

Синтез и химические превращения 2-имино-2,5-дигидрофуранов

Гаянэ Г. Токмаджян^{1*}, Лусине В. Карапетян¹

¹ Факультет химии, Ереванский государственный университет,
ул. Алека Манукяна, 1, Ереван 0025, Армения; e-mail: tokmajang@ysu.am

Поступило 11.03.2022
Принято после доработки 15.06.2022



2-Имино-2,5-дигидрофураны являются весьма ценным классом гетероциклических соединений, проявляющих разностороннюю биологическую активность и находящихся применение в различных областях органического синтеза. В обзоре рассмотрены методы синтеза и разнообразные химические превращения различных 2-Имино-2,5-дигидрофуранов, опубликованные за последние 20 лет.

Ключевые слова: амиды циануксусной кислоты, 2,5-дигидрофуран-2-оны, изоцианиды, 2-имино-2,5-дигидрофураны, кетоспирты, цианацетиленовые спирты, цианмалонат.

Известно, что функционально замещенные производные 2,5-дигидрофуран-2-онов входят в состав множества ценных природных и синтетических соединений. Они проявляют широкий спектр биологической активности, включая антибактериальную, антибиотическую, противовоспалительную, анальгетическую, канцеролитическую, фунгицидную активность. К широко известным природным производным 2,5-дигидрофуран-2-онов относятся такие соединения, как аскорбиновая кислота (витамин С), протоанемонин, клавацин, пеницилловая кислота, α - и β -ангеликалактоны, а также так называемые сердечные гликозиды, содержащие ненасыщенный γ -лактонный цикл в составе стероидного агликона, что и обуславливает интерес исследователей к этому классу гетероциклических соединений.^{1–8}

2-Имино-2,5-дигидрофураны (γ -иминолактоны), являясь азотными аналогами 2,5-дигидрофуран-2-онов, также являются весьма ценными и достойными внимания исследователей соединениями, среди которых обнаружены соединения с разносторонней биологической активностью. Так, среди них много соединений с антибактериальной активностью, ингибиторов альдостерона – гормона коры надпочечников человека, прекурсоров для синтеза широкого спектра природных соединений.⁹ Однако 2-имино-2,5-дигидрофураны, в отличие от 2,5-дигидрофуран-2-онов, не столь разносторонне и подробно изучены, хотя, надо отметить, в последние годы интерес к ним, безусловно, возрос. В обзоре собраны и рассмотрены методы синтеза и разнообразные химические превращения различных

представителей этого класса соединений за последние 20 лет, именно на этот временной промежуток и приходится подавляющее большинство публикаций по обсуждаемой теме.

1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА 2-ИМИНО-2,5-ДИГИДРОФУРАНОВ

1.1. Получение производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов из изоцианидов

Изоцианиды, называемые также изонитрилами или карбиламинами, могут рассматриваться как продукты алкилирования по атому азота аниона синильной кислоты. Углерод в изонитрилах находится в необычном валентном состоянии, что проявляется в присущих им как стабильным органическим карбенам реакция присоединения (в основном нуклеофильных), а также в реакциях циклоприсоединения, приводящих к гетероциклическим системам.

Так, описана проводимая в одну стадию трехкомпонентная реакция конденсации циклогексилизотиоцианида и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с *орто*- и *пара*-хинонами (*n*-бензохиноном и аценафтенхиноном), которая приводит с высокими выходами соответственно к 2-имино-2,5-дигидрофуранам **1** (схема 1) и **2** (схема 2).¹⁰ Предлагается и вероятный механизм протекания реакции.¹⁰

Группа иранских исследователей опубликовала ряд статей, посвященных синтезу функционализированных 2-имино-2,5-дигидрофуранов методом многокомпо-

Схема 1

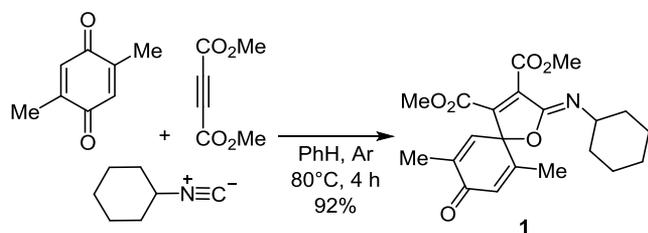
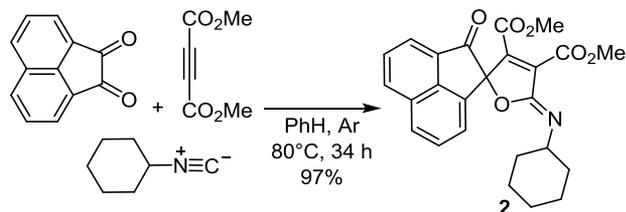
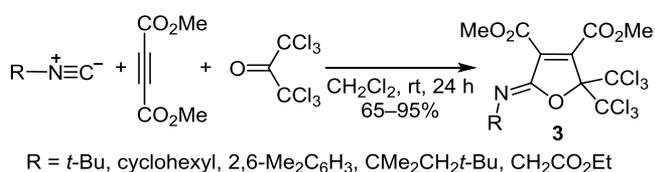


Схема 2



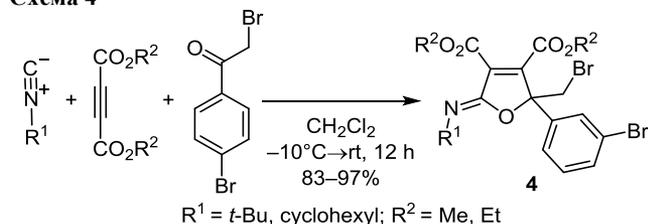
нентных реакций изоцианидов с активированными ацетиленовыми соединениями и с соединениями с активированной карбонильной группой.^{11–15} Обнаружено, что изоцианиды гладко взаимодействуют с диметилловым эфиром ацетондихлоруксусной кислоты в присутствии гексахлорацетона с образованием 5-(алкил(арил)имино)-2,2-бис(трихлорметил)-2,5-дигидрофуран-3,4-дикарбоксилатов **3** с высокими выходами (схема 3). В случае введения в реакцию дибензоилацетилена образуются 1-алкил-3-бензоил-5-гидрокси-5-фенил-4-хлоро-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны, что объясняется рециклизацией промежуточно образующихся в ходе реакции производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов.¹¹

Схема 3



С высокими выходами были получены полностью функционализированные производные 2-имино-2,5-дигидрофуранов **4** при введении в реакцию с изоцианидами и электронно-дефицитными ацетиленовыми эфирами 2-бром-1-(4-бромфенил)этанона (схема 4).¹²

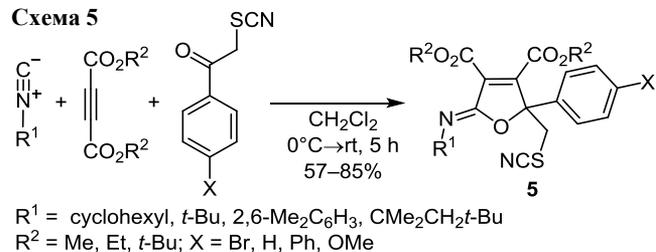
Схема 4



Аналогичная реакция была проведена с изоцианидами разнообразного строения, диалкилацетилендикарбоксилатами и 1-(4-бромфенил)-2-тиоцианато-

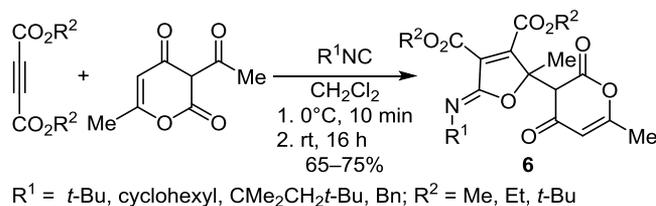
этанолом или 1-фенил-2-тиоцианатоэтанолом. В результате этой реакции были получены соответствующие производные иминолактонов **5** с высокими выходами без применения катализаторов и при комнатной температуре (схема 5).¹³

Схема 5



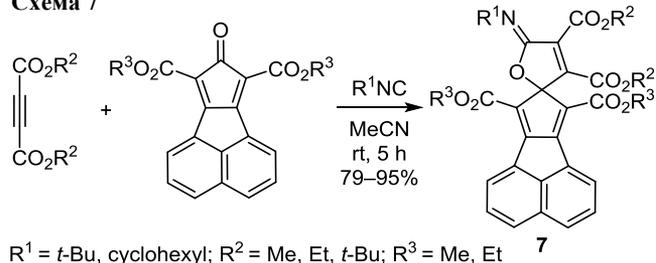
Введение в реакцию с арилизоцианидами и диалкилацетилендикарбоксилатами 3-ацетил-6-метил-3*H*-пиран-2,4-дионов привело к образованию 5-алкилимино-2-метил-2-(6-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2*H*-пиран-3-ил)-2,5-дигидрофуран-3,4-дикарбоксилатов **6** со сравнительно высокими выходами также без применения катализаторов и при комнатной температуре (схема 6).¹⁴

Схема 6



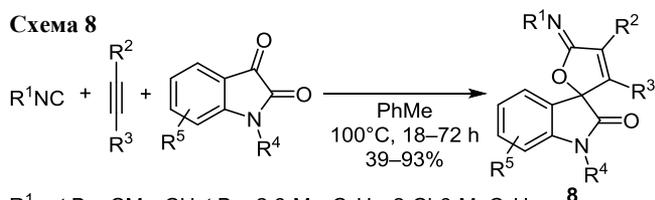
При введении в реакцию с изоцианидами и ацетилендикарбоксилатами карбонильных соединений довольно сложного строения – диалкил-8-оксо-8*H*-циклопента[*a*]аценафтилен-7,9-дикарбоксилатов, были получены тетраалкил-5-(алкилимино)-5*H*-спиро[фуран-2,8'-циклопента[*a*]аценафтилен]-3,4,7',9'-тетракарбоксилаты **7**, структура которых была доказана рентгеноструктурным кристаллографическим анализом (схема 7).¹⁵

Схема 7



Синтез функционализированных спироциклических соединений **8**, содержащих иминолактоновый и оксиндольный циклы, был осуществлен взаимодействием изоцианидов, активированных алкинов и изатинов, в которых иминолактоновый цикл был далее гидролизован в лактонный. Был предложен также вероятный механизм протекания реакции (схема 8).¹⁶

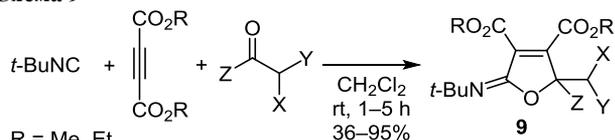
Схема 8



$R^1 = t\text{-Bu, CMe}_2\text{CH}_2t\text{-Bu, 2,6-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-Cl-6-MeC}_6\text{H}_3, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$
 $R^2 = \text{H, Me, Ph; } R^3 = \text{CO}_2\text{Et, Ac; } R^4 = \text{Me, Bn}$
 $R^5 = \text{H, 5-F, 4-Cl, 5-Cl, 4,6-Cl}_2, 5\text{-Br, 6-Br, 7-Br, 5,7-Me}_2, 5\text{-OMe, 5-NO}_2$

Взаимодействием *трет*-бутилизоцианидов с диалкилацетилендикарбоксилатами и галокетонами были синтезированы галогензамещенные иминолактоны **9** с высокими выходами (схема 9).¹⁷

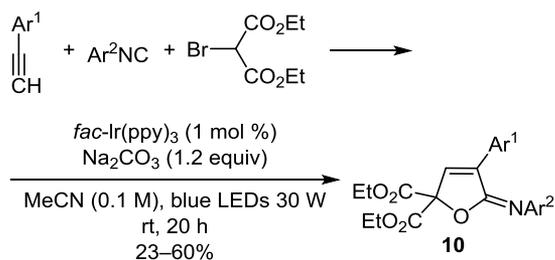
Схема 9



$R = \text{Me, Et}$
 $X = \text{H, Cl, Br, Me; } Y = \text{Cl, Br}$
 $Z = \text{Me, CH}_2\text{Cl, CH}_2\text{Br, CF}_3, \text{Ph, 4-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Предложена стереоселективная фотокатализируемая трехкомпонентная реакция получения иминофуранов **10**, основанная на взаимодействии диэтилброммалоната, фенилацетилена и 4-метоксифенилизоцианида при фотооблучении в присутствии иридиевого катализатора (схема 10).¹⁸

Схема 10

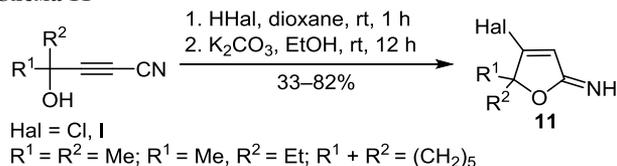


1.2. Получение производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов из цианацетиленовых спиртов

Цианацетиленовые спирты (или ацетиленовые гидроксинитрилы) можно рассматривать как скрытые предбиологические структуры, предрасположенные к трансформации в сложные полифункциональные природные соединения, родственные сахарам и природным антибиотикам. В результате систематического изучения реакций присоединения широкого круга азотсодержащих нуклеофилов (аммиака, первичных и вторичных аминов, аминспиртов, азид-аниона, ряда азолов к цианацетиленовым спиртам) группой исследователей из Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН разработаны общие методы синтеза 4-амино-2-имино-2,5-дигидрофуранов, а также их азольных аналогов.¹⁹⁻³⁰

Так, взаимодействие 4-алкил-4-гидрокси-2-алкинонитрилов с галогенводородами (HCl и HI) в диоксане сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием гидрогалогенидов 5,5-диалкил-4-галоген-2-имино-2,5-дигидрофуранов, нейтрализация которых K_2CO_3 в EtOH приводит к получению 5,5-диалкил-4-галоген-2-имино-2,5-дигидрофуранов **11** (схема 11).¹⁹

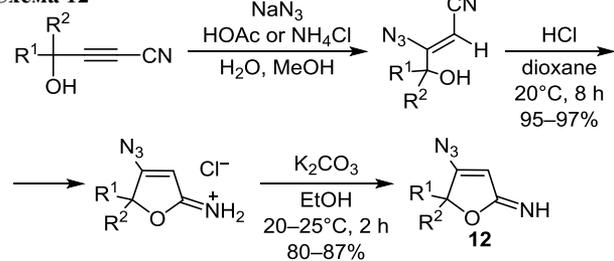
Схема 11



$\text{Hal} = \text{Cl, I}$
 $R^1 = R^2 = \text{Me; } R^1 = \text{Me, } R^2 = \text{Et; } R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$

Разработан общий метод синтеза 4-азидо-2-имино-2,5-дигидрофуранов **12** взаимодействием нитрилов ацетиленовых гидроксикислот с системами $\text{NaN}_3\text{-HOAc}$ и $\text{NaN}_3\text{-NH}_4\text{Cl}$, первоначально приводящим к азидоалкенонитрилам. Последние далее удалось циклизовать в довольно мягких условиях (диоксан, 20°C, 8 ч) с образованием гидрохлоридов иминодигидрофуранов и затем, также применяя мягкие условия реакции (K_2CO_3 , EtOH, 20–25°C, 2 ч), получить свободные основания – 4-азидо-5,5-диалкил-2-имино-2,5-дигидрофураны **12** (схема 12).²⁰

Схема 12



$R^1 = R^2 = \text{Me; } R^1 = \text{Me, } R^2 = \text{Et; } R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$
 $R^1 = \text{Me, } R^2 = \text{Bu; } R^1 = \text{Me, } R^2 = i\text{-Bu}$

Нуклеофильное присоединение 25% водного раствора аммиака или метиламина к 4-гидрокси-4,4-дифенилбутионитрилу, проводимое в мягких условиях, приводит к 4-амино- или 4-метиламино-5,5-дифенил-2-имино-2,5-дигидрофуранам **13a,b** (схема 13), в то время как

Схема 13

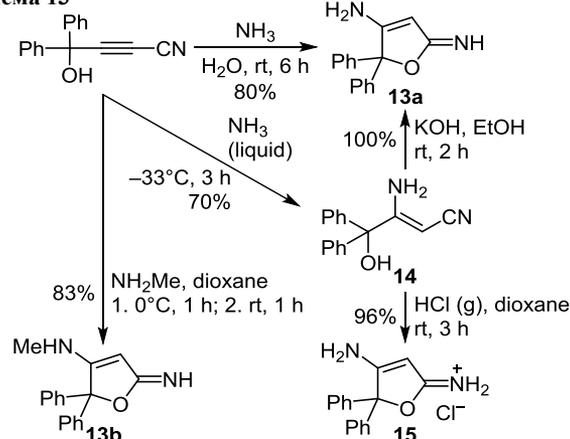


Схема 14

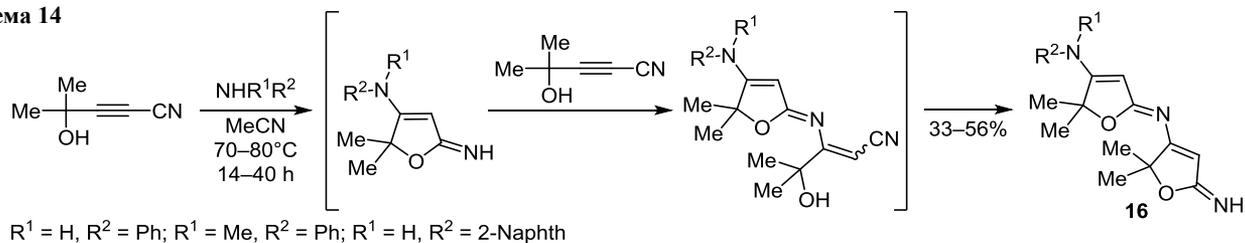
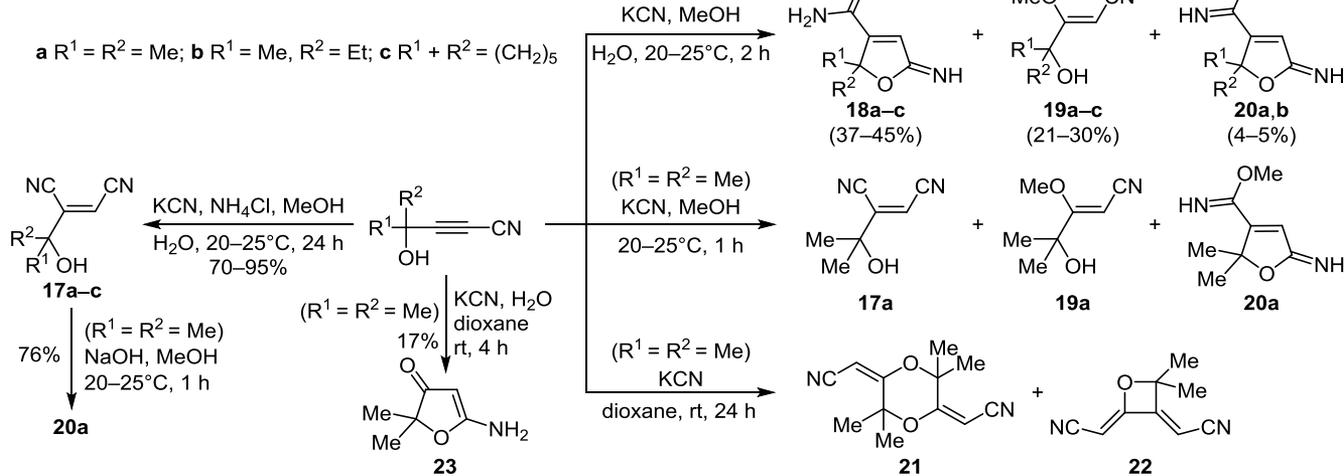


Схема 15



взаимодействие с жидким аммиаком – к 3-амино-4-гидрокси-4,4-дифенил-2-бутенонитрилу **14**. Соединение **14** далее количественно превращается в соответствующий иминодигидрофуран **13a** или его гидрохлорид **15** при воздействии соответственно 10% раствора KOH или газообразного HCl (схема 13).²¹

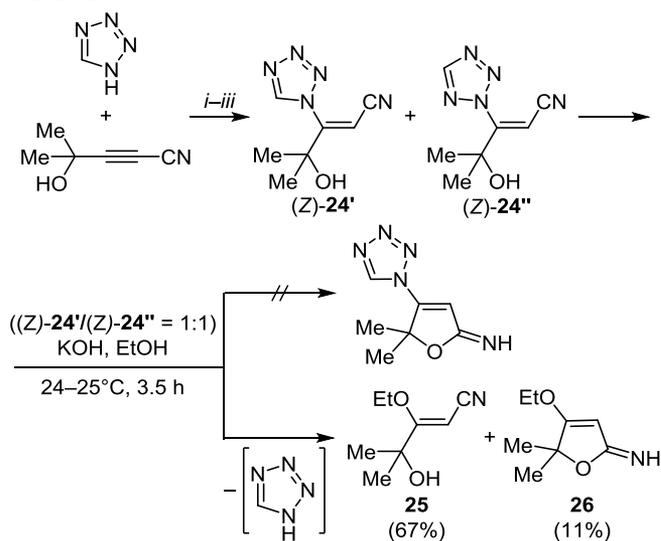
4-Гидрокси-4-метилпент-2-инонитрил взаимодействует в мягких условиях (70–80°C) с анилином, метиланилином или 2-нафтиламином, образуя в одну препаративную стадию продукты **16**, содержащие по два иминодигидрофурановых фрагмента (схема 14).²² Проведенные рентгеноструктурные исследования свидетельствуют о *син*-конфигурации обеих иминогрупп по отношению к атому кислорода.

Изучено взаимодействие цианид-аниона с циан-ацетиленовыми спиртами.^{23,24} Показано, что при воздействии KCN в мягких условиях (NH₄Cl, H₂O, MeOH 20–25°C, 24 ч) образуются (*Z*)-2-[1-алкил-1-(гидрокси)-алкил]бут-2-ендинитрилы **17a–c** с выходами 70–95% (схема 15). Однако проведение реакции без NH₄Cl приводит к смеси, состоящей из соответствующего 2,2-диалкил-5-имино-2,5-дигидрофуран-4-карбоксамиды **18** (37–45%) и 4-алкил-4-гидрокси-3-метоксиалк-2-енонитрила **19**, а, возможно, также метил-2,2-диалкил-5-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбимидата **20**. Воздействие же KCN на 4-гидрокси-4-метилпент-2-инонитрил в MeOH при 20–25°C в течение 1 ч приводит к образованию смеси (*Z*)-2-(1-гидрокси-1-метил)бут-2-енонитрила (**17a**), 4-алкил-4-гидрокси-3-(метокси)алк-2-енонитрила (**19a**) и метил-5-имино-2,2-диметил-2,5-дигидрофуран-3-карбимидата (**20a**) (схема 15).²⁴ Напротив, проведение реакции в диоксане при комнатной температуре приводит к трансформации циан-ацетилен-

нового спирта в смесь 2,2'-(3,3,6,6-тетраметил-1,4-диоксан-2,5-диилиден)диацетонитрила (**21**) и 2,2'-(4,4-диметил-оксетан-2,3-диилиден)диацетонитрила (**22**), тогда как применение водного диоксана – к образованию 5-амино-2,2-диметил-3(2*H*)-фуранона (**23**).²⁴

Нуклеофильное присоединение тетразолов к циан-ацетиленовым спиртам – 4-алкил-4-гидроксиалк-2-инонитрилам, вопреки ожиданиям, приводит не к тетразол-содержащим производным иминолактонов, а к регио-изомерным 4-гидрокси-4-метил-3-(тетразол-1-ил)алк-2-енонитрилам (*Z*)-**24'** и (*Z*)-**24''** (схема 16),²⁶ в более

Схема 16



i: KOH, THF, 35–40°C, 28 h (69%, (*Z*)-**24'**/*Z*)-**24''** = 1:1)

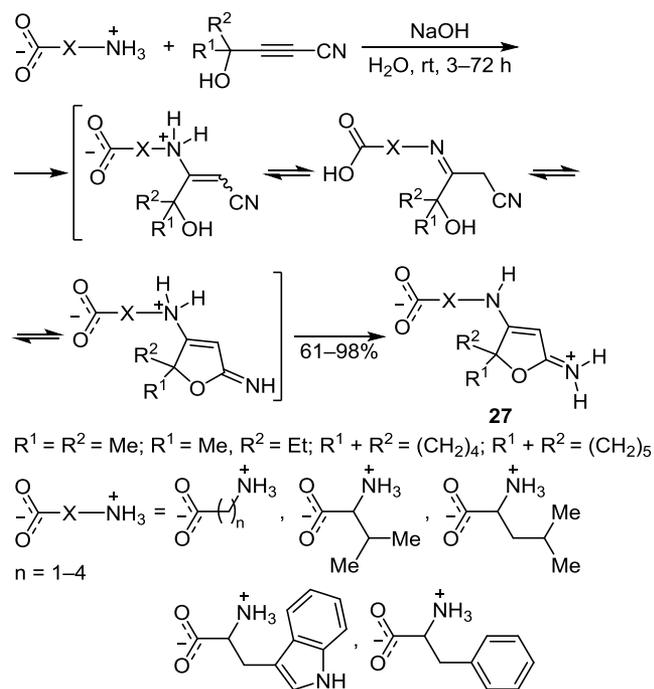
ii: K₂CO₃, DMF, rt, 1.5 h (95%, (*Z*)-**24'**/*Z*)-**24''** = 2.5:1)

iii: Et₃N, Et₂O, rt, 20 h (98%, (*Z*)-**24'**/*Z*)-**24''** = 19:1)

ранней работе отнесенным к стереоизомерным структурам (*Z*)- и (*E*)-**24'**.²⁵ Попытка проведения циклизации аддуктов, содержащих гидроксильную группу (KOH, EtOH, 24–25°C), приводит к винилнуклеофильному замещению тетразольного цикла на этокси группу (соединения **25** и **26**) (схема 16).²⁵

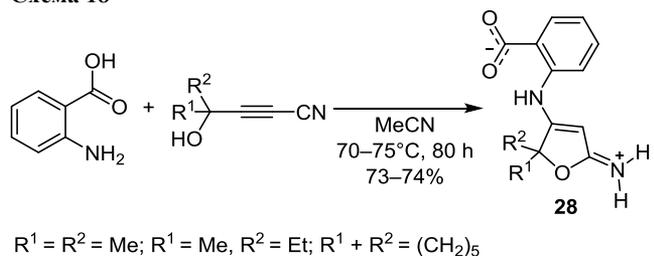
Было проведено взаимодействие большого ряда аминокислот (глицин, β-аланин, γ-аминоасляная и ε-аминокапроновая кислоты, D,L-валин, D,L-лейцин, D,L-триптофан, D,L-фенилаланин) с цианацетиленовыми спиртами, что привело к образованию новых аминокислот **27**, содержащих в качестве заместителя аминогруппы 2-имино-2,5-дигидрофуранильный цикл (схема 17).^{27–29}

Схема 17



Взаимодействие 2-аминобензойной кислоты (но не 3- или 4-аминобензойных кислот) с цианацетиленовыми спиртами приводит к новому классу неприродных аминокислот – 2-[(5-имино-2,2-диалкил-2,5-дигидро-3-фуранил)амино]бензолкарбоксилатам **28**, с выходами 73–74%, причем в особенной цвиттер-ионной форме, в которой положительный заряд перенесен на удаленную иминогруппу дигидрофуранильного заместителя (схема 18).³⁰

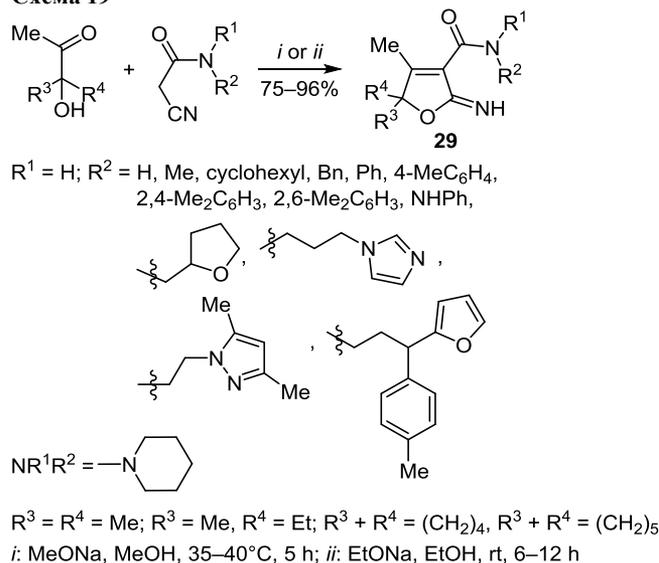
Схема 18



1.3. Получение производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов из третичных α-кетоспиртов

Весьма эффективным и достаточно простым способом получения функционализированных производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов является взаимодействие третичных α-кетолов с соединениями, содержащими активированную метиленовую группу, в частности с замещенными амидами циануксусной кислоты. Интенсивные исследования в этой области за последние 12 лет проводятся на кафедре органической химии Ереванского государственного университета.^{31–38} Применяя α-кетолы различного строения и варьируя в достаточно широком спектре замещенные амиды циануксусной кислоты, удалось синтезировать представительный ряд производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов **29**,^{31–39} а также изучить их возможные химические превращения и биологическую (антибактериальную) активность.³⁷ Реакции проводились в весьма мягких условиях в присутствии EtONa в EtOH или MeONa в MeOH (в основном) перемешиванием реакционной смеси при 35–40°C в течение 5 ч. Проведенные синтезы можно представить одной общей схемой (схема 19).

Схема 19



Изучено взаимодействие α-кетолов с ароматическими нитрилами в присутствии EtONa в EtOH, протекающее в течение 2 мин при микроволновом облучении (продукты **30**) (схема 20)⁴⁰ и в течение 20 ч при комнатной температуре (продукты **31**) (схема 21).⁴¹

Схема 20

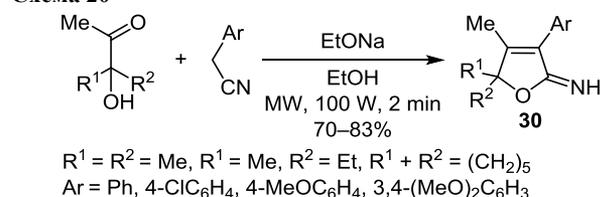
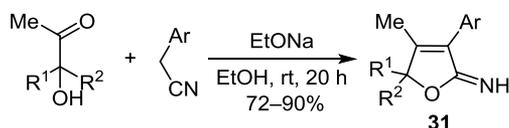


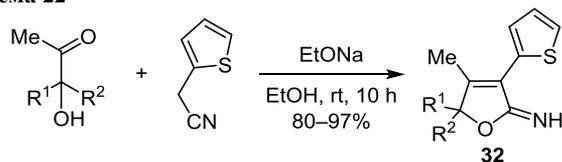
Схема 21



Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃
 R¹ = R² = Me; R¹ = Me, R² = Et; R¹ + R² = (CH₂)₅

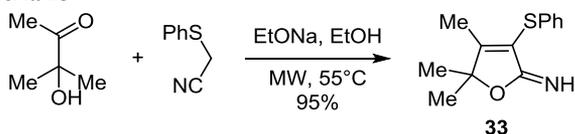
Взаимодействие α -кетолов с 2-(тиофен-2-ил)ацетонитрилом (схема 22)⁴² и 2-(фенилсульфанил)ацетонитрилом (схема 23)⁴³ приводит соответственно к 3-(тиофен-2-ил)- и 3-(фенилсульфанил)замещенным производным 2-имино-2,5-дигидрофуранов (соединения **32** и **33**).

Схема 22



R¹ = Me; R² = Me, Et, Ph; R¹ + R² = (CH₂)₅

Схема 23



Показано, что при взаимодействии третичных α -кетоспиртов с малонитрилом, в зависимости от молярного соотношения исходных веществ (1:2 или 1:1), может образовываться или один продукт реакции 2-(2,5-дигидрофуран-2-илиден)малонитрил (**34**) (схема 24)⁴⁴ или смесь 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбонитрила **35** и продукта его последующего взаимодействия со второй молекулой малонитрила – соединения **36** (схема 25).⁴⁵

Схема 24

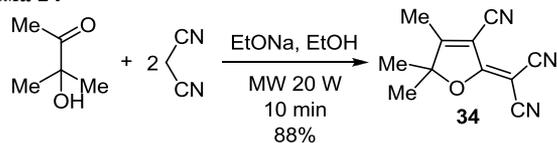
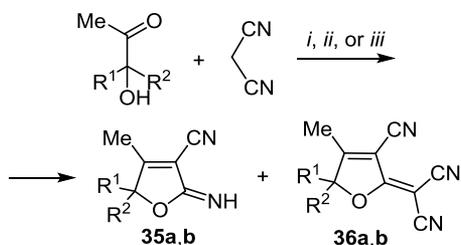


Схема 25



a R¹ = R² = Me, **b** R¹ + R² = (CH₂)₅

i: EtONa, EtOH, rt, 15–20 h

ii: EtOH, rt, 15–20 h

iii: PhH, rt, 15–20 h

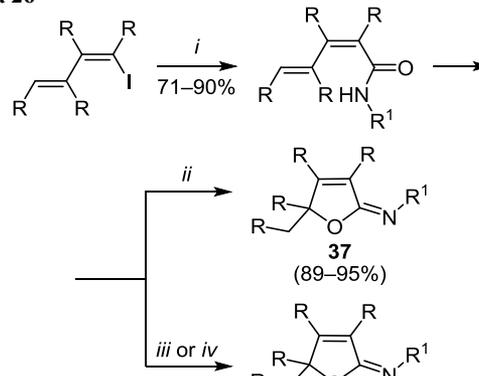
Yield, %

	35a	35b	36a	36b
<i>i</i>	43	38	30	36
<i>ii</i>	25	17	65	70
<i>iii</i>	55	60	40	20

1.4. Другие способы получения 2-имино-2,5-дигидрофуранов

Многозамещенные диенамиды, полученные прямым присоединением 1-литийбутадиенов как к *N*-арил-, так и к *N*-алкилизотианатам, подвергаются электрофильной циклизации с образованием *N*-замещенных производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов **37** при воздействии на них 12 н. водного раствора HCl. При проведении реакции циклизации в присутствии *N*-бромсукцинимиды образуются монобром- или дибромзамещенные производные *N*-замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуранов **38** (схема 26).⁴⁶

Схема 26



R = Alk, Ph

R¹ = 3-ClC₆H₄, 2,6-Cl₂C₆H₃,

3-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄,

n-C₆H₁₃, Bn, 2-Br-5-ClC₆H₃

i: 1. *t*-BuLi, Et₂O, C₅H₁₂, –78°C, 1 h

2. R¹NCO, Et₂O, C₅H₁₂, –78°C → rt, 2 h

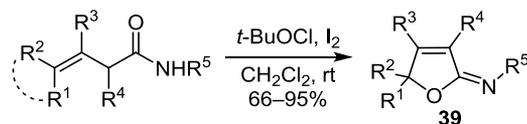
ii: 1. 12 N HCl, Et₂O, H₂O, rt, 18 h; 2. NaOH, H₂O, 0°C, 5 min

iii: NBS (1 equiv), THF, H₂O, rt, 3 h

iv: I₂ (1.1 equiv), CH₂Cl₂, rt, 8 h

Так называемая 5-эндо-иодоциклизация различных β,γ -ненасыщенных амидов гладко протекает с применением *трет*-бутилгипохлорита и иода, приводя к образованию замещенных ненасыщенных γ -иминолактонов **39** с удовлетворительными выходами (схема 27).⁴⁷

Схема 27



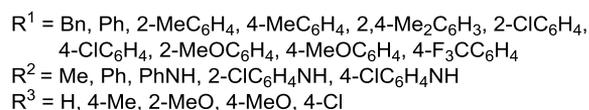
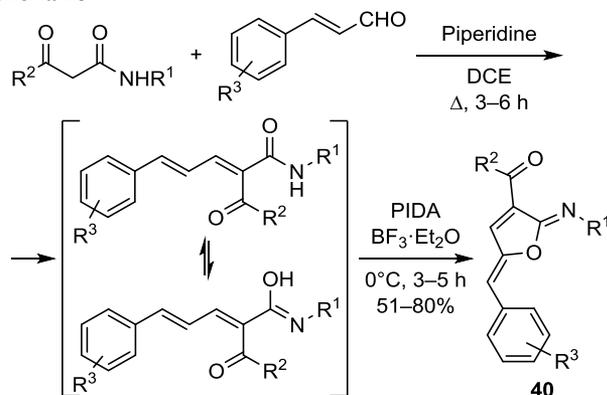
R¹ = Me, R² = Me, Et; R³ = H, Me, Bu, CO₂Et, I

R¹ + R² = (CH₂)₅, R² + R³ = (CH₂)₅

R⁴ = H, Me; R⁵ = H, Bn, Ph

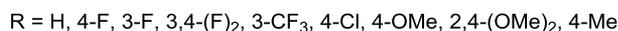
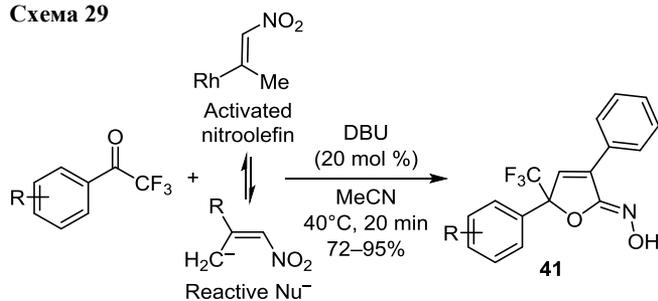
Предложен протекающий в одну стадию легкий и эффективный путь синтеза замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуранов **40** взаимодействием коричных альдегидов с β -оксоамидами.⁴⁸ Реакция протекает, по всей вероятности, в результате окислительной циклизации пента-2,4-диенамидов (продуктов конденсации по Кнёвенагелю) с образованием новой связи C–O в присутствии фенилодидиацетата (PIDA) (схема 28).

Схема 28



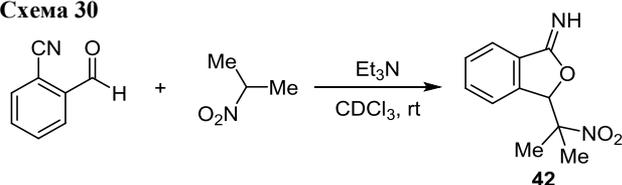
Взаимодействием трифторметилкетонов с активированными нитроолефинами в присутствии 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в качестве катализатора в мягких условиях и с высокими выходами получены производные оксимов (*Z*)-5-(трифторометил)-3,5-дифенилфуран-2(5*H*)-1-она **41** (схема 29).⁴⁹

Схема 29



При взаимодействии γ -оксонитрилов с C^- , O^- , N^- и другими нуклеофилами в общем случае образуются γ -иминолактоны, которые далее вступают *in situ* в иминолактон-лактаминую рециклизацию, приводящую к γ -лактонам.⁵⁰ При наличии третичного активированного центра в C^- -нуклеофиле (например, 2-нитропропане) рециклизация не происходит и взаимодействие завершается на стадии образования конденсированного с бензольным циклом 2-имино-2,5-дигидрофурана **42** (схема 30).⁵¹

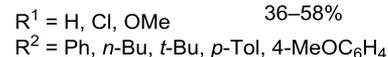
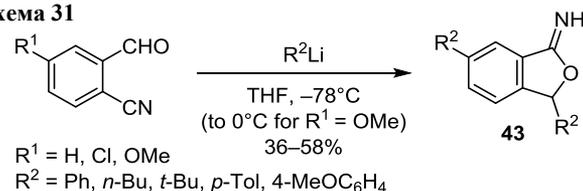
Схема 30



Подобные конденсированные с бензольным циклом производные 2-имино-2,5-дигидрофуранов **43** были получены в результате взаимодействия 2-циан-

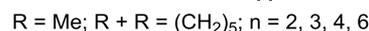
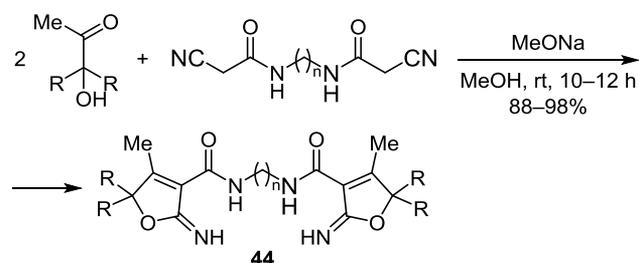
бензальдегидов также с нуклеофилами – различными литийорганическими соединениями (схема 31).⁵²

Схема 31



Соединения весьма оригинальной структуры – *N,N'*-(алкандиил)бис(2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиды) **44** – были синтезированы в результате конденсации третичных α -гидроксикетонов с *N,N'*-(алкандиил)бис(цианацетамидами) (схема 32).^{53,39}

Схема 32



2. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 2-ИМИНО-2,5-ДИГИДРОФУРАНОВ

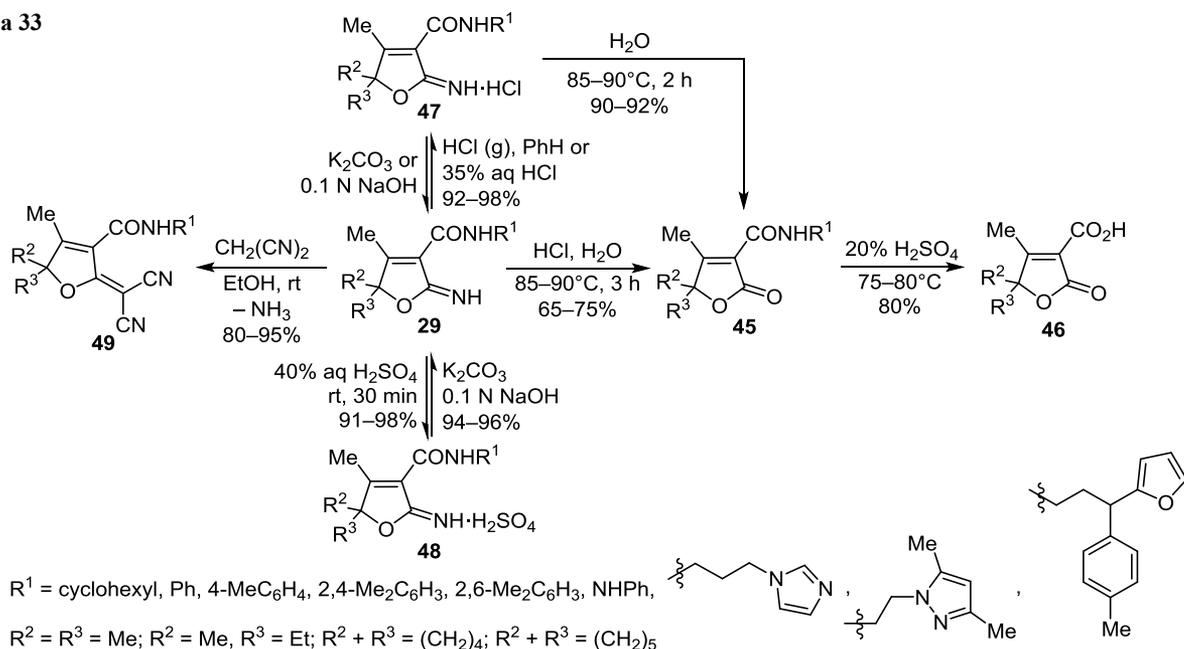
Функционализированные по положению 3,5,5-диалкил-(циклоалкил)-2-имино-4-метил-2,5-дигидрофураны содержат две функциональные группы, что открывает широкие возможности для осуществления многочисленных превращений на их основе и получения новых производных. Эти превращения в основном осуществляются за счет таких реакционноспособных групп, как иминогруппа в положении 2 цикла, функциональная группа в положении 3, активированная метильная группа при двойной связи и двойная связь дигидрофуранового цикла.

2.1. Превращения по иминогруппе

Как показал обзор литературы по обсуждаемой теме, наиболее многочисленны превращения по иминогруппе, которые включают реакцию гидролиза ее до оксогруппы, солеобразование с минеральными кислотами, взаимодействие с малондинитрилом и с широким рядом самых разнообразных реагентов.

Так, 2-имино-2,5-дигидрофураны легко гидролизуются в слабокислой среде (pH 4–5) при 85–90°C в течение 2 ч, приводя к соответствующим 2,5-дигидрофуран-2-онам **45**, что можно считать способом получения функционально замещенных ненасыщенных γ -лактонов.^{31–38,41–44,54} Если полученные при этом 2,5-дигидрофуран-2-оны **45** повторно подвергнуть гидролизу 20% раствором серной кислоты, то протекает также гидролиз амидной группы до карбоксильной (продукты **46**) (схема 33).³¹

Схема 33



2-Имино-2,5-дигидрофураны легко и с количественными выходами превращаются в соответствующие гидрохлориды **47** при пропускании газообразного HCl через бензольный раствор, а при воздействии на них 40% водного раствора H_2SO_4 – в соответствующие сульфаты **48**. Полученные соли **47**, **48** титруются 0.1 н. раствором NaOH, а при обработке их раствором поташа легко превращаются в исходное 2-иминопроизводное **29**. Гидролиз соединений **47**, **48** при 85–90°C в течение 3 ч также приводит к 2,5-дигидрофуран-2-онам **45** (схема 33).^{31–38,41–44}

С целью получения дицианометилденпроизводных изучено взаимодействие 2-имино-2,5-дигидрофуранов **29** с малонитрилом.^{31–38,41–44} Реакция протекает при комнатной температуре при смешивании эквимольных количеств исходных реагентов с образованием соответствующих 2-дицианометилден-2,5-дигидрофуранов **49** с количественными выходами, причем окончание реакции определяется прекращением выделения NH_3 (схема 33).

Реакции замещения по иминогруппе осуществлены с большим рядом самых разнообразных заместителей. Метилирование 2-имино-2,5-дигидрофуранов **29** диметилсульфатом при комнатной температуре в присутствии Na_2CO_3 приводит к соответствующим 2-(метилимино)-2,5-дигидрофуранам **50** (схема 34), а взаимодействие с гидразидом бензойной кислоты в ледяной AcOH и нагревании при 40–50°C приводит к образованию соответствующих 2-(2-ароилгидразинилиден)-2,5-дигидрофуранов **51** (схема 35).^{34,36,55} Метилирование было также проведено воздействием иодистого метила в безводном Me_2CO с образованием солей **52**, дальнейший гидролиз которых приводит к соответствующим 2,5-дигидрофуранонам **45** (схема 36).⁵⁴

Большой ряд *N*-замещенных производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов был получен взаимодействием гидрохлоридов иминов **29** с анилином, *n*-толуидином,

Схема 34

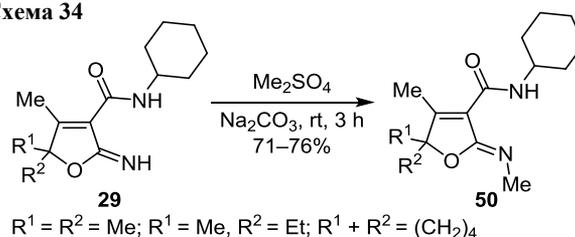


Схема 35

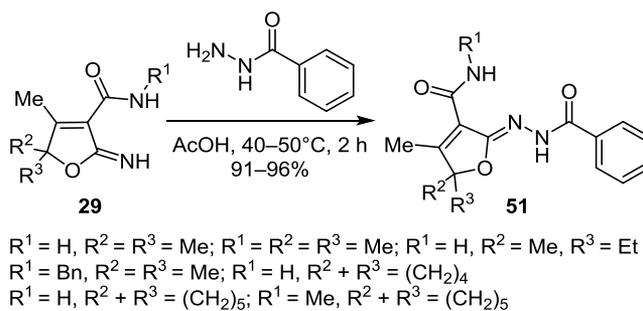
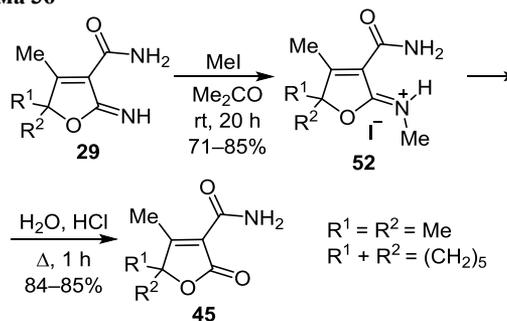
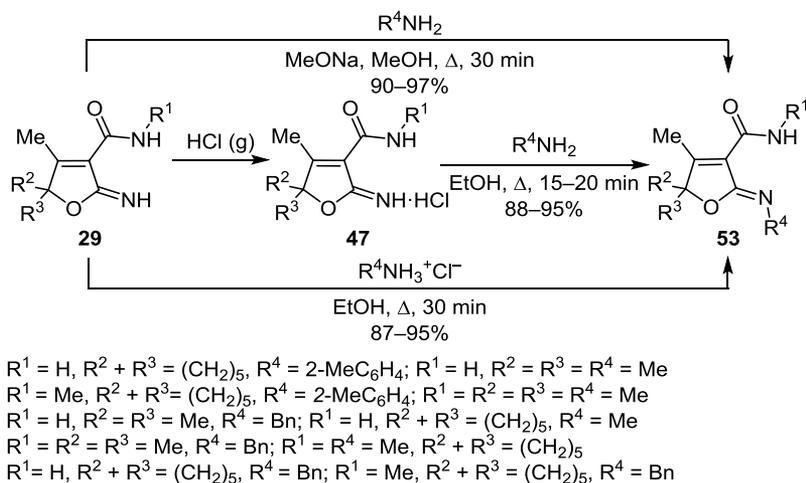


Схема 36



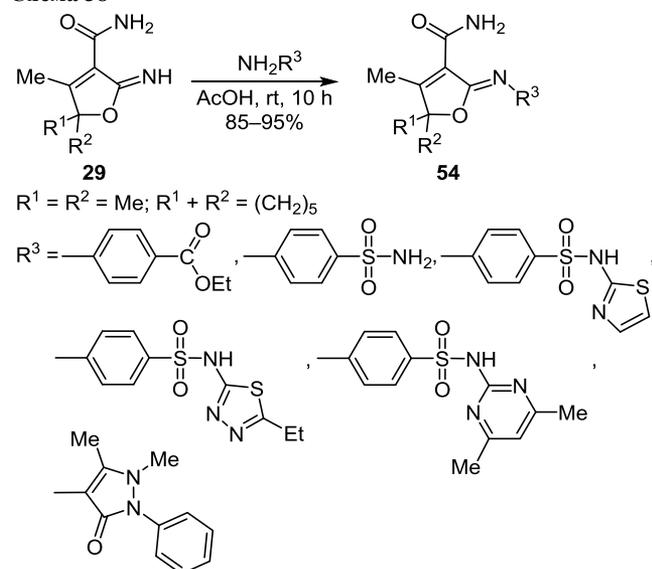
o-толуидином, фенилметанамин в EtOH. Аналогичный результат был получен при взаимодействии 2-имино-2,5-дигидрофуранов с гидрохлоридами указанных выше аминов (схема 37).⁵⁶

Схема 37



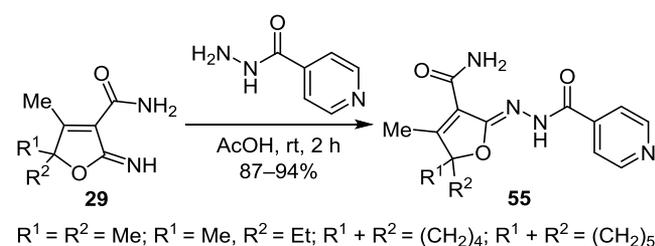
С целью синтеза потенциально биологически активных производных осуществлено взаимодействие 2-имино-2,5-дигидрофуранов с рядом анальгетических сульфамидных лекарственных средств и 4-аминоантипирином в ледяной АсОН. Целевые продукты **54** получены с высокими выходами (схема 38).⁵⁷

Схема 38



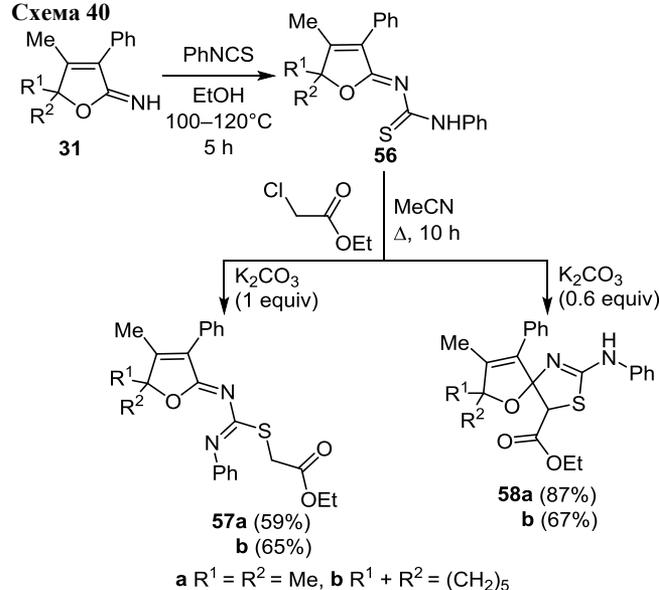
Синтезированы новые *N*-замещенные 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиды **55** с помощью удобного и эффективного метода: взаимодействием 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **29** с изоникотиновым гидразидом в ледяной АсОН (схема 39).⁵⁸

Схема 39



Взаимодействие 5,5-диалкил-2-имино-4-метил-3-фенил-2,5-дигидрофуранов с фенилизотиоцианатом приводит к *N*-(5,5-диалкил-4-метил-3-фенилфуран-2(5*H*)-илиден)-*N'*-фенилтиомочевинам **56**,⁵⁹ которые далее вступают во взаимодействие с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии поташа, и, в зависимости от молярного соотношения исходных реагентов, образуются либо соответствующие *S*-(этоксикарбонилметил)-производные **57**, либо в результате протекающей внутримолекулярной циклизации – спироциклические соединения **58** (схема 40).⁶⁰

Схема 40



Взаимодействием 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **29** с тиосемикарбазидом в среде ледяной АсОН синтезированы их производные, содержащие фрагмент тиомочевины **59**, которые далее, вступая во взаимодействие с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, превращаются в производные **60**, содержащие оксотиазолидинилиденный цикл.^{61,62} Разработанный метод открывает новые возможности в синтезе систем, содержащих иминодигидрофурановые, тиомочевинные и оксотиазолидинилиденные фрагменты (схема 41).

Схема 41

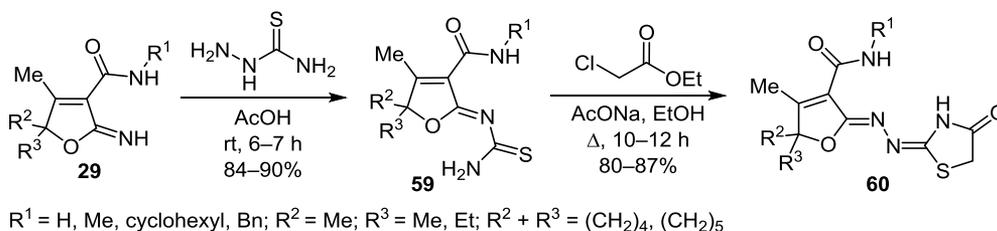
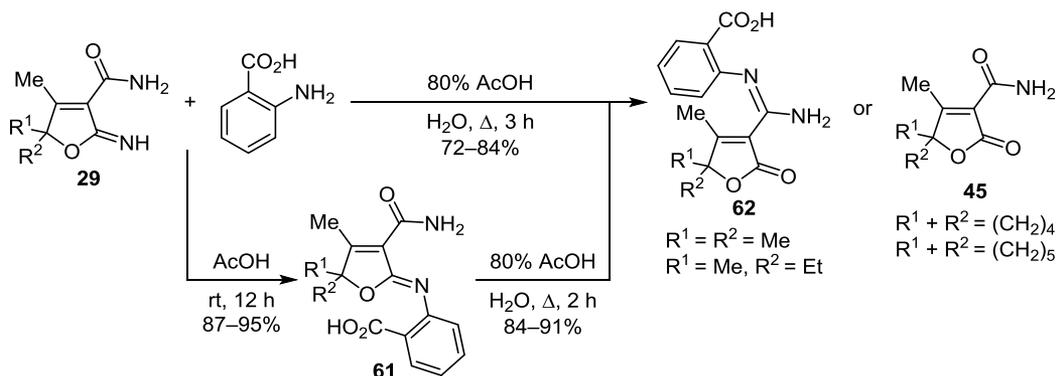


Схема 42



При взаимодействии 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **29** с антралиновой кислотой в среде ледяной AcOH синтезированы *N*-замещенные 2-иминодигидрофураны **61**, которые при кипячении в 80% AcOH, в зависимости от заместителей в положении 5 исходного иминодигидрофуранового цикла, превращаются в различные производные ненасыщенного γ -лактона – соединения **62** или **45**. Последние были получены также взаимодействием 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с антралиновой кислотой при кипячении в 80% AcOH (схема 42).⁶³

Полисопряженные системы, содержащие иминодигидрофурановый и ароматические циклы, синтезированы реакцией 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **29** с 4-аминобензогидразидом в среде AcOH.⁶⁴ При проведении реакции с эквимолярным количеством 4-аминобензогидразида в среде AcOH в течение 12 ч при комнатной температуре были получены соответ-

ствующие *N*-замещенные 2-иминодигидрофураны **63** с высокими выходами, тогда как при вдвое меньшем количестве 4-аминобензогидразида при нагревании при 40–50°C в течение 36–38 ч образуются соответствующие бисиминодигидрофураны **64**. Когда же с целью сокращения времени проведения реакции реакционную смесь соединения **29** с полуэквивалентом гидразида кипятили в течение 3 ч, вместо ожидаемых бисиминодигидрофуранов были получены 2-*N*-замещенные иминодигидрофураны **63** и 2-оксо-2,5-дигидрофураны **45** (схема 43).⁶⁴

Синтезу бисиминодигидрофуранов **66** с полисопряженной системой посвящена работа, в которой *N*-замещенные иминодигидрофураны **65**, полученные реакцией 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **29** с гидразидом циануксусной кислоты, взаимодействуют с молекулой третичного α -кетоспирта в присутствии MeONa в MeOH (схема 44).⁶⁵

Схема 43

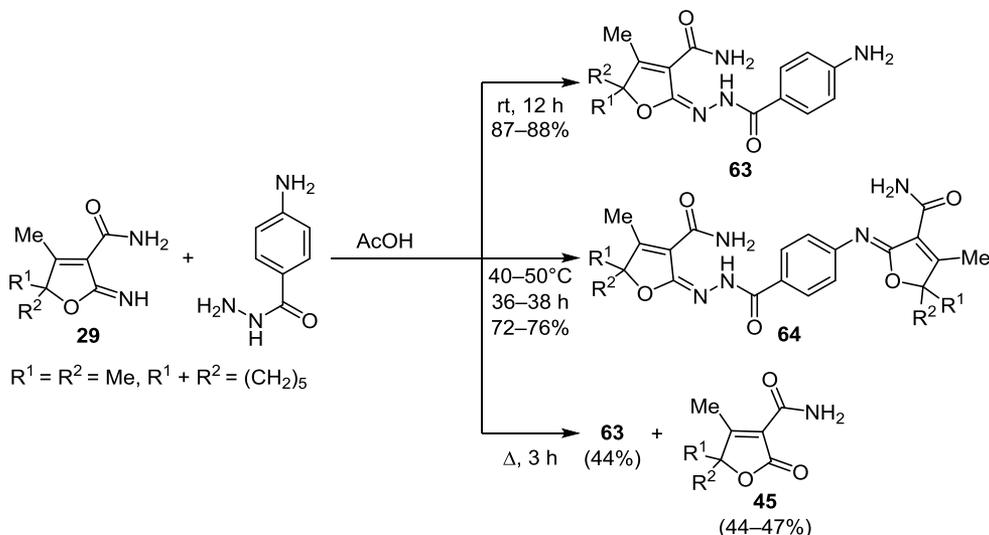
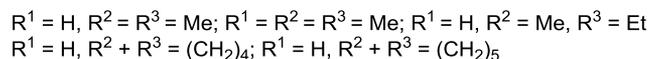
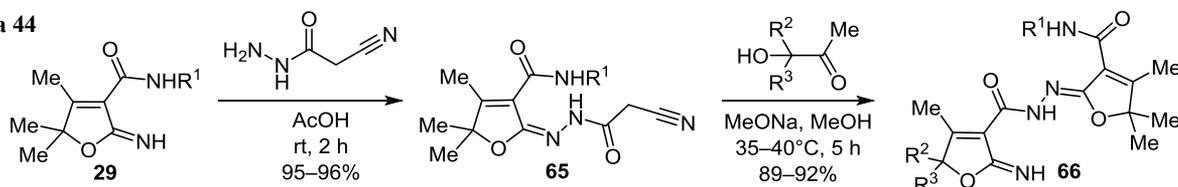


Схема 44



2.2. Превращения за счет активированной метильной группы

2-Имино-2,5-дигидрофураны, как и 2,5-дигидрофуран-2-оны, содержащие в положении 4 цикла активированную метильную группу, способны вступать в реакции конденсации по этой группе. Так, взаимодействием 3-замещенных 2-имино-4-метил-2,5-дигидрофуранов **35**, **29** с ароматическими и гетероциклическими альдегидами осуществлен синтез 4-(2-арилвинил)производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов **67** и **69** (схемы 45 и 46), которые далее при взаимодействии с малонитрилом превращаются в соответствующие фуран-2-илиденмалонитрилы **68** и **70**.^{66–68}

Схема 45

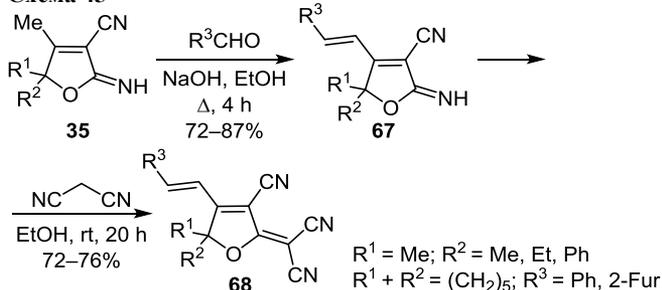
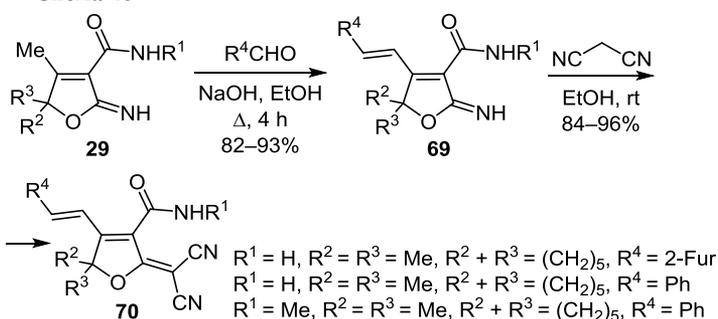
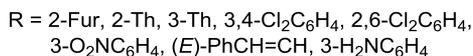
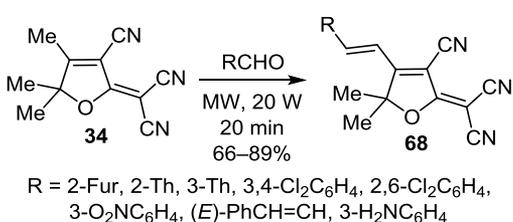


Схема 46



Аналогично с образованием соединения **68** протекает взаимодействие соединения **34** с альдегидами, осуществленное в условиях микроволнового облучения (схема 47).⁴⁴

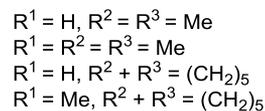
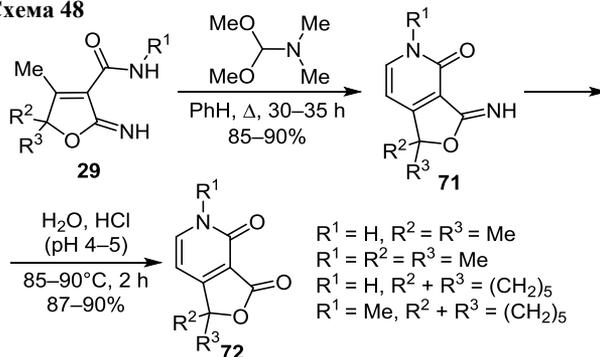
Схема 47



2.3. Синтез бициклических производных

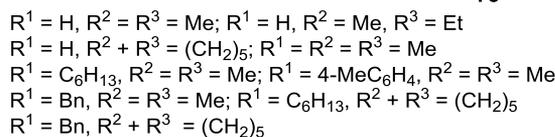
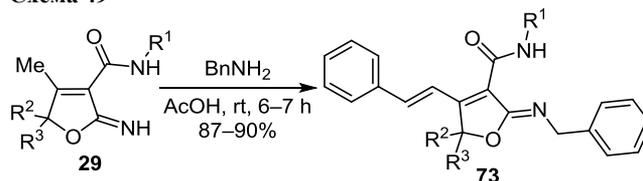
С целью синтеза бициклических производных изучено взаимодействие 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **29** с диметилацеталем диметилформамида, взятых в молярном соотношении 1:1.1 в безводном бензоле, что привело к 3-иминофуро[3,4-с]пиридин-4(5H)-онам **71**. Синтезированные конденсированные системы легко гидролизуются в кислой среде (pH 4–5) при 85–90°C в течение 2 ч, приводя к соответствующим фуро[3,4-с]пиридин-3,4(1H,5H)-дионам **72**, что можно рассматривать как способ получения природного алкалоида серпежина и его аналогов (схема 48).⁶⁹

Схема 48



Возможность одновременного участия в реакциях конденсации иминогруппы в положении 2 и метильной группы в положении 4 иминолактонного цикла показана при изучении реакции взаимодействия 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **29** с бензиламином в среде ледяной AcOH, что приводит к производным **73**, содержащим ароматические заместители в положениях 2 и 4 иминодигидрофуранового цикла (схема 49).^{70,71}

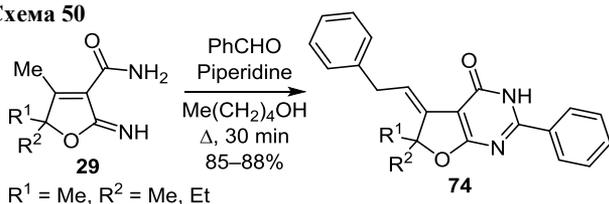
Схема 49



Одновременное участие в реакциях конденсации иминогруппы в положении 2 и метильной группы в положении 4 иминолактонного цикла наблюдается

также при проведении реакций 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **29** с бенальдегидом, взятых в молярном соотношении 1:2, при кипячении в среде *n*-пентанола в присутствии пиперидина в течение 30 мин. Образовавшиеся при этом 2-фенил-5-(2-фенилэтилиден)-5,6-дигидрофурано[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-оны **74** содержат в своей структуре два ароматических фрагмента и конденсированный пиримидиновый цикл (схема 50).⁷²

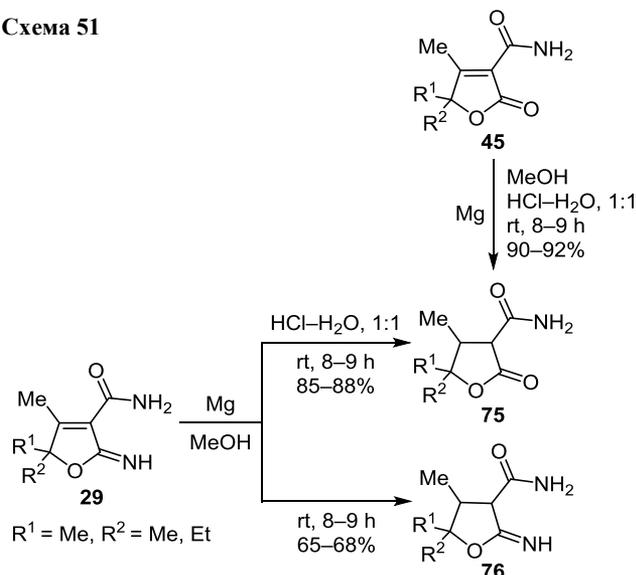
Схема 50



2.4. Восстановление двойной связи C=C иминодигидрофуранового цикла

Система Mg–MeOH, ранее использованная для восстановления двойной связи в 2,5-дигидрофуран-2-онах **45**,⁷³ была применена также для избирательного восстановления связи C=C в 2-имино-2,5-дигидрофуранах **29**, в которых эта связь сопряжена с карбамоильным заместителем в положении 3 иминолактонового цикла.⁷⁴ В результате реакции были получены насыщенные γ -лактоны **75** с высокими выходами 85–88%. Подобное протекание реакции говорит о том, что сначала восстанавливается связь C=C, а затем при обработке избытка Mg разбавленной (1:1) HCl происходит гидролиз иминогруппы до лактонного карбонила. Для получения насыщенных иминолактонов избыток Mg отфильтровывали, и при дальнейшей обработке были получены лишь целевые насыщенные иминолактоны **76** (схема 51).⁷⁴

Схема 51



Следует также отметить, что многие производные 2-имино-2,5-дигидрофуранов были подвергнуты биологическому тестированию с целью выявления у них

антибактериальной активности. В результате этих исследований были обнаружены соединения как с ярко выраженной, так и умеренной и слабой антибактериальной активностью.^{37,55,58,62,67,71}

Таким образом, в настоящем обзоре впервые представлены данные о методах синтеза и химических превращениях производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов за последние 20 лет, в течение которых, как показывает резко возросшее число публикаций, усилился интерес исследователей к этому классу гетероциклических соединений. Интерес вполне оправдан тем, что указанные соединения являются также перспективными объектами для изучения их биологической активности.

Список литературы

- Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 353.
- Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625.
- Avetisyan, A. A.; Danyan, M. T. *Russ. Chem. Rev.* **1977**, *46*, 643.
- Fujita, T.; Suga, K.; Watanabe, S. *Kogyo* **1983**, *139*, 13.
- Avetisyan, A. A.; Tokmadzhyan, G. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, 723.
- Аветисян, А. А.; Токмаджян, Г. Г. *Хим. журн. Армении* **1993**, *46*, 219.
- Collins, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1869.
- Аветисян, А. А.; Токмаджян, Г. Г. *Хим. журн. Армении* **2007**, *60*, 698.
- Ogliaruso, M. A.; Wolfe, J. F. *Synthesis of Lactones and Lactams*; Wiley: New York, 1993.
- Nair, V.; Vinod, A. U.; Nair, J. S.; Sreekanth, A. R.; Rath, N. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6675.
- Yavari, I.; Sabbaghan, M.; Hossaini, Z. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 625.
- Shaabani, A.; Soleimani, E.; Sarvary, A. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 629.
- Sarvary, A.; Shaabani, S.; Shaabani, A.; Ng, S. W. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3624.
- Shaabani, A.; Mahyari, M.; Hajjishaabanha, F.; Mofakham, H. *J. Iran Chem. Soc.* **2014**, *11*, 1183.
- Yavari, I.; Safaei, M. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 2156.
- Li, J.; Liu, Y.; Li, Ch.; Jie, H.; Jia, X. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1314.
- Asghari, S.; Habibi, A. Kh. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2894.
- Pelliccia, S.; Alfano, A. I.; Luciano, P.; Novellino, E.; Massarotti, A.; Tron, G. C.; Ravelli, D.; Giustiniano, M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1981.
- Mal'kina, A. G.; Nosyreva, V. V.; Kudyakova, R. N.; Sokolyanskaya, L. V.; Trofimov, B. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 649.
- Mal'kina, A. G.; Kudyakova, R. N.; Trofimov, B. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 700.
- Mal'kina, A. G.; Sokolyanskaya, L. V.; Kudyakova, R. N.; Sinegovskaya, L. M.; Albanov, A. I.; Shemyakina, O. A.; Trofimov, B. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 61.
- Trofimov, B. A.; Mal'kina, A. G.; Shemyakina, O. A.; Kudyakova, R. N.; Sokolyanskaya, L. V.; Sinegovskaya, L. M.; Albanov, A. I.; Smirnov, V. I.; Kasheva, O. N.; Tchechlov, A. N.; Dyatchenko, O. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 884.
- Mal'kina, A. G.; Shemyakina, O. A.; Nosyreva, V. V.; Albanov, A. I.; Klyba, L. V.; Zhanchipova, E. R.; Trofimov, B. A. *Synthesis* **2006**, 637.

24. Mal'kina, A. G.; Shemyakina, O. A.; Nosyreva, V. V.; Albanov, A. I.; Klyba, L. V.; Zhanchipova, E. R.; Trofimov, B. A. *Mendeleev Commun.* **2006**, 16, 228.
25. Nosyreva, V. V.; Mal'kina, A. G.; Shemyakina, O. A.; Kositsyna, E. I.; Albanov, A. I.; Trofimov, B. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 1202.
26. Shemyakina, O. A.; Mal'kina, A. G.; Albanov, A. I.; Trofimov, B. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 464.
27. Trofimov, B. A.; Mal'kina, A. G.; Shemyakina, O. A.; Borisova, A. P.; Nosyreva, V. V.; Dyachenko, O. A.; Kasheva, O. N.; Alexandrov, G. G. *Synthesis* **2007**, 2641.
28. Trofimov, B. A.; Mal'kina, A. G.; Borisova, A. P.; Shemyakina, O. A.; Nosyreva, V. V.; Albanov, A. I. *Synthesis* **2010**, 3174.
29. Mal'kina, A. G.; Borisova, A. P.; Nosyreva, V. V.; Shemyakina, O. A.; Albanov, A. I.; Trofimov, B. A. *ARKIVOC* **2011**, (ix), 281.
30. Trofimov, B. A.; Mal'kina, A. G.; Shemyakina, O. A.; Nosyreva, V. V.; Borisova, A. P.; Albanov, A. I.; Kasheva, O. N.; Alexandrov, G. G.; Chekhlov, A. N.; Dyachenko, O. A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2472.
31. Avetisyan, A.; Karapetyan, L. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 7.
32. Avetisyan, A.; Karapetyan, L. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 1578.
33. Аветисян, А. А.; Карапетян, Л. В. *Докл. НАН Армении* **2010**, 110, 56.
34. Avetisyan, A. A.; Karapetyan, L. V.; Tadevosyan, M. D. *Russ. Chem. Bull.* **2010**, 59, 974.
35. Avetisyan, A.; Karapetyan, L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 15.
36. Аветисян, А. А.; Карапетян, Л. В.; Костанян, Т. А. *Ученые записки ЕГУ (химия и биология)* **2011**, 45(3), 21.
37. Avetisyan, A. A.; Karapetyan, L. V.; Paronikyan, R. V.; Stepanyan, G. M. *Pharm. Chem. J.* **2011**, 45, 156.
38. Karapetyan, L. *Monatsh. Chem.* **2012**, 143, 687.
39. Cheikh, N.; Bar, N.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Lohier, J.-F.; Sopkova, J.; Villemin, D. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1540.
40. Villemin, D.; Liao, L. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 1575.
41. Avetisyan, A. A.; Alvandzhyan, A. G.; Avetisyan, K. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 308.
42. Avetisyan, A. A.; Alvandzhyan, A. G.; Avetisyan, K. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 265.
43. Remond, M.; Zheng, Z.; Jeanneau, E.; Andraud, Ch.; Bretonnière, Y.; Redon, S. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 9965.
44. Villemin, D.; Liao, L. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1771.
45. Avetisyan, A. A.; Alvandzhyan, A. G.; Avetisyan, K. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 1871.
46. Wang, C.; Lu, J.; Mao, G.; Xi, Zh. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5150.
47. Tang, Y.; Li, Ch. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3823.
48. Liu, X.; Xin, X.; Xiang, D.; Liang, Y.; Xin, X.; Li, W.; Dong, D. *RSC Adv.* **2013**, 3, 1346.
49. Choudhary, M. K.; Ganga, V. S. R.; Menapara, T.; Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Suresh, E. *RSC Adv.* **2016**, 6, 104148.
50. Ershov, O. V.; Ievlev, M. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 948.
51. Angelin, M.; Rahm, M.; Fischer, A.; Brinck, T.; Ramström, O. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5882.
52. Kobayashi, K.; Matsumoto, K.; Konishi, H. *Heterocycles* **2011**, 83, 99.
53. Avetisyan, A.; Karapetyan, L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 48, 1613.
54. Tokmajyan, G.; Karapetyan, L. V. *Heterocycl. Commun.* **2014**, 20, 77.
55. Tokmajyan, G.; Karapetyan, L. V.; Paronikyan, R. V.; Stepanyan, H. M. *Proc. Yerevan State Univ. (Chem. Biol.)* **2019**, 53, 156.
56. Avetisyan, A. A.; Karapetyan, L. V. *Heterocycl. Commun.* **2012**, 18, 263.
57. Tokmajyan, G. G.; Karapetyan, L. V. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 1636.
58. Tokmajyan, G.; Karapetyan, L.; Paronikyan, R.; Stepanyan, H. *Pol. Sci. J.* **2018**, (7), 7.
59. Avetisyan, K. S.; Galstyan, L. Kh.; Tamazyan, R. A.; Aivazyan, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1109.
60. Avetisyan, K. S.; Galstyan, L. Kh. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 974.
61. Karapetyan, L. V.; Tokmajyan, G. G.; Makaryan, G. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1806.
62. Karapetyan, L. V.; Tokmajyan, G. G.; Paronikyan, R. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 131.
63. Karapetyan, L. V.; Tokmajyan, G. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1484.
64. Karapetyan, L. V.; Tokmajyan, G. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 661.
65. Tokmajyan, G. G.; Karapetyan, L. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, 27, 967.
66. Avetisyan, A. A.; Karapetyan, L. V.; Tadevosyan, M. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 1031.
67. Avetisyan, A. A.; Karapetyan, L. V.; Paronikyan, R. V.; Stepanyan, G. M. *Pharm. Chem. J.* **2012**, 45, 723.
68. Avetisyan, A. A.; Alvandzhyan, A. G.; Avetisyan, K. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 433.
69. Avetisyan, A. A.; Karapetyan, L. V.; Tadevosyan, M. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 1259.
70. Karapetyan, L. V.; Tokmajyan, G. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 727.
71. Karapetyan, L. V.; Tokmajyan, G. G.; Stepanyan, H. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1974.
72. Karapetyan, L. V.; Tokmajyan, G. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1844.
73. Bidar, M.; Tokmajyan, G.; Nasiri, F. *Chem. Nat. Compd.* **2013**, 48, 942.
74. Tokmajyan, G. G.; Karapetyan, L. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 759.