



Синтез замещенных 2,5-дигидро-2,2'-бифуранов

Данил К. Вшивков¹, Людмила Н. Сороцкая², Антон А. Меркушев¹*, Максим Г. Учускин¹

¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет, ул. Букирева, 15, Пермь 614990, Россия; e-mail: anton.merckushev@psu.ru

² Кубанский государственный технологический университет,

ул. Московская, 2, Краснодар 305072, Россия; e-mail: sorotskaja@rambler.ru

Поступило 26.04.2021 Принято 25.05.2021



Ar¹, Ar² = Ph, 2-naphthyl, 4-tolyl, 4-BrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Разработан простой метод синтеза 2,4-диарил-2,5-дигидро-2,2'-бифуранов, основанный на взаимодействии α,β-непредельных карбонильных соединений, содержащих фурановый цикл, с иодидом триметилсульфония в условиях реакции Кори–Чайковского. Ключевые слова: 2,5-дигидро-2,2'-бифуран, иодид триметилсульфония, реакция Кори–Чайковского.

Известно, что меротерпеноиды, выделенные из грибов ной семейства *Ganoderma cochlear*, обладают противораковыми, противовоспалительными и иммуномодуляторными свойствами.¹ Особый интерес вызвает меротерпеноид ганкоклерол С (рис. 1), который также ката проявляет высокую ингибирующую активность в отношении рекомбинантной изоформы ариламин-*N*-ацетилтрисферазы 2 (NAT2), участвующей в синтезе чист липидов клеточной стенки микобактерий. Предпола-

гается, что ганкоклерол С может быть использован в качестве матрицы при разработке ингибиторов NAT2 при лечении туберкулеза. В ходе исследований в области химии фурана,² мы

В ходе исследовании в области химии фурана, мы обратили внимание на дизамещенный 2,5-дигидро-2,2'-бифурановый каркас ганкоклерола С. В литературе описано несколько подходов для построения подобного гетероциклического фрагмента (схема 1). Так, впервые данный каркас был получен восстановитель-



Рисунок 1. Структура ганкоклерола С.

ной катализируемой YbCl3-Zn циклизацией 2-пропин-1-онов 1.³ Другой метод основан на окислительной перегруппировке 4-гидроксициклобутенонов 2 при воздействии Pb(OAc)₄ или PhI(OAc)₂.^{4,5} Также описано катализируемое Pd [3+2]-циклоприсоединение третбутил[2-(цианометил)проп-2-ен-1-ил]карбоната (3) к трифторацетилфурану 4, позволяющее получить энантиочистое производное 2,5-дигидрофурана.⁶ Другой пример основан на катализируемой Ni(0) энантиоселективной реакции [3+2]-циклоприсоединения циклопропенона 5 и α,β-ненасыщенных кетонов 6.7 Кроме металл-катализируемых реакций, замещенные 2,5-дигидро-2,2'-бифураны образуются в результате реакции нуклеофильного присоединения по Михаэлю винилсульфонов или нитроолефинов 7 к ү-фурилбутенолидам 8 или в результате 5-эндо-диг-циклизации О-пропаргиламида 9 в присутствии *t*-BuOK.^{8,9}

Несмотря на высокую вариативность, хемо- и энантиоселективность разработанных на сегодняшний день методов получения неаннелированного 2,5-дигидро-2,2'-бифуранового каркаса, многие из описанных методов требуют применения труднодоступных исходных соединений, дорогостоящих катализаторов или токсичных реагентов. В связи с этим полагаем, что разработка эффективного метода получения 2,5-дигидро-2,2'-бифуранового каркаса является актуальной задачей. В данной статье мы сообщаем о методе синтеза 2,4-диарил-2,5-дигидро-2,2'-бифуранов



с использованием легкодоступных исходных соединений.

Мы предположили, что построение 2,5-дигидро-2,2'-бифуранового каркаса возможно в результате реализации тандемного процесса: эпоксидирование карбонильной группы α,β -непредельных карбонильных соединений и перегруппировка винилоксирана в дигидрофуран. В качестве метода эпоксидирования мы выбрали реакцию Кори–Чайковского с применением иодида триметилсульфония (Me₃S⁺Г), который селективно эпоксидирует карбонильную группу α,β -непредельных карбонильных соединений, в отличие от иодида триметилсульфоксония (Me₃S⁺(O)Г), который, как правило, присоединяется по связи C=C с образованием циклопропана.¹⁰

Для проверки предположения нами был осуществлен синтез исходных β-фурилхалконов **11а–е**, полученных в виде неразделимой смеси Z/E-изомеров. В ходе реакции окисления 2-(3-оксоалкил)фуранов **10а–е** в присутствии *m*-СРВА происходит раскрытие фуранового цикла и образование непредельных 1,4,7-трикетонов, которые при воздействии TFA циклизуются с образованием β-фурилхалконов **11а–е** (табл. 1).¹¹

Известно, что реакция Кори–Чайковского происходит под действием оснований в полярных апротонных растворителях при комнатной температуре или при охлаждении.¹² Для определения наиболее эффективных условий протекания реакции при применении $Me_3S^+T^-$ в качестве модельного субстрата был использован 3-(5-метилфуран-2-ил)-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он (**11а**). Мы установили, что максимальный выход целевого 2,5-дигидро-2,2'-бифурана **12а** получен при проведении реакции в растворе ДМФА при комнатной температуре с использованием избытка NaH. Полная конверсия исходного β-фурилхалкона **11а** достигается в течение 3 ч, и продукт **12а** получают с выходом 76%.

Используя оптимизированные условия реакции, нами был осуществлен синтез серии 2,4-диарил-2,5-дигидро-2,2'-бифуранов **12а–е** с выходами от умеренных до высоких. Варьирование заместителей в бензоильном фрагменте и в β-положении исходных халконов **11а–е**

Таблица 1. Синтез β-фурилхалконов 11а-е и 2,4-диарил-2,5-дигидро-2,2'-бифуранов 12а-е





Фуран	Ar^1	Ar ²	Продукт* ¹	Выход,** %	* Продукт***	Выход,** %
10a	Ph	Ph	11a	90	12a	76
10b	4-Tolyl	Ph	11b	74	12b	89
10c	2-Naphthyl	Ph	11c	94	12c	76
10d	4-MeOC ₆ H ₄	h Ph	11d	87	12d	66
10e	Ph	4-BrC ₆ H ₄	11e	85	12e	68

* Масштаб реакции – 0.5 ммоль.

** Выход после колоночной хроматографии.

*** Масштаб реакции – 0.2 ммоль.

не оказывало существенного влияния на выходы целевых продуктов **12а-е** (табл. 1).

Необходимо отметить, что важным условием эффективного протекания реакции является наличие заместителей в β -положении фурилхалконов и арильного заместителя при кетогруппе исходных α , β -ненасыщенных кетонов. В частности, мы опредилили, что в результате реакции эпоксидирования кетона **13а** соответствующий 2,2'-бифуран **14а** образуется с выходом лишь 32% (схема 2) и помимо целевого продукта в





реакционной смеси происходит образование неидентифицируемых продуктов реакции. Также мы установили, что эпоксидирование метилкетона **13b** сопровождается образованием продуктов неустановленного строения, при этом соответствующий 2,2'-бифуран **14b** образуется лишь в следовых количествах (схема 2).

Предполагаемый механизм исследуемой реакции включает изначальное 1,2-присоединение $Me_3S^+I^-$ по карбонильной группе α,β -ненасыщенных кетонов 11, приводящее к интермедиату **A**, который трансформируется в оксиран **B**. Раскрытие оксиранового цикла в интермедиате **B** сопровождается образованием цвиттериона **C**, который циклизуется с образованием 2,5-дигидрофуранов 12 (схема 3).

Таким образом, мы показали, что функционализированные 2,5-дигидро-2,2'-бифураны могут быть получены с умеренными и высокими выходами из соответствующих β-фурилхалконов в условиях реакции Кори– Чайковского. Разработанная реакция характеризуется простотой методики и доступностью исходных реагентов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записаны на спектрометре Вгикег Avance III HD 400 (400 и 100 МГц соответственно) при комнатной температуре в ДМСО- d_6 или CDCl₃. Внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (CDCl₃: 7.26 м. д. для ядер ¹Н, 77.2 м. д. для ядер ¹³С; ДМСО- d_6 :2.50 м. д. для ядер ¹Н; 39.5 м. д. для ядер ¹³С). Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс спектрометре Bruker microTOF-QTM ESI-TOF. ГХ/МС записаны на спектрометре Agilent 7890B, оснащенном масс-селективным детектором Agilent 5977A. TCX проведена на пластинах Sorbfil. Для очистки реакционных смесей использован силикагель марки Macherey Nagel (40–63 мкм).

Соединения **11а-е**, **13а,b** получены по известным методикам, физико-химические характеристики соответствуют литературным.¹¹

Синтез 2,5-дигидро-2,2'-бифуранов 12а–е и 14а (общая методика). К раствору 32 мг (0.8 ммоль) 60% NaH в 1 мл ДМФА добавляют 40.8 мг (0.2 ммоль) $Me_3S^+T^-$ при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивают в течение 10 мин, затем добавляют раствор 0.2 ммоль β-фурилхалкона 11а–е или кетона 13а в 1 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1–5 ч (контроль реакции методом TCX и методами ГX/MC). После окончания реакции раствор выливают в 10 мл H₂O, добавляют 5 мл насыщенного раствор NaCl, экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 4 мл) и сушат над безводным Na₂SO₄, растворитель упаривают при пониженном дав-

лении, полученный остаток очищают методом колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир).

5'-Метил-2,4-дифенил-2,5-дигидро-2,2'-бифуран (12а). Выход 46 мг (76%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.26 (3H, с, CH₃); 5.17 (1H, д. д, ²*J* = 12.0, ⁴*J* = 2.2, CH₂); 5.26 (1H, д. д, ²*J* = 12.0, ⁴*J* = 2.2, CH₂); 5.90 (1H, д, ³*J* = 3.1, H Fur); 6.02 (1H, д, ³*J* = 3.1, H Fur); 6.49 (1H, т, ⁴*J* = 2.2, =CH); 7.28–7.31 (2H, м, H Ar); 7.33–7.36 (3H, м, H Ar); 7.38–7.41 (3H, м, H Ar); 7.47–7.49 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м. д.: 13.1; 74.4; 90.8; 105.5; 108.1; 124.2; 125.3 (2C); 125.5 (2C); 126.8; 127.6 (2C); 127.8; 128.1 (2C); 131.7; 138.6; 142.5; 152.0; 154.0. Найдено, *m/z*: 303.1380 [M+H]⁺ C₂₁H₁₉O₂. Вычислено, *m/z*: 303.1372.

5'-Метил-4-(4-метилфенил)-2-фенил-2,5-дигидро-2,2'-бифуран (12b). Выход 56 мг (89%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.26 (3H, с, CH₃); 2.35 (3H, с, CH₃); 5.14 (1H, д. д, ²*J* = 12.0, ⁴*J* = 2.1, CH₂); 5.24 (1H, д. д, ²*J* = 12.0, ⁴*J* = 2.1, CH₂); 5.89 (1H, д, ³*J* = 3.0, H Fur); 6.02 (1H, д, ³*J* = 3.0, H Fur); 6.42 (1H, т, ⁴*J* = 2.1, =CH); 7.16 (2H, AA'BB'-система, ³*J* = 7.2, H Ar); 7.27–7.29 (3H, м, H Ar); 7.33–7.37 (2H, м, H Ar); 7.48 (2H, AA'BB'-система, ³*J* = 7.2, H Ar). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м. д.: 13.8; 21.4; 75.2; 91.5; 106.2; 108.8; 124.0; 126.1 (2C); 126.2 (2C); 127.5; 128.3 (2C); 129.5 (2C); 129.6; 138.5; 139.2; 143.4; 152.7; 154.8. Найдено, *m/z*: 317.1536 [M+H]⁺ C₂₂H₂₁O₂. Вычислено, *m/z*: 317.1544.

5'-Метил-4-(нафтален-2-ил)-2-фенил-2,5-дигидро-2,2'-бифуран (12с). Выход 54 мг (76%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J, Гц): 2.21 (3H, с, CH₃); 5.21 (1H, д. д, ${}^2J = 12.3$, ${}^4J = 2.1$, CH₂); 5.28 (1H, д. д, ${}^2J = 12.3$, ${}^4J = 2.1$, CH₂); 6.01 (1H, д, ${}^3J = 3.2$, H Fur); 6.03 (1H, д, ${}^3J = 3.2$, H Fur); 7.01 (1H, т, ${}^4J = 2.1$, =CH); 7.28–7.32 (1H, м, H Ar); 7.36–7.40 (2H, м, H Ar); 7.47–7.49 (2H, м, H Ar); 7.51–7.55 (2H, м, H Ar); 7.79–7.82 (1H, м, H Ar); 7.86 (1H, с, H Ar); 7.89–7.93 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 13.2; 74.2; 90.8; 106.2; 108.2; 124.2; 124.9; 125.6 (2C); 125.9; 126.3; 126.4; 127.2; 127.5; 127.9; 128.0 (2C); 128.1; 129.2; 132.7; 132.9; 138.5; 143.0; 151.6; 154.5. Найдено, *m/z*: 353.1536 [M+H]⁺ C₂₅H₂₁O₂. Вычислено, *m/z*: 353.1534.

5'-Метил-4-(4-метоксифенил)-2-фенил-2,5-дигидро-2,2'-бифуран (12d). Выход 44 мг (66%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.20 (3H, с, CH₃); 3.77 (3H, с, OCH₃); 5.04 (1H, д. д, ²*J* = 12.3, ⁴*J* = 2.1, CH₂); 5.10 (1H, д. д, ²*J* = 12.3, ⁴*J* = 2.1, CH₂); 5.98 (2H, уш. с, H Fur); 6.70 (1H, т, ⁴*J* = 2.1, =CH); 6.93–6.95 (2H, м, H Ar); 7.26–7.29 (1H, м, H Ar); 7.34–7.38 (2H, м, H Ar); 7.42–7.44 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 13.2; 55.1; 74.3; 90.7; 106.2; 108.1; 114.0 (2C); 122.7; 124.2; 125.5 (2C); 127.1; 127.5 (2C); 128.0 (2С); 137.8; 143.2; 151.5; 154.7; 159.4. Найдено, *m/z*: 333.1485 [М+Н]⁺ С₂₂Н₂₁О₃. Вычислено, *m/z*: 333.1475.

2-(4-Бромфенил)-5'-метил-4-фенил-2,5-дигидро-2,2'-бифуран (12е). Выход 51 мг (68%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.26 (3H, с, CH₃); 5.15 (1H, д. д., ²*J* = 12.1, ⁴*J* = 2.1, CH₂); 5.25 (1H, д. д., ²*J* = 12.1, ⁴*J* = 2.1, CH₂); 5.90 (1H, д., ³*J* = 3.1, H Fur); 6.03 (1H, д. ³*J* = 3.1, H Fur); 6.42 (1H, т., ⁴*J* = 2.1, =CH); 7.32– 7.40 (7H, м, H Ar); 7.47–7.49 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м. д.: 13.8; 75.1; 91.1; 106.3; 109.0; 121.6; 124.2; 126.3 (2C); 127.9 (2C); 128.7; 128.8 (2C); 131.4; 132.1 (2C); 139.7; 142.3; 153.0; 154.0. Найдено, *m/z*: 381.0485 [M+H]⁺ C₂₁H₁₈BrO₂. Вычислено, *m/z*: 381.0482.

5'-Метил-4-фенил-2,5-дигидро-2,2'-бифуран (14а). Выход 14 мг (32%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J, Гп): 2.24 (3H, c, CH₃); 4.93 (1H, д. д. д., 2J = 12.2, 4J = 3.4, 4J = 2.1, CH₂); 5.02 (1H, д. д. д., 2J = 12.2, 4J = 5.6, 4J = 2.1, CH₂); 5.86 (1H, д. д. д., 4J = 5.6, 4J = 3.4, 3J = 2.1, CH₂); 5.86 (1H, д. 3J = 2.1, eCH); 6.24 (1H, д., 3J = 3.0, H Fur); 6.45 (1H, д., 3J = 3.0, H Fur); 7.32–7.36 (1H, м, H Ar); 7.38–7.42 (2H, м, H Ar); 7.47–7.50 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ , м. д: 13.2; 73.9; 80.9; 106.3; 108.4; 121.0; 125.9 (2C); 128.2; 128.6 (2C); 131.7; 139.7; 151.6; 152.1. Найдено, *m/z*: 333.0039 [М+Ад]⁺ С₁₅H₁₄AgO₂. Вычислено, *m/z*: 333.0037.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры $\text{ЯМР}^{-1}\text{H}$, ¹³С соединений **12а–е**, **14а**, доступен на сайте журнала http://hgs.osi.lv.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 19-73-00093).

Список литературы

 Cheng, L.-Z.; Qin, F.-Y.; Ma, X.-C.; Wang, S.-M.; Yan, Y.-M.; Cheng, Y.-X. *Molecules* 2018, 23, 1797.

- (a) Merkushev, A. A.; Makarov, A. S.; Shpuntov, P. M.; Abaev, V. T.; Trushkov, I. V.; Uchuskin, M. G. Eur. J. Org. Chem. 2021, 1274. (b) Zelina, E. Y.; Nevolina, T. A.; Skvortsov, D. A.; Trushkov, I. V.; Uchuskin, M. G. J. Org. Chem. 2019, 84, 13707. (c) Makarov, A. S.; Uchuskin, M. G.; Hashmi, A. S. K. Chem. Sci. 2019, 10, 8583. (d) Zelina, E. Y.; Nevolina, T. A.; Sorotskaja, L. N.; Skvortsov, D. A.; Trushkov, I. V.; Uchuskin, M. G. J. Org. Chem. 2018, 83, 11747. (e) Abaev, V. T.; Trushkov, I. V.; Uchuskin, M. G. Chem. Heterocycl. Compd. 2016, 52, 973. [Химия гетероцикл. соединений 2016, 973.]
- Takaki, K.; Nagase, K.; Beppu, F.; Shindo, T.; Fujiwara, Y. Chem. Lett. 1991, 20, 1669.
- (a) Yamamoto, Y.; Ohno, M.; Eguchi, S. J. Org. Chem. 1994, 59, 4707.
 (b) Yamamoto, Y.; Ohno, M.; Eguchi, S. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 9653.
 (c) Kurohara, T.; Jiyue, J.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. Synthesis 2018, 1687.
- 5. Ohno, M.; Oguri, I.; Eguchi, S. J. Org. Chem. 1999, 64, 8995.
- 6. Trost, B. M.; Mata, G. Angew. Chem., Int. Ed. 2018, 57, 12333.
- Bai, D.; Yu, Y.; Guo, H.; Chang, J.; Li, X. Angew. Chem., Int. Ed. 2020, 59, 2740.
- (a) Simlandy, A. K.; Mukherjee, S. Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 5659. (b) Kumar, V.; Ray, B.; Rathi, P.; Mukherjee, S. Synthesis 2013, 1641.
- Gaied, L. B.; Fincias, N.; Garrec, J.; Kaïm, L. E. Eur. J. Org. Chem. 2019, 7656.
- Xiang, Y.; Fan, X.; Cai, P.-J.; Yu, Z.-X. Eur. J. Org. Chem. 2019, 582.
- (a) Fadeev, A. A.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. V.; Makarov, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017, 53, 1286. [Химия гетероцикл. соединений 2017, 53, 1286.] (b) Shcherbakov, R. O.; Eshmemet'eva, D. A.; Merkushev, A. A.; Trushkov, I. V.; Uchuskin, M. G. Molecules 2021, 21, 2637.
- (a) Popkov, S. V.; Kovalenko, L. V.; Tashchi, V. P.; Bogel'fer, L. Y. Russ. Chem. Bull., Int. Ed. 1994, 43, 1363. [Изв. АН, Сер. хим. 1994, 1439.] (b) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. Chem. Rev. 1997, 97, 2341. (c) Zakharychev, V. V.; Kuzenkov, A. V. Chem. Heterocycl. Compd. 2007, 43, 989. [Химия гетероцикл. соединений 2007, 1167.]