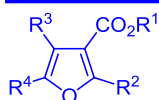


Синтез полизамещенных фуран-3(4)-карбоксилатов (микрообзор)

Кирилл А. Гомонов¹, Василий В. Пелипко^{1*}

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, наб. реки Мойки, 48, Санкт-Петербург 191186, Россия; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Поступило 8.07.2022
Принято после доработки 23.08.2022



В микрообзоре проанализированы и обобщены данные о методах синтеза моноциклических полизамещенных фуран-3(4)-карбоксилатов, опубликованные в течение последних 6 лет.

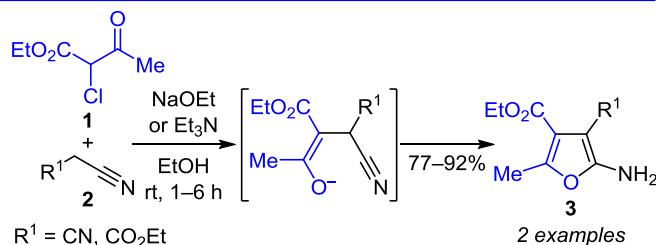
Введение

Фуран и его замещенные производные являются объектами многих исследований.^{1–3} Большинство способов получения замещенных фуранов основано на использовании производных ацетилена^{1–3} и реакции Паалы–Кнорра.² Среди замещенных фуранов обращают на себя внимание фуран-3(4)-карбоксилаты, обладающие значимыми биологически активными свойствами. Так, провиденцин обладает противораковой активностью,⁴ (+)-вортманнин является ингибитором фосфоинозитид-3-киназы,⁵ метил-2-(3-метокси-3-оксопропил)-4,5-диэтилфуран-3-карбоксилат подавляет секрецию

инсулина,⁶ алкил-5-арил-2-метил-4-(2-оксо-2-арил)фуран-3-карбоксилаты обладают противопаразитарной активностью,⁷ этил-5-((2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-дигидроксипирролидин-2-ил)-2-метилфуран-3-карбоксилат является селективным ингибитором β-галактозидазы,⁸ а S-содержащие производные тиофукозидов действуют как негидролизуемые миметики природного тетрасахарида SLe^x.⁹ В то же время наличие различных функциональных групп в молекулах этих соединений делает их перспективными при конструировании полиядерных гетероциклических структур.^{10–13}

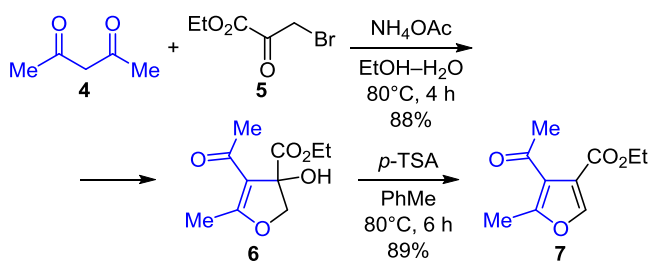
Синтез из α-хлоркетонов

Этил-5-амино-2-метил-4-цианофуран-3-карбоксилат (**3**) ($R^1 = \text{CN}$) с выходом 77% образуется при взаимодействии этил-3-оксо-2-хлорбутаноата (**1**) с динитрилом малоновой кислоты (**2**) в присутствии NaOEt.^{14,15} Аналогичная реакция оксобутаноата **1** с этилцианоацетатом (**2**) в присутствии Et₃N позволяет получить диэтил-2-амино-5-метилфуран-3,4-дикарбоксилат (**3**) ($R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$) с выходом 92%.¹⁶

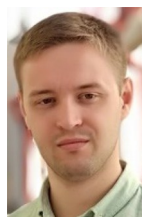


Синтез из β-дикарбонильных соединений

Конденсация ацетилацетона (**4**) с этилбромпируватом (**5**) приводит к образованию этил-4-ацетил-3-гидрокси-5-метил-2,3-дигидрофуран-3-карбоксилата (**6**), который в присутствии *n*-толуолсульфокислоты превращается в этил-4-ацетил-5-метилфуран-3-карбоксилат (**7**) с выходом 89%.¹⁷ Первоначально образующийся в этой реакции продукт S-алкилирования внутримолекулярно формирует гетероцикл дигидрофурана **6**, который на заключительной стадии претерпевает ароматизацию за счет элиминирования H₂O.



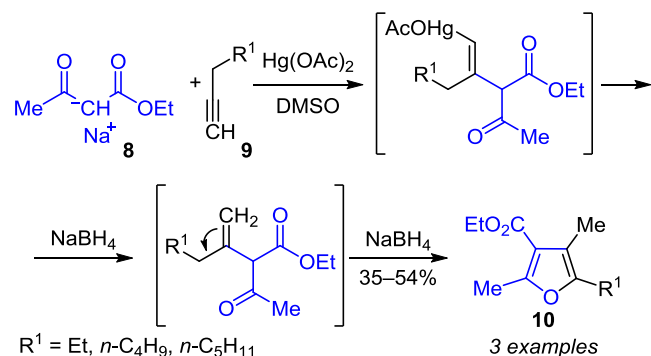
Кирилл Александрович Гомонов, магистр химии (2022 г.), лаборант-исследователь лаборатории нитросоединений Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена. Области научных интересов: нитроалкены, галогеннитроалкены, гетероциклические соединения, производные фурана.



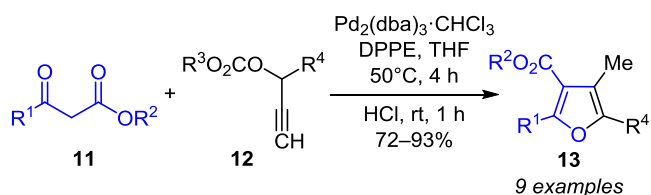
Василий Васильевич Пелипко, к. х. н., старший научный сотрудник лаборатории нитросоединений Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена. Области научных интересов: нитроалкены, галогеннитроалкены, гетероциклические соединения, физико-химические методы исследования.

Синтез из β-дикарбонильных соединений (окончание) ==

Натриевая соль ацетоуксусного эфира **8** взаимодействует с алкилацетиленами **9** в присутствии ацетата ртути(II) по пути образования ртутьсодержащего интермедиата, который при восстановлении NaBH₄ претерпевает изомеризацию кратной связи C=C и последующую гетероциклизацию, сопровождающуюся ароматизацией и приводящую к 5-замещенным 2,4-диметилфуран-3-карбоксилатам **10** с выходами до 54%.¹⁸

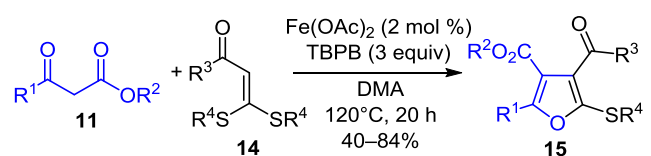


При взаимодействии β-кетоефиров **11** с пропаргилкарбонатами **12** в присутствии палладиевого катализатора образуются 2,4,5-тризамещенные фуран-3-карбоксилаты **13** с выходами до 93%.¹⁹



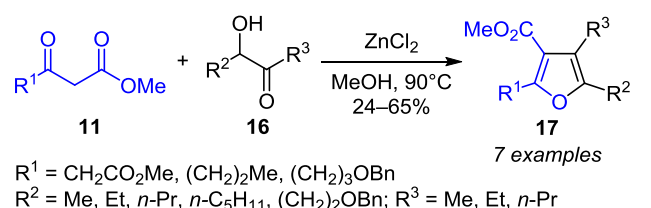
R¹ = Me, (CH₂)₂Me, (CH₂)₄Me; R² = Me, Et; R³ = Me, Bn
R⁴ = Ph, (CH₂)₄Me, (CH₂)₁₁SiPh₂*t*-Bu, (CH₂)₈CH=CH₂

Катализируемая железом реакция β-кетоефиров **11** с α-оксокетендитиоацетальми **14** позволяет получить алкилсульфанилзамещенные фуран-3-карбоксилаты **15** с выходами до 84%.¹³



R¹ = Alk, Ar; R² = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn
R³ = Alk, Ar, Het; R⁴ = Me, Et

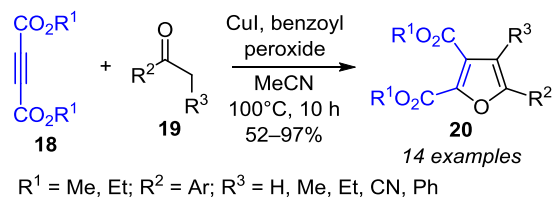
Взаимодействие β-кетоефиров **11** с ацилоинами (α-гидроксикетонами) **16** при нагревании в присутствии ZnCl₂ завершается получением эфиров урфурановой кислоты **17** с выходами до 65%.⁶



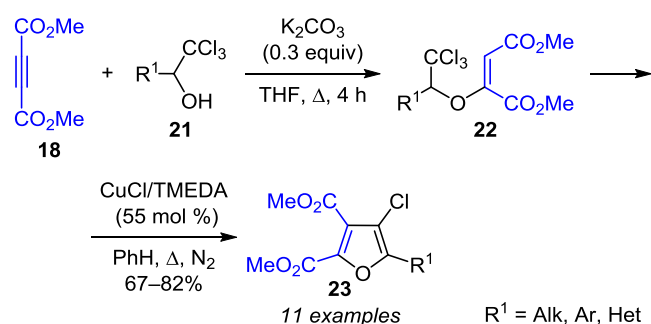
R¹ = CH₂CO₂Me, (CH₂)₂Me, (CH₂)₃OBn
R² = Me, Et, *n*-Pr, *n*-C₅H₁₁, (CH₂)₂OBn; R³ = Me, Et, *n*-Pr

Синтез из ацетилендикарбонных эфиров ==

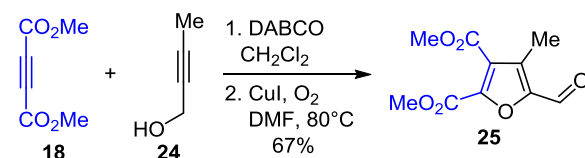
Диалкилфуран-2,3-дикарбоксилаты **20** образуются с выходами до 97% в реакции ацетилендикарбоксилатов **18** с ароматическими кетонами **19**.²⁰



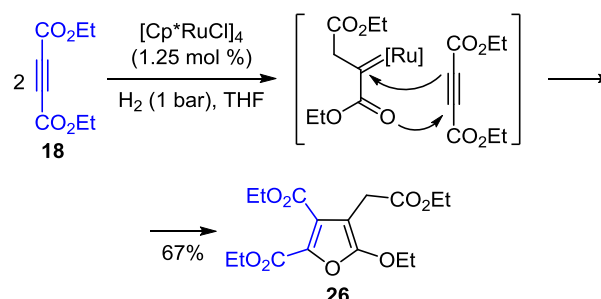
Диметил-4-хлорфуран-2,3-дикарбоксилаты **23** образуются в результате катализируемой медью гетероциклизации 2,2,2-трихлорэтилвиниловых эфиров **22**, получаемых конденсацией 1-замещенного 2,2,2-трихлорэтанола **21** с диметилацетилендикарбоксилатом (**18**).²¹



Похожая реакция, выполненная в одnoreакторном режиме путем последовательной обработки смеси диметилацетилендикарбоксилата (**18**) и 2-бутин-1-ола (**24**) основанием и иодидом меди(I) в аэробных условиях, приводит к получению диметил-4-метил-5-формилфуран-2,3-дикарбоксилата (**25**).²²

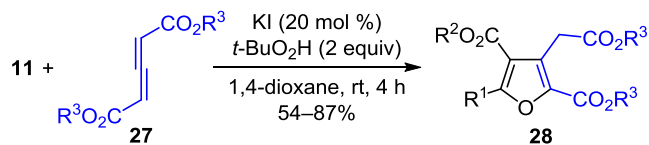


Диэтил-4-(2-оксоэтил-2-этокси)-5-этоксифуран-2,3-дикарбоксилат (**26**) образуется в результате [3+2]-циклоприсоединения ацетилендикарбоксилата **18** и генерируемого из него же под действием рутениевого катализатора карбена.²³



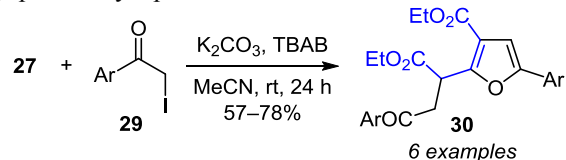
Синтез из алленовых эфиров

Взаимодействие диалкилалленоатов **27** с β-кетозэфирами **11** в присутствии окислителя приводит к образованию дизамещенных фуран-2,4-дикарбоксилатов **28**.²⁴

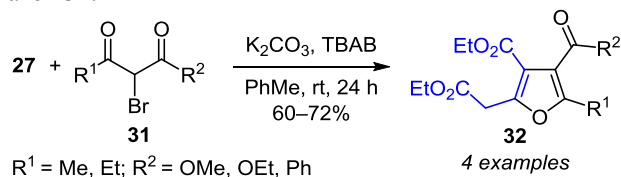


R¹ = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu; R² = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn; R³ = Me, Et

Фуран-3-карбоксилаты **30** образуются конденсацией диэтилалленоата (**27**) с α-иодарилкетонами **29** в присутствии основания.²⁵ При этом первоначально образующийся аллен в аэробных условиях подвергается внутримолекулярной циклизации.



Аналогично при взаимодействии диэтилалленоата (**27**) с β-бром-β-дикарбонильными соединениями **31** формируется структура тризамещенных фуран-3-карбоксилатов **32**.²⁵

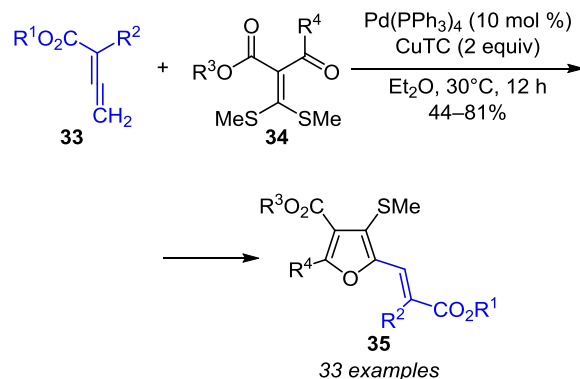


Работа выполнена в рамках государственного задания при финансовой поддержке Министерства просвещения России (проект № FSNZ-2020-0026).

Список литературы

- Kwiecień, H.; Wodnicka, A. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2020**, *31*, 281.
- Deepthi, A.; Babu, B. P.; Balachandran, A. L. *Org. Prep. Proced. Int.* **2019**, *51*, 409.
- Moran, W. J.; Rodríguez, A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2012**, *44*, 103.
- Marrero, J.; Rodríguez, A. D.; Baran, P.; Raptis, R. G. *Org. Lett.* **2003**, *14*, 2551.
- Guo, Y.; Quan, T.; Lu, Y.; Luo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *20*, 6815.
- Nagy, E.; Liu, Y.; Prentice, K. J.; Sloop, K. W.; Sanders, P. E.; Batchuluun, B.; Hammond, C. D.; Wheeler, M. B.; Durham, T. B. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1860.
- Zuma, A. A.; de Macedo-Silva, S. T.; Achari, A.; Vinayagam, J.; Bhattacharjee, P.; Chatterjee, S.; Gupta, V. K.; de Sousa Leite, A. C.; de Castro, L. S.; Jaisankar, P.; de Souza, W. *Exp. Parasitol.* **2021**, *224*, 108100.
- Moreno-Vargas, A. J.; Demange, R.; Fuentes, J.; Robina, I.; Vogel, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *17*, 2335.
- Moreno-Vargas, A. J.; Molina, L.; Carmona, A. T.; Ferrali, A.; Lambelet, M.; Spertini, O.; Robina, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2973.
- Yu, Y.; Chen, Y.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 640.
- Hu, J.; Wei, Y.; Tong, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3068.

Метилсульфанилсодержащие фуран-3-карбоксилаты **35** образуются при взаимодействии алленоатов **33** с α-оксокетендитиоацетальми **34** в присутствии палладиевого и медного катализаторов.²⁶ Алленоаты выступают в качестве синтонов C₁ в десульфуративном [4+1]-аннелировании.



R¹ = Bn; R² = H, Alk; R³ = Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn; R⁴ = Alk, Ar, Het
CuTC = copper(I) thiophene-2-carboxylate

Заключение

В целом среди методов синтеза полизамещенных фуран-3(4)-карбоксилатов, которые и ранее использовались для их получения, особый интерес представляют способы, предполагающие использование доступных β-дикарбонильных соединений и приводящие к получению фуранов с алкоксикарбонильной группой в положении 3 или 4 цикла.

- Bakavoli, M.; Feizyadeh, B.; Rahimizadeh, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8965.
- Lou, J.; Wang, Q.; Wu, K.; Wu, P.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3287.
- Mansour, M. A.; Lasheen, D. S.; Gaber, H. M.; Abouzid, K. A. *RSC Adv.* **2020**, *53*, 32103.
- Hossam, M.; Lasheen, D. S.; Ismail, N. S.; Esmat, A.; Mansour, A. M.; Singab, A. N. B.; Abouzid, K. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *144*, 330.
- Gao, H.-T.; Ma, J.-K.; Hu, Y.-G.; Wang, H.-M. *J. Chem. Res.* **2021**, *45*, 80.
- Ghazvini, M.; Shahvelayati, A. S.; Sabri, A.; Nasrabadi, F. Z. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 161.
- Hobosyan, N. G.; Balyan, K. V.; Pogosyan, A. R.; Sargsyan, A. B. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 2123.
- Wang, Y.; Pritchard, G. J.; Kimber, M. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2914.
- Luo, Z.; Fang, Y.; Zhao, Y.; Liu, P.; Xu, X.; Feng, C.; Li, Z.; He, J. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 5436.
- Ram, R. N.; Gupta, D. K.; Soni, V. K. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1665.
- Márquez-Cadena, M. A.; Zhang, W.; Tong, R. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9227.
- Guthertz, A.; Leutzsch, M.; Wolf, L. M.; Gupta, P.; Rummelt, S. M.; Goddard, R.; Farès, C.; Thiel, W.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3156.
- Li, H. L.; Wang, Y.; Sun, P.-P.; Luo, X.; Shen, Z.; Deng, W.-P. *Chem.–Eur. J.* **2016**, *22*, 9348.
- Bakshi, D.; Singh, A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3175.
- Wang, Q.; Liu, Z.; Lou, J.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6007.