

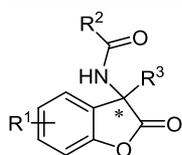
Современные подходы к синтезу 3-(ациламино)- и 3-(карбамоиламино)бензофуран-2(3H)-онов (микрообзор)

Анатолий И. Соколов¹, Михаил С. Баранов^{1,2*}

¹ Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, Россия; e-mail: alexey.nizovtsev@gmail.com

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: baranovmikes@gmail.com

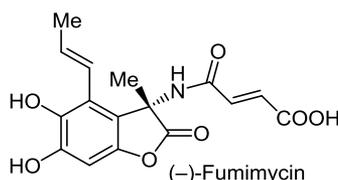
Поступило 13.05.2020
Принято 8.06.2020



В микрообзоре рассматриваются современные подходы к синтезу 3-(ациламино)- и 3-(карбамоиламино)бензофуран-2(3H)-онов, описанные в течение последних 10 лет (2011–2020 гг.). Методы разделены на группы в зависимости от исходных реагентов и реакций, лежащих в их основе. Рассмотрены подходы, связанные с использованием в качестве исходных соединений фенолов, способы модификации производных бензофуранонов, а также некоторые другие методы.

Введение

Первые упоминания о производных 3-аминобензофуранона датируются серединой прошлого века.¹ Однако интерес научного сообщества к таким гетероциклам заметно возрос после открытия (–)-фумимицина,² выделенного из грибов рода *Aspergillus fumisynnematus* в 2007 г. Способность ингибировать бактериальный фермент пептидеформилазу, а также высокая антибактериальная активность по отношению к резистент-

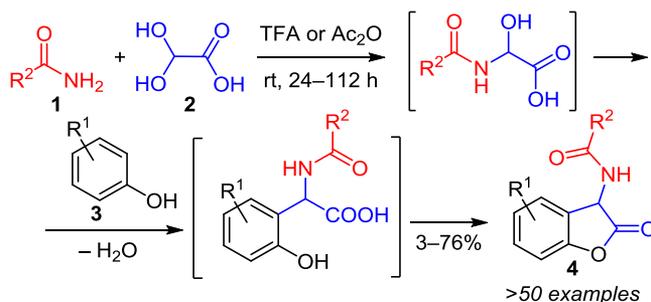


ным штаммам золотистого стафилококка делают этот класс соединений хорошей основой для создания новых лекарственных средств.

Кроме того, отмечается способность некоторых 3-аминобензофуранонов к хемилюминесценции, происходящей в основных средах в присутствии O₂. Такое свойство может быть использовано для изучения различных редокс-процессов в живых системах.³

Реакции фенолов с производными глиоксильной кислоты

Традиционной реакцией, приводящей к образованию 3-(ациламино)- и 3-(карбамоиламино)бензофуран-2(3H)-онов **4**, является взаимодействие фенолов **3** с продуктами конденсации амидов,³ мочевины⁴ и карбаматов **1** с глиоксильной кислотой (**2**). Реакция требует кислотного катализа и проводится в однократном режиме, например в трифторуксусной кислоте. Метод охватывает большое разнообразие заместителей, однако реакция не протекает при наличии акцепторных заместителей в исходном феноле. Более того, побочные реакции, протекающие при генерации карбкатиона, иногда негативно сказываются на выходах продуктов.



R¹ = F, Br, Cl, t-Bu; R² = NH₂, NHAik, NHAc, NHC(O)Ph
Ph, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, (CH₂)₁₂Me, OBu



Анатолий Игоревич Соколов в 2019 г. окончил химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова. В настоящее время сотрудник группы химии гетероциклических соединений в Институте биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН. Область научных интересов: химия производных хромофоров зеленого флуоресцентного белка (GFP) на основе замещенных имидазол-5-онов.

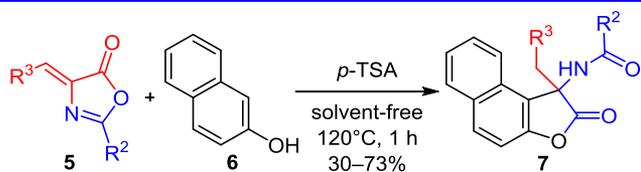


Михаил Сергеевич Баранов родился в 1986 г. в Москве, Россия. В 2008 г. окончил химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова. В 2013 г. защитил кандидатскую диссертацию. В настоящее время руководитель группы химии гетероциклических соединений в Институте биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН. Научные интересы: химия гетероциклических соединений, биологически активных веществ и красителей.

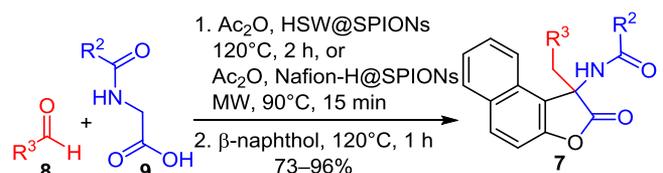
Реакции фенолов с оксазолонами

Другими электрофильными реагентами, используемыми в синтезе 3-аминобензофуранонов из фенолов, являются оксазол-5(4*H*)-оны **5**. Механизм реакции, вероятно, включает переэтерификацию азлактона с последующим замыканием цикла. Так, использование нафтолов **6** приводит к образованию нафто[2,1-*b*]фуран-2(1*H*)-онов **7** с выходами 30–73%.⁵ Падение выходов наблюдается при введении более электронодонорных заместителей в положение 2 оксазол-5(4*H*)-она.

Описана также одnoreакторная модификация этого метода, когда в качестве исходных реагентов используются альдегиды **8** и гиппуровые кислоты **9**. Реакция протекает в Ac₂O при нагревании⁶ или при микроволновом облучении⁷ и катализируется наночастицами.



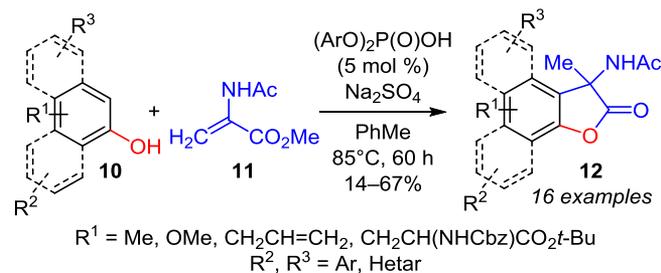
R² = Ph, 4-MeC₆H₄, 2-ClC₆H₄
R³ = 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-NCC₆H₄, 4-MeOC₆H₄



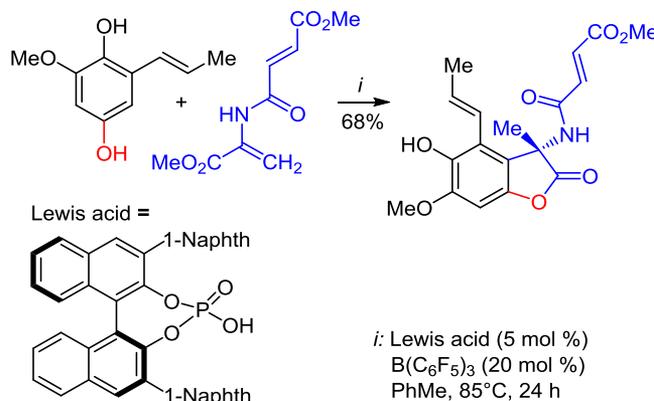
R² = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2-ClC₆H₄; **R**³ = Ar, Hetar

Реакции фенолов с производными дегидроаминокислот

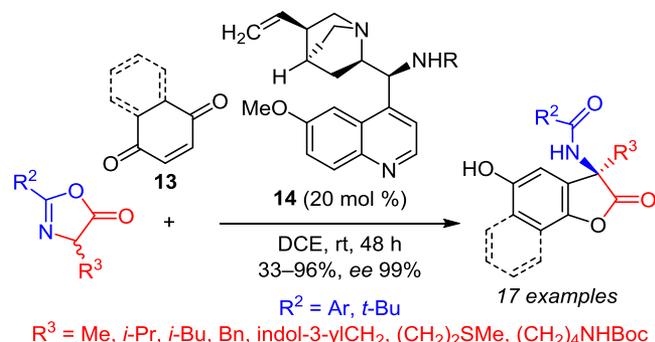
Помимо оксазолонов, в синтезе 3-аминобензофуранонов могут быть использованы и другие производные *N*-ацилдегидроаминокислот. Диарилфосфорные кислоты катализируют реакцию между производными фенолов или нафтолов **10** и 2-ацетидаоакрилатом (**11**).⁸ Выходы конечных 3-ацетидамо-3-метилбензофуранонов **12** варьируются от 14 до 67% и в основном определяются стерическими факторами.



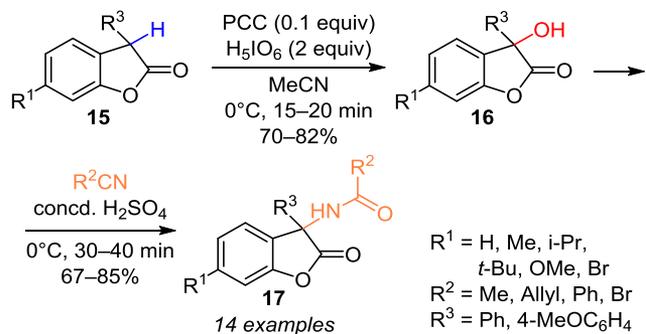
Впоследствии эта реакция стала ключевой в полном синтезе энантиомеров фумимицина.⁹ Использование объемных оптически активных кислот Льюиса позволило провести реакцию энантиоселективно.

**Реакции бензохинонов с оксазолонами**

В качестве альтернативы фенолам могут применяться *n*-бензохиноны **13**.¹⁰ Использование хирального органо-катализа с производным хинина **14** позволяет задать конфигурацию стереоцентра в положении С-3. Энантиоселективность этой реакции не зависит от природы заместителей, однако выходы возрастают в случае, если **R**³ является алифатическим, а **R**² – ароматическим заместителем.

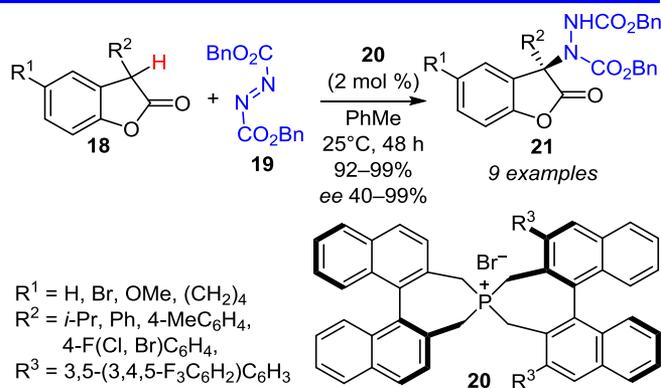
**Синтез из производных бензолактона**

Синтез производных 3-(ациламино)бензофуранонов можно осуществить путем модификации готовых бензофуранонов. Различные лактоны **15** под действием смеси хлорхромата пиридиния и иодной кислоты образуют 3-гидроксибензолактоны **16**, которые могут быть вовлечены в реакцию Риттера с образованием 3-(ациламино)бензофуранонов **17**.¹¹

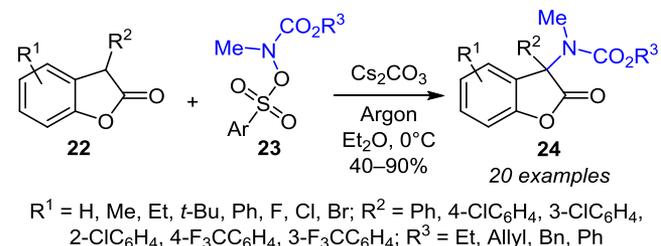


Синтез из производных бензолактона (окончание)

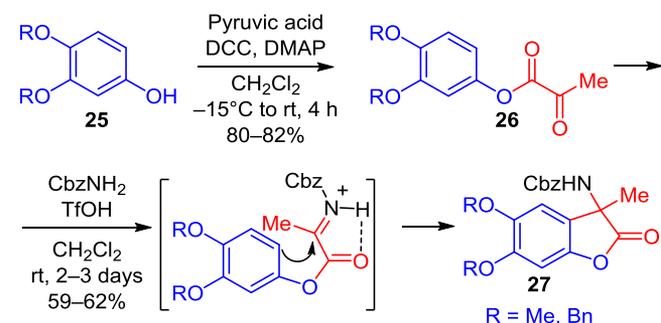
В результате обработки бензофуранонов **18** дибутилазодикарбоксилатом (**19**) в присутствии катализатора **20** с высокими выходами образуются производные гидразина **21**. Предполагается, что реакция протекает по механизму электрофильного замещения и включает стадии енолизации бензофуранона, поляризации связи N–N в дибутилазодикарбоксилате (**19**) при взаимодействии с фосфониевой группой и электрофильной атаки по положению 3.¹² Катализатор **20** обеспечивает координацию исходных молекул, что часто приводит к образованию оптически чистых продуктов **21** (*ee* 97–99% для 3-фенилбензофуранонов).



Производные динитробензолсульфоновой кислоты **22** вступают в реакцию аминирования с 3-арилбензофуранонами **23**, которая включает стадию одноэлектронного переноса.¹³ Малая чувствительность к стерическим и электронным эффектам заместителей делает эту реакцию примечательной в синтезе 3-амино-*N*-метилбензофуранонов **24**.

**Прочие методы**

Полный синтез миметиков фумимицина был осуществлен из фенолов **25** через промежуточное образование эфиров пировиноградной кислоты **26**.¹⁴ Ключевой стадией этого синтеза является катализируемая кислотой 5-экзо-триг-циклизация, протекающая по механизму аза-реакции Фриделя–Крафтса и приводящая к производным **27**.



Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 20-33-70266).

Список литературы

- Richards, R. K.; Everett, G. M.; Kueter, K. E. *J. Pharmacol.* **1945**, *84*, 387.
- Kwon, Y.-J.; Sohn, M.-J.; Zheng, C.-J.; Kim, W.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2449.
- Schramm, S.; Weiß, D.; Navizet, I.; Roca-Sanjuán, D.; Brandl, H.; Beckert, R.; Görls, H. *ARKIVOC* **2013**, (iii), 174.
- Krieg, R.; Hoffmann, B.; Weiß, D.; Biskup, C. *Helv. Chim. Acta* **2019**, *102*(6), e1800243.
- Salami-Ranjbaran, E.; Khosropour, A. R.; Mohammadpoor-Baltork, I. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9268.
- Salami-Ranjbaran, E.; Khosropour, A. R.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 452.
- Abarghoeei, M. A.; Mohebat, R.; Karimi-Jaberi, Z.; Mosslemin, M. H. *J. Chem. Res.* **2017**, *41*, 408.
- Bartoccini, F.; Mari, M.; Retini, M.; Bartolucci, S.; Piersanti, G. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12275.
- Retini, M.; Bartolucci, S.; Bartoccini, F.; Mari, M.; Piersanti, G. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12221.
- Li, G.; Sun, W.; Li, J.; Jia, F.; Hong, L.; Wang, R. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11280.
- Dhotare, B. B.; Kumar, M.; Nayak, S. K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10089.
- Zhu, C.-L.; Zhang, F.-G.; Meng, W.; Nie, J.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5869.
- Yang, C.; Liu, Y.; Yang, J.-D.; Li, Y.-H.; Li, X.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1036.
- Zaghouni, M.; Bögeholz, L.; Mercier, E.; Wintermeyer, W.; Roche, S. P. *Tetrahedron* **2019**, *75* 3216.