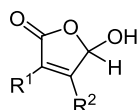


Синтез производных 5-гидроксифуран-2(5H)-она (микрообзор)

Сергей В. Федосеев^{1*}, Михаил Ю. Беликов¹

¹ Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова,
Московский пр., 15, Чебоксары 428015, Россия
e-mail: sergey.fedosseev88@gmail.com

Поступило 16.04.2018
Принято после доработки 20.08.2018



В микрообзоре обобщены методы синтеза производных 5-гидроксифуран-2(5H)-она, опубликованные за последние 5 лет. Основные методы получения производных 5-гидроксифуран-2(5H)-она включают превращения 2-оксокарбоновых кислот, формилирование или карбоксилирование функционализированных ароматических (гетероциклических) соединений, а также превращения производных фурана.

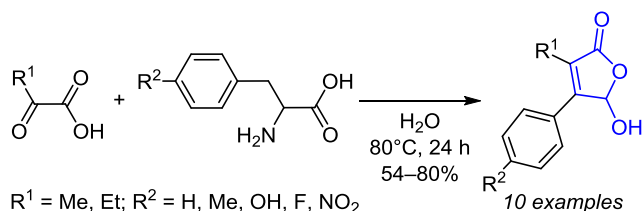
Введение

5-Гидроксифуран-2(5H)-оны являются структурными фрагментами природных соединений, таких как микроперфуранон,¹ луффарин А,² антроциннамомин Д,³ хинопанон,⁴ и широко используются в синтезе биологически активных соединений, проявляющих противоопухолевую,⁵ пролиферативную,^{5b,6} антибактериаль-

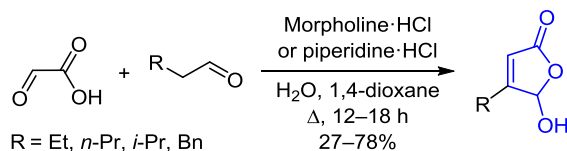
ную,⁷ фунгицидную,⁸ антифидантную,⁹ противовоспалительную¹⁰ активность, а также препаратов для лечения болезни Альцгеймера.¹¹ На основе 3-гидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоновой кислоты, содержащей 5-гидроксифуран-2(5H)-оновый цикл, получены родаминовые красители.¹²

Синтезы на основе 2-оксокарбоновых кислот

2-Оксокарбоновые кислоты являются простыми и доступными прекурсорами в синтезе 5-гидроксифуран-2(5H)-онов. Так, описан синтез гидроксифуранонов циклоконденсацией 2-оксокарбоновых кислот с 2-аминопропионовыми в водной среде.¹³



Еще один метод синтеза 5-гидроксифуран-2(5H)-она основан на взаимодействии гидрата глиоксалевоы кислоты с альдегидами при нагревании в присутствии гидрохлоридов морфолина или пиперидина.^{1,4,14}



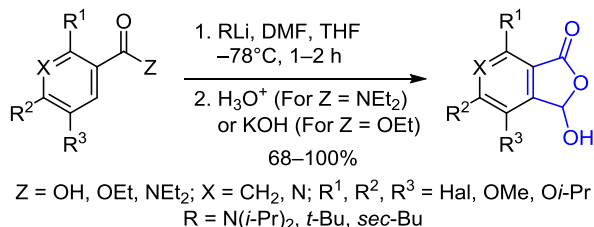
Сергей Владимирович Федосеев родился в 1988 г. в Чебоксарах, Россия. Окончил Чувашский государственный университет в 2010 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 2014 г. В настоящее время является старшим научным сотрудником кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: синтез, строение и свойства природных и физиологически активных веществ, фотохромных соединений и органических люминофоров.



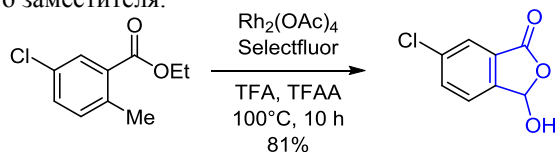
Михаил Юрьевич Беликов родился в 1985 г. в Новочебоксарске, Россия. Окончил Чувашский государственный университет в 2008 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 2011 г. В настоящее время является доцентом кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия, биологическая активность и флуоресцентные свойства гетероциклов, фотохромные структуры и материалы.

Формилирование (карбоксилирование) ароматических (гетероциклических) соединений

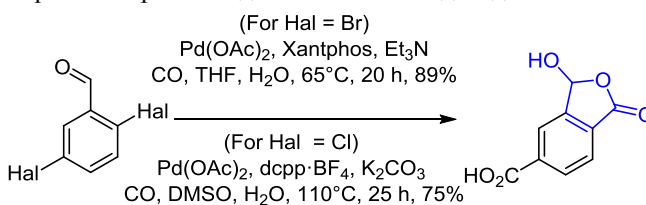
Формилирование по *орто*-положению к карбоксильной,¹⁵ амидной или сложноэфирной¹⁶ группе является одним из способов получения 5-гидроксифуранонов, аннелированных с арильным или гетероарильным циклом. Для этого используют различные литийорганические соединения с последующей обработкой реакционной смеси ДМФА. В случае амидов и эфиров кислот после формилирования требуется стадия гидролиза.^{16,17}



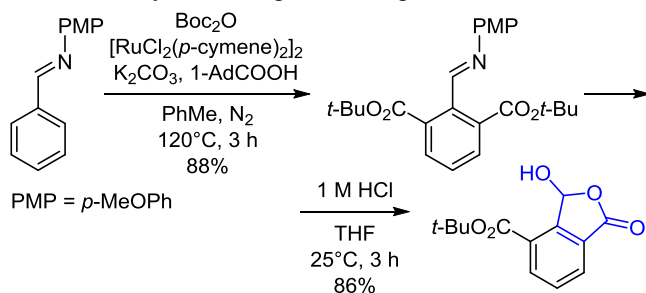
Также для синтеза 5-гидроксифуран-2(5*H*)-онов описано промежуточное образование альдегидной группы в ароматическом цикле путем катализируемого Rh(II) хемоселективного окисления фрагмента C(*sp*³)-H метильного заместителя.¹⁸



Еще один способ построения 5-гидроксифуран-2(5*H*)-онового фрагмента основан на карбоксилировании *орто*-положения бензальдегидов или их производных. Авторами работы¹² предлагается катализируемое Pd карбоксилирование дигалогенбензальдегидов.



Авторами работы¹⁹ описан катализируемый Ru способ алкоксилирования азометинового производного бензальдегида с использованием ди-*трет*-бутилдикарбоната с последующим гидролизом в среде соляной кислоты.

**Синтезы на основе производных фурана**

Значительная часть работ описывает синтез 5-гидроксифуран-2(5*H*)-она через промежуточное образование фуран-2-она.^{5b,6c,e,20} Например, бромированием такого фрагмента NBS с последующим гидролизом возможно получение гидроксифуро[3,4]пиридинов с различным положением атома азота в пиридиновом цикле.^{20c}

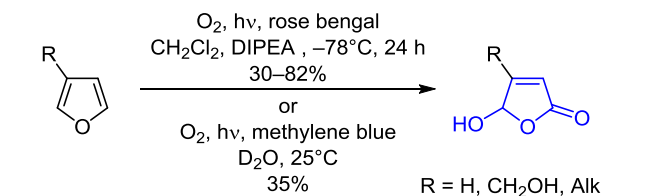
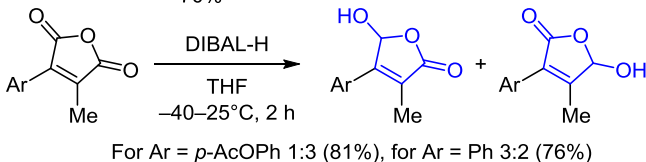
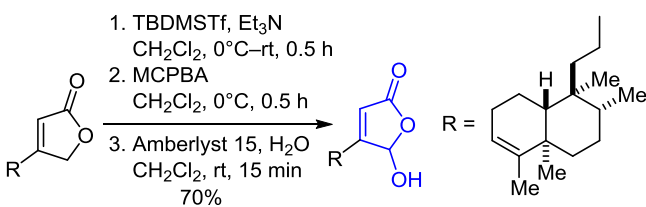
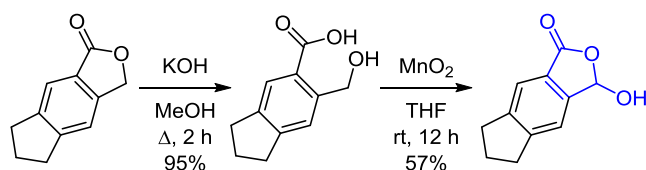
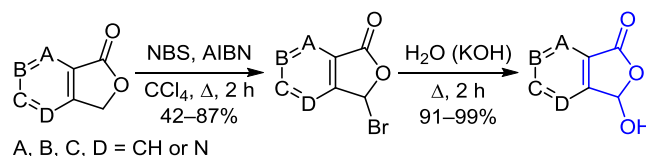
Альтернативный метод синтеза на основе фуран-2-она заключается в его нагревании в метанольном растворе KOH с последующим окислением образующейся 2-гидроксиметилкарбоновой кислоты MnO₂.²¹

Еще один способ основан на последовательной обработке фуран-2-она производным трифторметансульфоновой кислоты под действием Et₃N, MCPBA и H₂O в присутствии катионообменной смолы Amberlist-15.⁹

Образование 5-гидроксифуран-2(5*H*)-она возможно восстановлением фуран-2,5-дионов LiAlH(*t*-BuO)₃,^{22a,b} DIBAL-H,^{22c} NaBH₄ или L-селектридом.^{22b} В этом случае несимметрично замещенные фуран-2,5-дионы образуют смеси изомеров с различным соотношением.^{22b,c}

Известен метод синтеза 5-гидроксифуран-2(5*H*)-онов фотоокислением фурана O₂ с применением метиленового синего²³ или бенгальского розового^{2,6a,24} в качестве катализаторов.

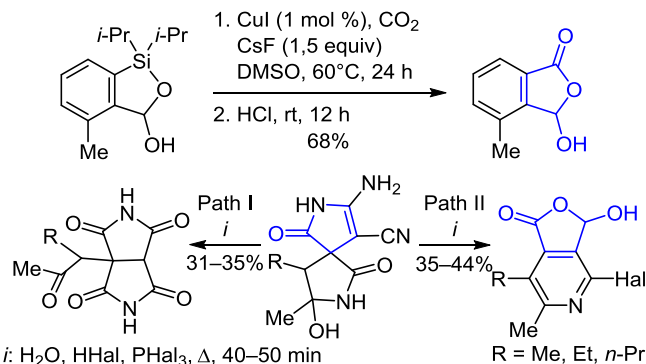
В большинстве случаев при окислении несимметричных исходных фуранов наблюдается формирование 4-замещенного изомера. Однако авторы²⁵ отмечают образование смеси изомеров 4- и 3-замещенных 5-гидроксифуран-2(5*H*)-онов в соотношении 4:1 (DIPEA, MeOH, -78 °C, 5 ч) или 1:1.5 (DBU, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 ч).



Другие методы

В литературе описано получение соединений с 5-гидроксифуран-2(5*H*)-оновым фрагментом путем прямого карбоксилирования диоксидом углерода 1,1-диизопропил-4-метил-1,3-дигидробензо[*c*][1,2]оксасилол-3-ола в мягких условиях с использованием CuI в качестве катализатора.²⁶ Образование гидроксифуранона наблюдается после обработки реакционной смеси HCl. Исходный циклический силилацеталь может быть получен последовательным *орто*-гидросилилированием соответствующих сложных эфиров.²⁷

Образование 5-гидроксифуран-2(5*H*)-онового фрагмента, аннелированного с пиридиновым циклом, возможно взаимодействием 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-дизаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрилов с галогеноводородной кислотой с добавлением соответствующих тригалогенидов фосфора.²⁸ Невысокие выходы 3-гидрокси-



фуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов объясняются параллельным протеканием другого внутримолекулярного процесса с образованием октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-1,3,4,6-тетраонов.

Работа выполнена за счет гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (МК-5982.2018.3).

Список литературы

- Parker, A. N.; Lock, M. J.; Hutchison, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5322.
- Urosa, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Lithgow, A.; Plata, G. B.; Padrón, J. M.; Basabe, P. *Mar. Drugs* **2015**, 13, 2407.
- Boukouvalas, J.; Albert, V. *Heterocycles* **2014**, 88, 939.
- Deore, P. S.; Argade, N. P. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2014**, 53, 1140.
- (a) Pereira, U. A.; Moreira, T. A.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Bomfim, I. S.; Maranhão, S. S.; Moraes, M. O.; Pessoa, C.; Barros-Nepomuceno, F. W. A. *MedChemComm* **2016**, 7, 345. (b) Beck, D. E.; Agama, K.; Marchand, C.; Chergui, A.; Pommier, Y.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 1495.
- (a) Urosa, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Plata, G. B.; Padrón, J. M.; Basabe, P. *Mol. Diversity* **2016**, 20, 369. (b) Gil-Mesón, A.; Roncero, A. M.; Tobal, I. E.; Basabe, P.; Díez, D.; Mollinedo, F.; Marcos, I. S. *Molecules* **2016**, 21, 47. (c) Beck, D. E.; Lv, W.; Abdelmalak, M.; Plescia, C. B.; Agama, K.; Marchand, C.; Pommier, Y.; Cushman, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 1469. (d) Urosa, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Lithgow, A.; Plata, G. B.; Padrón, J. M.; Basabe, P. *Mar. Drugs* **2015**, 13, 2407. (e) Beck, D. E.; Abdelmalak, M.; Lv, W.; Narasimha, R. P. V.; Tender, G. S.; O'Neill, E.; Agama, K.; Marchand, C.; Pommier, Y.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3997.
- (a) Yamawaki, K.; Yokoo, K.; Sato, A.; Kusano, H.; Aoki, T.; Liao, X.; Pearson, N. D.; Israil, P.; Reema, T. JP Patent 2015221788. (b) Yamawaki, K.; Kusano, H. WO Patent 2014104148. (c) Hubschwerlen, C.; Kaegi-Egger, V.; Rueedi, G.; Zumburn, C. WO Patent 2014181266. (d) Liao, X.; Pearson, N. D.; Pendrak, I.; Thalgi, R.; Yamawaki, K.; Yokoo, K.; Sato, J.; Kusano, H.; Aoki, T. WO Patent 2014068388.
- Bhattacharya, A. K.; Chand, H. R.; John, J.; Deshpande, M. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 94, 1.
- Müller, D. S.; Untiedt, N. L.; Dieskau, A. P.; Lackner, G. L.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 660.
- Mao, W.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5269.
- Qiang, X.; Lia, Y.; Yang, X.; Luo, L.; Xu, R.; Zheng, Y.; Cao, Z.; Tan, Z.; Deng, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 718.
- Dwight, S. J.; Levin, S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5316.
- (a) He, Z.; Fang, F.; Lv, J.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1034. (b) Lyu, J.; Zhang, J.; Fang, F.; Guo, Y.; He, Z.; Cao, L.; Hu, H.; Li, X.; Xu, K. CN Patent 106565644.
- (a) Bolchi, C.; Roda, G.; Pallavicini, M. *Synth. Commun.* **2018**, 48, 85. (b) Wang, C.; Chen, Z.; Wang, C. CN Patent 106748950.
- (c) Defrance, T.; Septavaux, J.; Nuel, D. WO Patent 2017076738. (d) Chen, Y.; Tsao, K.; De Francesco, E.; Keillor, J. W. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 12182.
- (a) Lam, B.; Arikawa, Y.; Cramlett, J.; Dong, Q.; de Jong, R.; Feher, V.; Grimshaw, C. E.; Farrell, P. J.; Hoffman, I. D.; Jennings, A.; Jones, B.; Matuszkiewicz, J.; Miura, J.; Miyake, H.; Srinivasa, R. N.; Shi, L.; Takahashi, M.; Taylor, E.; Wyrick, C.; Yano, J.; Zalevsky, J.; Nie, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5947. (b) Chen, R.; Ichibakase, T.; Ma, C.; Matthews, C.; Motoyoshi, H.; O'Bryan, C.; Yaji, K.; Yoshikawa, N. WO Patent 2016097862. (c) Thoma, G.; Buehlmayer, P.; Van, E. M.; Smith, A. B. WO Patent 2014027300.
- (a) Saidachary, G.; China Raju, B. *Helv. Chim. Acta* **2016**, 99, 425. (b) Schünemann, K.; Furkert, D. P.; Choi, E. C.; Connelly, S.; Fraser, J. D.; Sperry, J.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 905.
- Basak, S.; Mandal, S.; Mal, D. *Tetrahedron* **2018**, 74, 96.
- Lin, Y.; Zhu, L.; Lan, Y.; Rao, Y. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 14937.
- Hong, X.; Wang, H.; Liu, B.; Xu, B. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14129.
- (a) Sk, M. R.; Chakraborty, S.; Mal, D. *Synth. Commun.* **2018**, 48, 309. (b) Cushman, M. S.; Beck, D. E.; Pomhier, Y. WO Patent 2017160898. (c) Beck, D. E.; Narasimha, R. P. V.; Lv, W.; Abdelmalak, M.; Tender, G. S.; Lopez, S.; Agama, K.; Marchand, C.; Pommier, Y.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 3840. (d) Roy, J.; Mal, T.; Jana, S.; Mal, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 531. (e) Mal, D.; Roy, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 6344. (f) Nicolaou, K. C.; Lu, M.; Mandal, D.; Gangwar, S.; Chowdari, N. S.; Poudel, Y. B. WO Patent 2015023879. (g) Jiao, J.; Shafer, J. A. WO Patent 2015095052. (h) Nandakumar, M.; Sankar, E.; Mohanakrishnan, A. K. *Synlett* **2014**, 509.
- Suneja, A.; Bisai, V.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4779.
- (a) Pošta, M.; Soós, V.; Beier, P. *Tetrahedron* **2016**, 72, 3809. (b) Boukouvalas, J.; Albert, V. *Heterocycles* **2014**, 88, 939. (c) Deore, P. S.; Batwal, R. U.; Argade, N. P. *Synthesis* **2015**, 485.
- Salles, A. G., Jr.; Zarra, S.; Turner, R. M.; Nitschke, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 19143.
- (a) Zhong, Z.; Zhao, G.; Xu, D.; Dong, B.; Song, D.; Xie, X.; She, X. *Chem.-Asian J.* **2016**, 11, 1542. (b) Gil-Mesón, A.; Roncero, A. M.; Tobal, I. E.; Basabe, P.; Díez, D.; Mollinedo, F.; Marcos, I. S. *Molecules* **2016**, 21, 47. (c) Zhang, Y.; Wang, W.; Li, S. *Asian J. Chem.* **2015**, 27, 111. (d) Xu, H.; Tang, H.; Feng, H.; Li, Y. *ChemMedChem* **2014**, 9, 290.
- Costas, T.; Costas-Lago, V. C.; Vila, N.; Besada, P.; Cano, E.; Terán, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 94, 113.
- Nguyen, T. V. Q.; Rodríguez-Santamaria, J. A.; Yoo, W.-J.; Kobayashi, S. *Green Chem.* **2017**, 19, 2501.
- Hua, Y.; Asgari, P.; Dakarapu, U. S.; Jeon, J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3778.
- Fedoseev, S. V.; Ershov, O. V.; Lipin, K. V.; Belikov, M. Yu. *RSC Adv.* **2016**, 6, 10597.