

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ: СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ФУРАНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Будучи классическим объектом химии гетероциклических соединений, фуран отличается уникальным сочетанием стабильности и лабильности одновременно. Развитие химии фурана исторически следовало логике развития органической химии в целом, движущим стимулом которой выступало изучение ароматичности. Являясь ароматическим соединением, фуран легко вступает в реакции электрофильного замещения. Это свойство фурана, например, в течение многих лет применялось для синтеза таких лекарственных препаратов как фуроцилин, фуросолидон и др.

С открытием у фурана свойств диена развитие получили реакции циклоприсоединения, остающиеся на настоящий момент, пожалуй, наиболее востребованными. Наиболее известны реакции циклоприсоединения (технологии IMDAF), используемые для получения широкого ряда биологически активных веществ, включая природные соединения и их аналоги.

В то же время, фуран также можно рассматривать как внутренний енол, способный к раскрытию цикла с образованием 1,4-дикарбонильного соединения. Подобные реакции нашли широкое применение в органическом синтезе. Достаточно упомянуть раскрытие фурфурола анилинами с образованием солей Цинке, перегруппировку Марквальда, гидролиз производных фурана в 1,4-дикетоны, окислительное раскрытие цикла с образованием непредельных 1,4-дикетонов, а также превращение производных фурана в тиофены.

Однако до последнего времени реакции внутримолекулярного раскрытия фуранового цикла, за исключением реакции Ахматовича, практически не были известны. Развитие исследований в данной области долгое время сдерживало представление о так называемой «ацидофобности» фурана – неустойчивости в кислых средах, часто приводящей к осмолению фурановых субстратов.

Впервые в КубГТУ группой А.В. Бутина была открыта реакция рециклизации 2-гидроксиарилдифурилметанов в производные бензофуран, которая наглядно показала, что внутримолекулярный нуклеофильный заместитель способен эффективно взаимодействовать с фураниевым



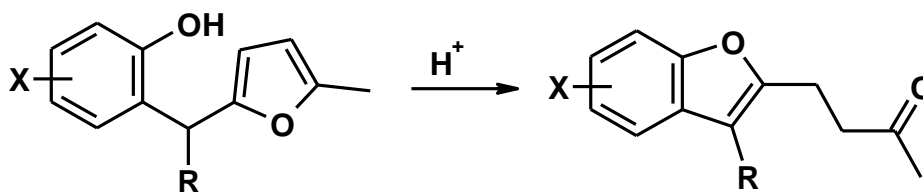
катионом, образующимся при протонировании цикла, облегчая его раскрытие. Именно разработка методов синтеза бензофуранов на основе рециклизации фураносодержащих исходных положила начало направлению синтеза бензаннелированных гетероциклов из производных фурана.

Перспективность и актуальность данного направления основана на способности фурана проявлять различную реакционную способность в зависимости от природы *орто*-заместителя. В сочетании с легким раскрытием цикла синтетические возможности подобного подхода к синтезу гетероциклов ограничены только набором функциональных групп и длиной линкера между фурановым и арильными циклами. Изменение длины и природы цепочки-линкера, связывающего фурановый цикл и ароматический или гетероароматический фрагмент, содержащий пригодную для циклизации группу, варьирование природы этой группы и условий реакции позволила разработать ряд новых и удобных методов синтеза целого ряда аннелированных гетероциклических систем

В КубГТУ в течение ряда лет активно используется оригинальный подход к синтезу бензаннелированных гетероциклов методом, в котором в качестве источника карбонильной группы, необходимой для формирования гетерокольца, используется фурановый цикл.

Примеры синтеза конденсированных гетероциклических соединений на основе рециклизации фураносодержащих субстратов

1. Получение производных бензофурана



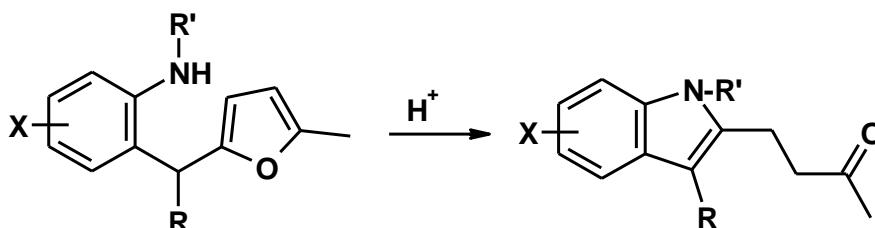
Впервые было показано, что при обработке 2-гидроксиарилфурилметанов, получаемых при взаимодействии салициловых альдегидов или 2-гидроксибензиловых спиртов с сивланом, спиртовым раствором хлороводорода, происходит раскрытие фуранового кольца и его рециклизация, результатом которой является формирование бензофуранового фрагмента. Тщательное изучение влияния природы исходных фурилметанов и условий проведения процесса на ход рециклизации позволили разработать



удобные методы синтеза ряда новых производных бензофурана, в т.ч. полициклических структур.

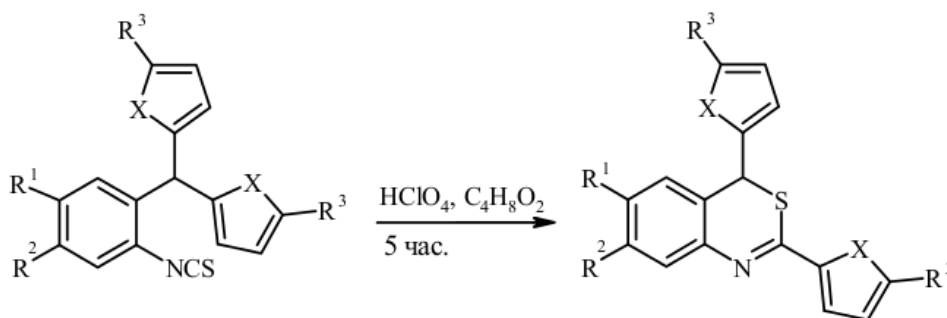
2. Синтез производных индола

В рамках исследований, проводимых в КубГТУ, создан метод синтеза индольного кольца за счет рециклизации фуранового цикла в *орто*-аминобензилфуранах.



3. Синтез 3,1-бензотиазинов

Показано, что перегруппировка 2-изотиоцианоарилдифурилметанов в кислой среде протекает с миграцией одного из фурановых циклов и приводит к производным 2,4-дифурил-4Н-3,1-бензотиазина. Данная реакция представляет общий метод синтеза 2,4-тиенил- и 2,4-диарил-4Н-3,1-бензотиазинов.

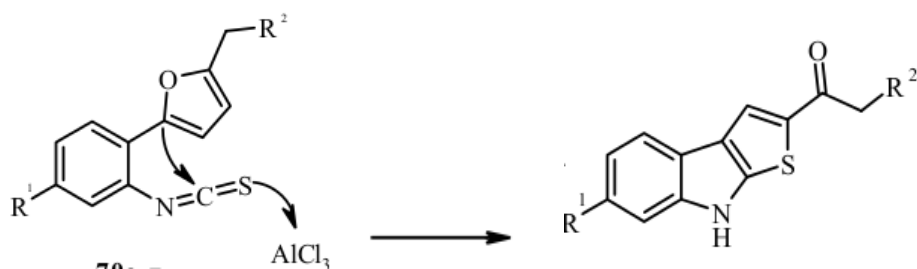


4. Синтез производных тиено[2,3-*b*]индола и 5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]хинолина

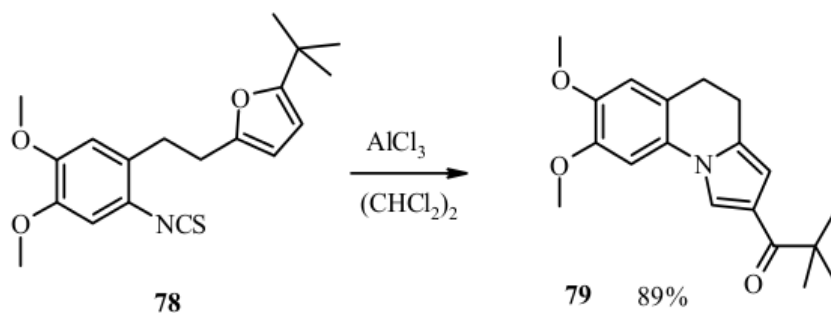
Возможности применения фуранового кольца в синтезе различных гетероциклов, как уже говорилось ранее, во много зависят от величины и природы цепочки-линкера, связывающей фурановый цикл с группой, пригодной для циклизации. Установлено, что внутримолекулярная реакция 2-(2-изотиоцианоарил)фуранов в присутствии хлористого алюминия



начинается с электрофильного раскрытия фуранового цикла и приводит к труднодоступным 8Н-тиено[2,3-*b*]индолам.

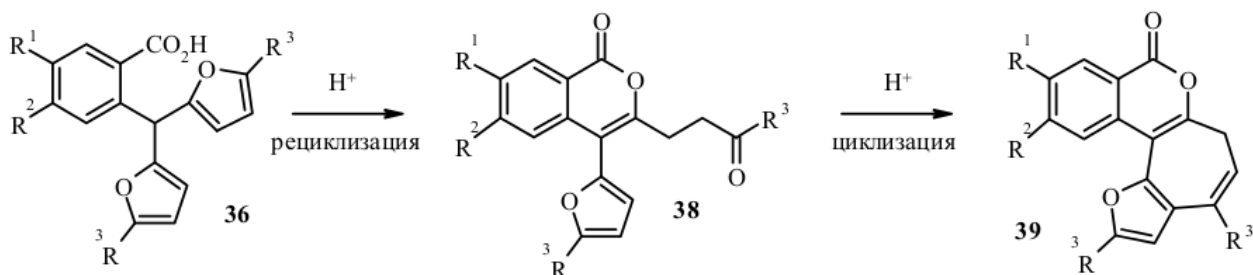


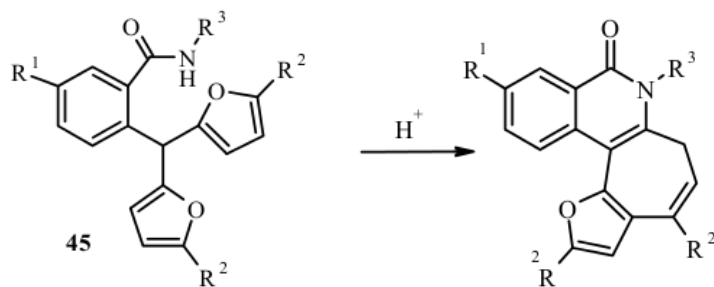
Установлено, что производное 1-(2-изотиоцианоарил)-2-фурилэтана при действии хлористого алюминия претерпевает циклизацию с отщеплением серы, инициированную электрофильной атакой активированной изотиоцианатной группой, и приводит к неопisanному ранее производному 5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]хинолина



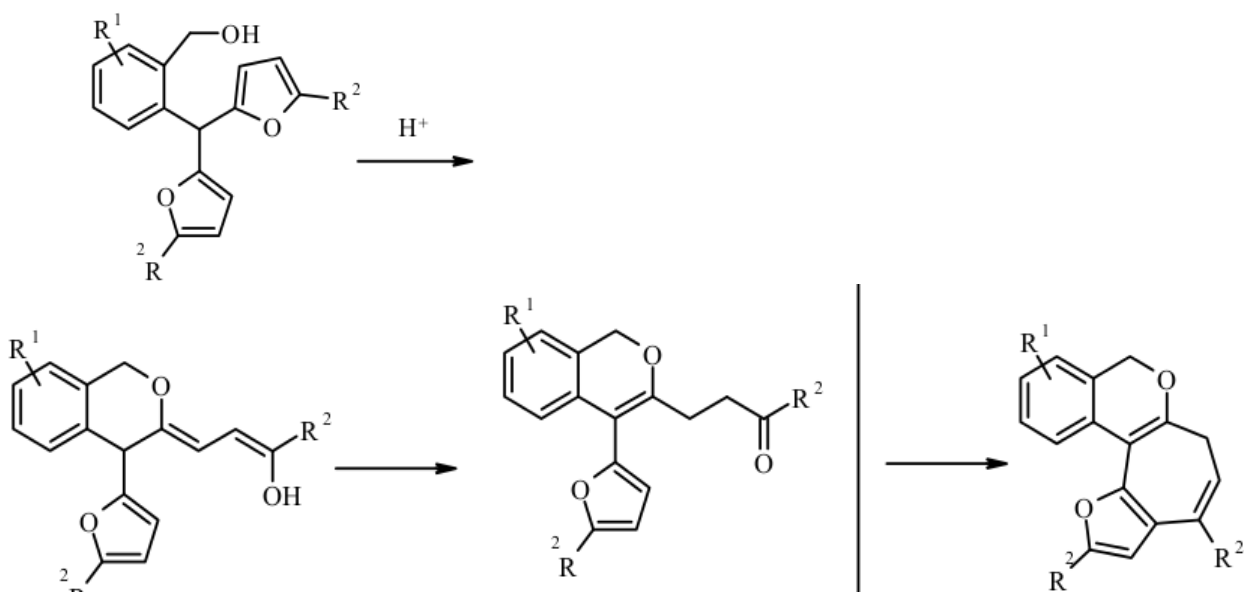
5. Синтез полициклических производных изохромона и изохинолона

орто-Карбоксиарилдифурилметаны и их амиды способны к рециклизации с образованием производных 3-(3-оксоалкил)изохромона и фуоро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-*c*]изохромона и изохинолона

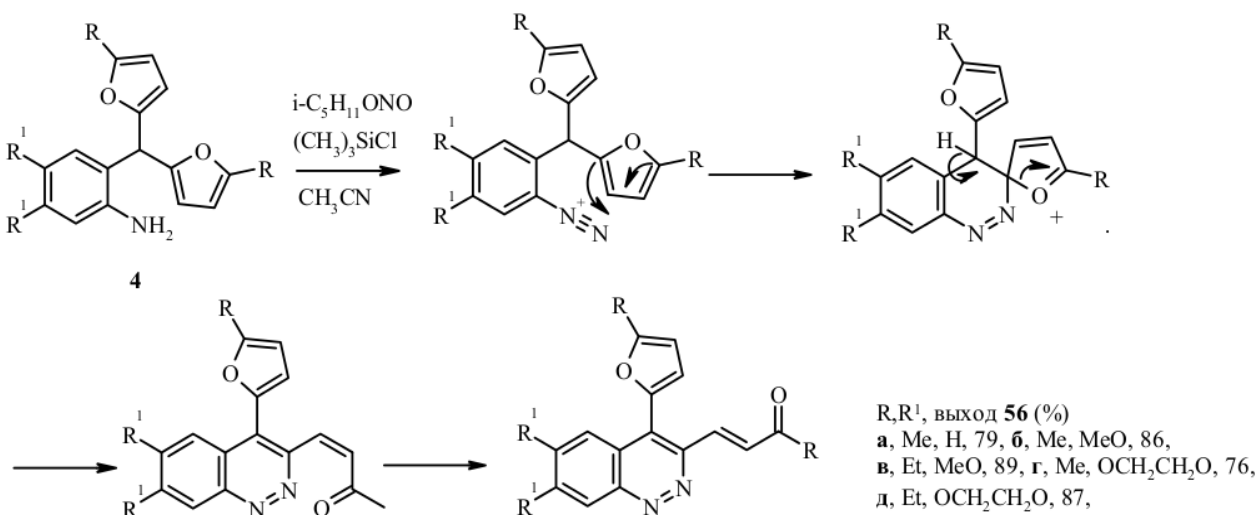




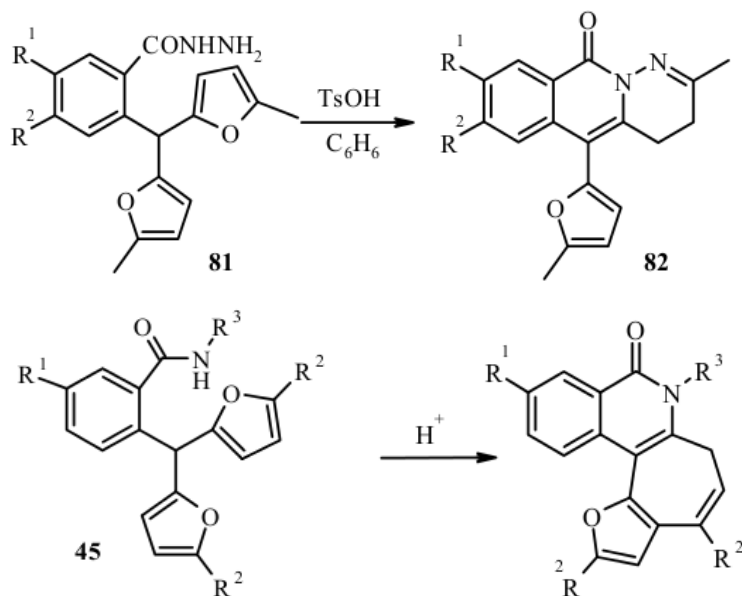
Оказалось, что 2-гидроксиметиларил-дифурилметаны в результате кислотнo-катализируемой рециклизации превращаются в тетрациклические производные 2,4-диалкилфуоро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-с]-(6,8-Н)-изохромена.



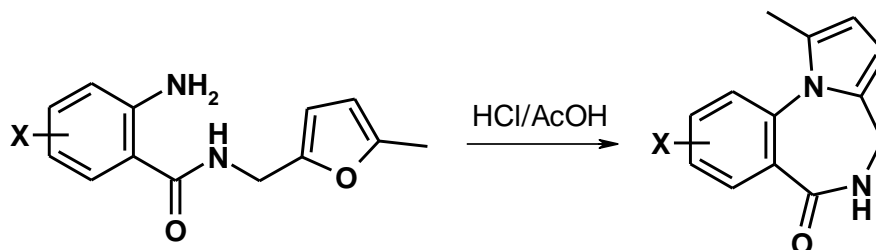
6. Оригинальный метод синтеза конденсированного азаетроцикла – **циннолина** – основан на внутримолекулярной циклизации соли диазония, полученной в результате диазотирования орто-аминоарилдифурилметана.



7. Образование двух азатетрациклов происходит в ходе рециклизации гидразидов *орто*-карбоксихарилдифурилметанов в кислой среде (под действием толуолсульфокислоты). В результате образуются производные новой гетероциклической системы — пиридазино[1,6-*b*]изохинолоны.



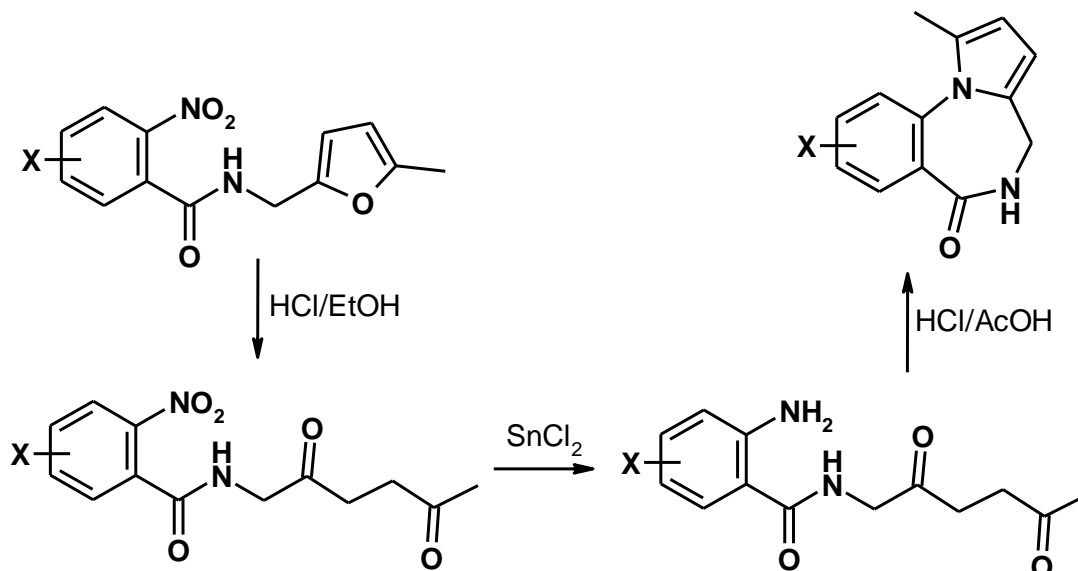
8. Еще одним оригинальным подтверждением этому является разработанный в КубГТУ метод синтеза производных пирролодiazепина, основанный на рециклизации фурансодержащего субстрата. Установлено, что обработка *N*-фурфуриламидов *орто*-аминобензойных кислот и кислот ряда 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина соляной кислотой в среде ледяной уксусной приводит к рециклизации фуранового цикла и одновременному образованию аннелированных diaзепинового и пиррольного колец.



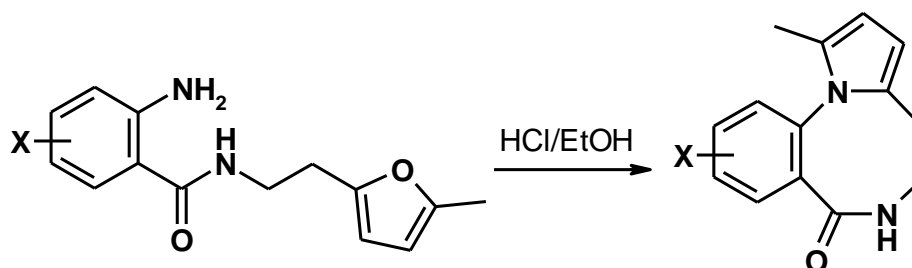
Подход, основанный на рециклизации фурфурилзамещенных амидов антралиловых кислот, был использован также для синтеза производных пирролодiazепина из вицинальных аминоксидов ряда тиено[2,3-*b*]пиридина и имидазола.



Исследование механизма превращений, протекающих при рециклизации фурфурилантриламинов в кислой среде, позволило разработать новый способ синтеза пирролодизапинов на основе орто-нитробензамидов.



9. Увеличение длины линкера, связывающего ароматическое кольцо и фурановый цикл на один атом углерода позволило синтезировать конденсированную гетероциклическую систему, содержащую восьмичленный азгетероцикл – диазоцин:

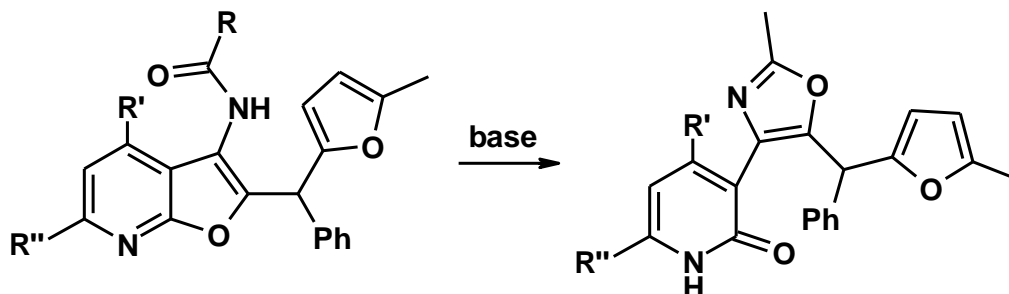


10. Среди примеров раскрытия фуранового цикла, сопровождающегося замыканием нового гетерокольца, немалое место занимают реакции нуклеофильного раскрытия. Чаще всего, для протекания такого рода раскрытия фурановое кольцо должно быть активировано – содержать электроноакцепторные заместители.

Недавно описана новая перегруппировка 2-ациламино-3-фурфурилфуropyридинов под действием оснований. Продуктами этой трансформации являются 3-оксазолилпиридин-2-оны. Особенностью этой перегруппировки является раскрытие фуранового кольца, входящего в состав



фуропиридинового фрагмента. В данном случае, именно пиридиновый цикл выступает в роли электроноакцептора, способствующего атаке нуклеофила и раскрытию фуранового цикла.



Приведенные примеры наглядно демонстрируют, что синтетические возможности рециклизации фуранового кольца в присутствии заместителя, пригодного для вторичной циклизации, представляют собой удобный и перспективный путь формирования новых конденсированных гетероциклических систем.

