вихід 45 %. Білі кристали;  $T_{\text{пл}} = 182\text{--}183\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>;  $\delta$ , м. ч.): 1,25–1,50 м (4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 1,74–1,92 м (4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 2,68–2,77 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 3,46 т (1H,  $J = 5,0$  Гц, 9а-H), 3,54–3,62 м (4H, OCH<sub>2</sub>), 6,53 с (1H,  $J = 1,5$  Гц, 1-H), 6,66 с (1H,  $J = 2,0$  Гц, 3-H), 7,27 т (1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40 т (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,65 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,68 с (1H, OH). Знайдено, %: С 75,27; Н 7,21; N 3,92. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 75,19; Н 7,17; N 3,99.

**4-(4-Метилфеніл)-5а-морфолін-4-іл-5а,6,7,8,9а-гексагідродибензо[*b,d*]фуран-2-ол 8.** Вихід 38 %. Білі кристали;  $T_{\text{пл}} = 175\text{--}176\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>;  $\delta$ , м. ч.): 1,20–1,50 м (4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 1,70–1,90 м (4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 2,32 с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2,65–2,75 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 3,46 т (1H,  $J = 5,0$  Гц, 9а-H), 3,53–3,63 м (4H, OCH<sub>2</sub>), 6,54 д (1H,  $J = 1,5$  Гц, 1-H), 6,66 д (1H,  $J = 2,0$  Гц, 3-H), 7,22 д (2H,  $J = 8,0$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,54 д (2H,  $J = 8,5$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8,81 с (1H, OH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>;  $\delta$ , м. ч.): 17,67; 17,85; 20,73; 24,72; 27,38; 42,66; 45,44 ( $2\times\text{C}$ ); 66,52 ( $2\times\text{C}$ ); 104,26; 109,95; 112,69; 121,23; 127,52 ( $2\times\text{C}$ ); 128,95 ( $2\times\text{C}$ ); 132,07; 134,36; 135,97; 148,37; 151,16. Знайдено, %: С 75,71; Н 7,52; N 3,87. C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 75,59; Н 7,45; N 3,83.

**5а-Морфолін-4-іл-4-(2-нафтил)-5а,6,7,8,9а-гексагідродибензо[*b,d*]фуран-2-ол 9.** Вихід 43 %. Білі кристали;  $T_{\text{пл}} = 235\text{--}236\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>;  $\delta$ , м. ч.): 1,22–1,50 м (4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 1,72–1,92 м (4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 2,67–2,80 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 3,50 т (1H,  $J = 5,0$  Гц, 9а-H), 3,53–3,63 м (4H, OCH<sub>2</sub>), 6,62 д (1H,  $J = 2,0$  Гц, 1-H), 6,84 д (1H,  $J = 2,5$  Гц, 3-H), 7,48–7,55 м (2H, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>), 7,83–7,97 м (4H, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>), 8,17 ш.с (1H, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>), 8,91 с (1H, OH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>;  $\delta$ , м. ч.): 17,70; 17,88; 24,75; 27,43; 42,66; 45,52 ( $2\times\text{C}$ ); 66,54 ( $2\times\text{C}$ ); 104,60; 110,56; 113,08; 121,06; 125,91; 126,15; 126,20; 126,25; 127,40; 127,60; 128,03; 131,87; 132,33;

133,06; 134,88; 148,73; 151,32. Знайдено, %: С 77,69; Н 6,72; N 3,54.  $C_{26}H_{27}NO_3$ . Обчислено, %: С 77,78; Н 6,78; N 3,49.

**5а-Морфолін-4-іл-4-(4-хлорофеніл)-5а,6,7,8,9,9а-гексагідробензо[*b,d*]-фуран-2-ол 10.** Вихід 48 %. Білі кристали;  $T_{пл} = 205\text{--}206\text{ }^\circ\text{C}$ . Знайдено, %: С 68,63; Н 6,32; N 3,70.  $C_{22}H_{24}ClNO_3$ . Обчислено, %: С 68,48; Н 6,27; N 3,63.

**5а-Морфолін-4-іл-4-(3,4-дихлорофеніл)-5а,6,7,8,9,9а-гексагідробензо[*b,d*]-фуран-2-ол 11.** Вихід 41 %. Білі кристали;  $T_{пл} = 256\text{--}257\text{ }^\circ\text{C}$ . Знайдено, %: С 62,71; Н 5,46; N 3,39.  $C_{22}H_{23}Cl_2NO_3$ . Обчислено, %: С 62,86; Н 5,52; N 3,33.

Роботу виконано за підтримки Міністерства освіти і науки України (0122U001801).

1. Dumitrascu F., Iliu M. A. Recent advances in the Nenitzescu indole synthesis (1990–2019) // Adv. Heterocycl. Chem. 2021. Vol. 133. P. 65–157. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2020.03.001>
2. Bugaenko D. I., Karchava A. V., Yurovskaya M. A. Synthesis of indoles: recent advances // Russ. Chem. Rev. 2019. Vol. 88, No. 2. P. 99–159. DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR4844>
3. Ivan B. C., Caira M. R., Dumitrascu F. Nenitzescu indole synthesis: 1929–2019 unexpected formation of a pyrrole-azepine hybrid in the Nenitzescu indole synthesis: a reinvestigation // Rev. Chim. 2020. Vol. 71, No. 5. P. 51–57. DOI: <https://doi.org/10.37358/RC.20.5.8112>
4. Granik V. G., Lyubchanskaya V. M., Mukhanova T. I. The Nenitzescu reaction (review) // Pharm. Chem. J. 1993. Vol. 27, No. 6. P. 413–438. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00780660>
5. Martyak R., Obushak M., Taratula O. The Nenitzescu-type condensation of 2-aryl-1,4-benzoquinones with enamines // Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem. 2009. Iss. 50. P. 194–202 (in Ukrainian).
6. Luo W., Sun Z., Fernando E. H. N. et al. Formal oxo- and aza-[3+2] reactions of  $\alpha$ -enaminones and quinones: a double divergent process and the roles of chiral phosphoric acid and molecular sieves // Chem. Sci. 2020. Vol. 11. P. 9386–9394. DOI: <https://doi.org/10.1039/d0sc02078h>
7. Domschke G. Über die Einwirkung von Enaminen auf Chinone. IV. Darstellung von substituierten 5-Hydroxy-benzofuranen // J. prakt. Chem. 1966. Bd. 32, No. 3–4. S. 144–157. DOI: <https://doi.org/10.1002/prac.19660320306>
8. Cassis R., Tapia R., Valderrama J. A. Studies on quinones. XIII. Synthesis and reactivity in acid medium of cyclic *O,N*-ketals derived from acylbenzoquinones and enamines // J. Heterocycl. Chem. 1984. Vol. 21, No. 3. P. 869–872. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570210346>
9. Kuckländer U., Kuna K., Schneider B., Steigel A., Mayer B. Addition von  $\alpha$ -Ketoenaminen an 2-Acetyl-*p*-benzochinon // J. prakt. Chem. 1993. Bd. 335, No. 4. S. 345–350. DOI: <https://doi.org/10.1002/prac.19933350407>
10. Kuckländer U., Kuna K., Schneider B. Umsetzung von 2-Amino-2-cycloalken-1-on-Derivaten mit *p*-Benzochinonen, 3. Mitteilung // Arch. Pharm. (Weinheim). 1993. Bd. 326, No. 7. S. 415–419. DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.19933260708>

11. Kuckländer U., Schneider B. Zur Umsetzung von 2-Amino-2-cyclopenten-1-on-Derivaten mit *p*-Benzochinonen, II // Chem. Ber. 1988. Bd. 121, No. 3. S. 577–579. DOI: <https://doi.org/10.1002/cber.19881210331>
12. Martyak R., Matychuk V., Skrobala V. Synthesis and antitumor activity of 7-aryl-5-hydroxy-1,3-benzoxathiol-2-ones // Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem. 2017. Iss. 58 (2). P. 261–269 (in Ukrainian).

**INTERACTION OF ARYLBENZOQUINONES WITH ENAMINES.  
SYNTHESIS OF 4-ARYL-5a-MORPHOLIN-4-YL-5a,6,7,8,9,9a-HEXAHYDRO-  
DIBENZO[*b,d*]FURAN-2-OLES**

**R. Martyak\*, M. Obushak**

*Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine  
e-mail: roman.martyak@lnu.edu.ua*

An important way of forming the indole cycle is the Nenitsescu reaction. Convenient precursors for this reaction are readily available  $\beta$ -ketoesters or 1,3-diketones, which after conversion to enamines react with 1,4-quinones to form polysubstituted indoles. The regio- and chemoselectivity of the interaction depends on the reaction conditions, the structure of the quinone and enamine component, and the electronic effects of the substituents. Studies have shown that the condensation of quinones with enamines can take place in at least a few main directions. The most common are 5- or 6-hydroxyindoles, 5-hydroxybenzofurans and 5-hydroxyindazoles. However, the synthetic potential of the reaction is not limited to this, because it also allows to obtain other, more diverse structures that are difficult to access in other ways – benzocarbazoles, pyrido- [2,3-*b*]indoles, furo[3,2-*h*]indoles, furo[2,3-*g*]indoles, imidazo[4,5-*g*]indoles, dihydro-benzo[*g*]indoles, pyrrolo[2,3-*h*]quinolines. However, interest in this reaction has not diminished to this day, as it is a convenient method of forming a base fragment for many biologically active substances.

In this paper, we describe the results of studies obtained during the study of the reactivity of monoarylquinones to enamines derived from cyclic ketones and secondary amines. With the use of such enamines, it is impossible to obtain indoles by the Nenitsescu reaction, so the formation of benzofuran derivatives was expected, but the question of regioselectivity of the process remained open.

It was found that the interaction of 1-morpholino-1-cyclohexene **6** with 2-aryl-1,4-benzoquinones **1–5** at room temperature in a dry benzene forms 4-aryl-5a-morpholin-4-yl-5a,6,7,8,9,9a-hexahydrodibenzo[*b,d*]furan-2-oles **7–11**. The reaction was found to be regioselective – of the three possible regioisomers, only 4-aryl-substituted dibenzofurans were formed, and no indole cyclization products were detected.

The structures of the synthesized compounds were confirmed by the  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy and element analysis data.

*Keywords:* 2-aryl-1,4-benzoquinones, 1-morpholino-1-cyclohexene, enamines, Nenitsescu reaction, dibenzo[*b,d*]furan-2-ones, heterocycles.

Стаття надійшла до редколегії 01.11.2021

Прийнята до друку 10.06.2022