

УДК 547.721

DOI: 10.17072/2223-1838-2018-2-197-209

Д. В. Иванов¹, Н. М. Игидов²

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь, Россия

²Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь, Россия

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АМИНОФУРАНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

2-Аминофураны играют важную роль в органической химии и являются перспективными исходными соединениями для дизайна синтетических биологически и физиологически активных веществ. Нами было установлено, что существует много способов получения данных соединений. В настоящем обзоре рассмотрены методы синтеза 2-аминофуранов.

Ключевые слова: 2-аминофураны, 5-арил-фуран-2,3-дионы, γ -кетонитрилы, γ -гидроксинитрилы

D. V. Ivanov¹, N. M. Igidov²

¹Perm State University, Perm, Russia

²Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 2-AMINOFURANS (REVIEW)

2-Aminofurans play an important role in organic chemistry and are promising starting compounds for the design of synthetic biologically and physiologically active substances. We have established that there are many ways of obtaining these compounds. We tried to combine all the methods of obtaining in this review.

Keywords: 2-aminofurans, 5-aryl-furan-2,3-diones, γ -ketonitriles, γ -hydroxynitriles

Ранее нами было показано, что замещенные 2-аминофураны являются интересными строительными блоками и могут вступать в различные реакции с моно- и бинуклеофилами с получением соединений, обладающих биологической активностью: анальгетической, антигипоксической, противомикробной [1].

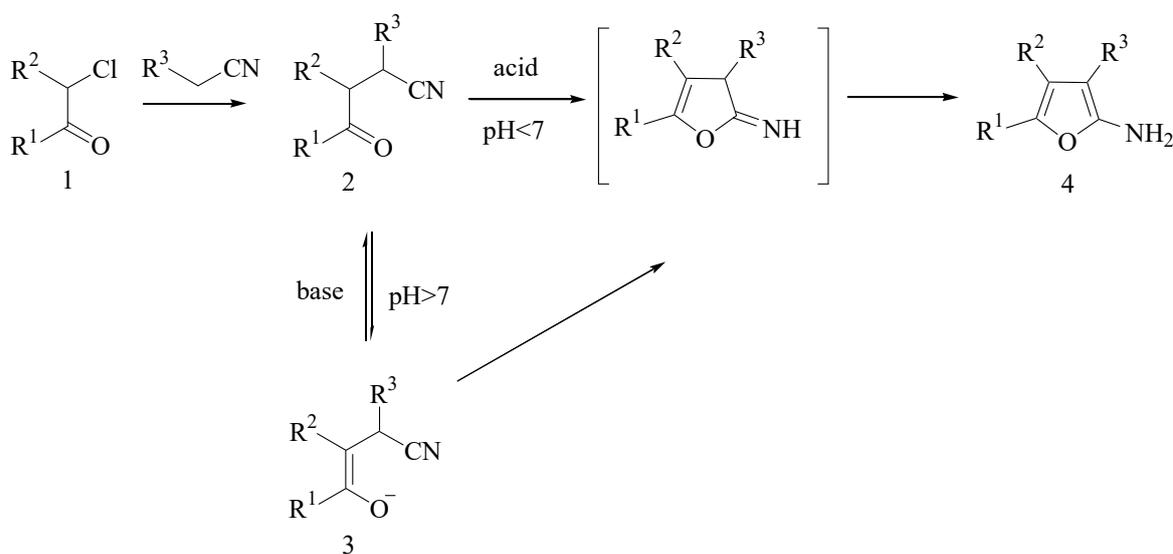
Все основные методы получения производных 2-аминофуранов можно разделить на несколько групп, представленных ниже.

1. Циклизация нитрилов

Получение ключевых производных 2-аминофуранов может осуществляться следующими путями: циклизацией γ -кетонитрилов, γ -гидроксинитрилов, из α,β -незамещенных кетонов и цианидов, другими методами циклизации нитрилов.

Вестоо первым показал, что при взаимодействии натриевых солей 2-хлоркетонов **1** с малонитрилом или этилцианоацетатом образуется соответствующий 2-амино-3-этоксикарбонил-4-ацетил-5-метилфуран и 2-амино-3-цианокарбонил-4-ацетил-5-метилфуран **2** [2]. При $\text{pH} > 7$ циклизация проходит через образование енолят-аниона **3** с последующим образованием производных 2-аминофуранов **4** [3]. При более кислой реакции среды, а также при циклизации кетона **2** в этаноле, содержащем небольшое количество триэтиламина, он может быть зациклизован в 2-аминофуран, минуя стадию образования енолят-аниона (схема 1) [4].

Схема 1



$\text{R}^1 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ph}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{COMe}, \text{CN}; \text{R}^3 = \text{CN}, \text{COPh}, \text{CO}_2\text{Alk}, \text{COAlk}, \text{Br}$

В 2004 г. Ватануки с коллегами показали, что использование трифторуксусной кислоты (или трифторметансульфоновой кислоты) дает выходы 2-аминофуранов до 77 %. Активация нитрила может быть осуществлена в данном случае протонированием атома азота в

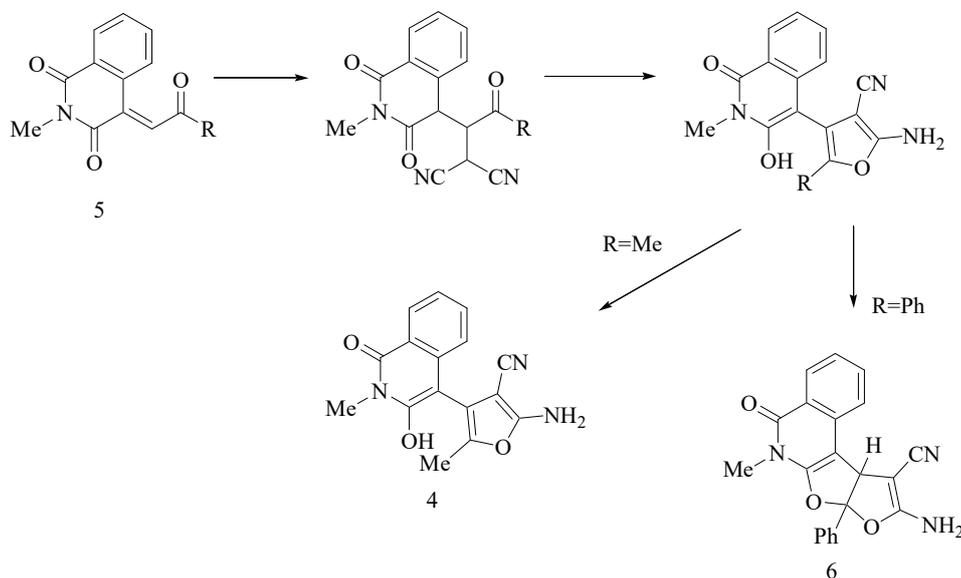
кислой среде с последующей атакой карбонильным кислородом активированной нитрильной группы [5].

Заслуживает внимания необычное получение 2-аминофуранов из изохинолиндионглиоксида **5** с малонитрилом и диэтиламином в

спирте. Продукт **4** был выделен с довольно низким выходом, тогда как при R=Ph имеет место образование тетрациклического произ-

водного **6**, структура которого подтверждена рентгеноструктурным анализом (схема 2) [6].

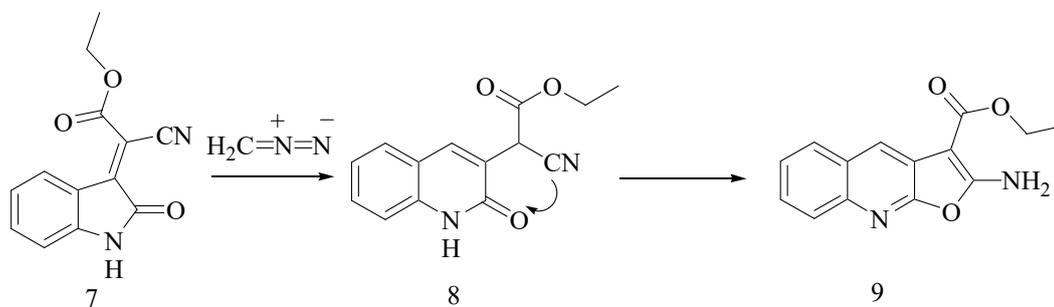
Схема 2



При обработке индолона **7** диазометаном происходит образование с высоким выходом хинолона **8**, который далее в диметилсульфок-

сиде переходит в 2-аминофуорохинолин **9** [7] (схема 3).

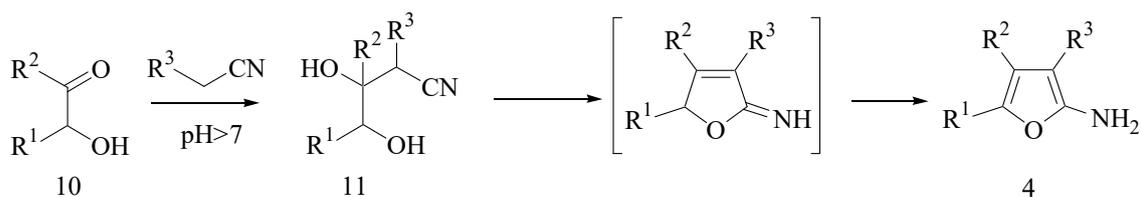
Схема 3



В подходе, приведенном на схеме 4, показано, что при взаимодействии α -гидроксикетонов **10** с замещенными нитрилами образование гидросинитрилов **11** проис-

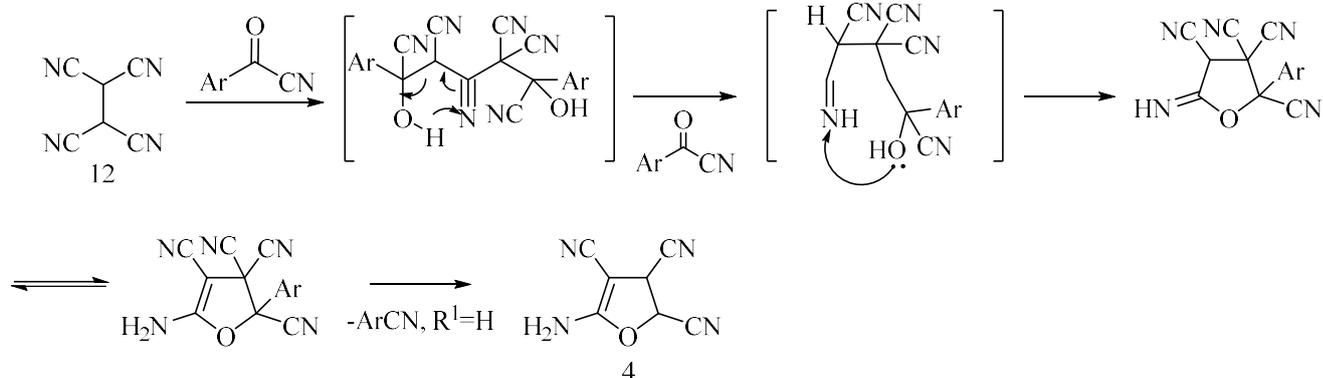
ходит по реакции Кневенагеля, катализируемой основанием без образования промежуточных продуктов. Гевальд первым в 1966 г. применил этот подход [8].

Схема 4



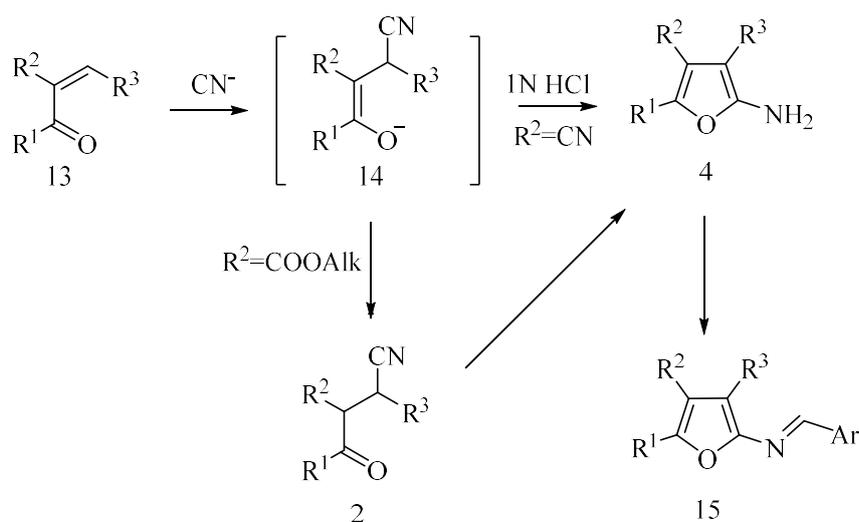
Впоследствии подход, изображенный на схеме 4, был использован для синтеза различных 2-аминофуранов [9-11], в том числе для синтеза производных сахаров [12]. В другом варианте этого подхода 1,1,2,2-тетрацианоэтан

12 подвергается альдольному присоединению к ароматическим альдегидам с последующей циклизацией и элиминированием производных, дающим 2-аминофуран **4** ($R^1=Ar$, $R^2=R^3=CN$) (схема 5) [13].



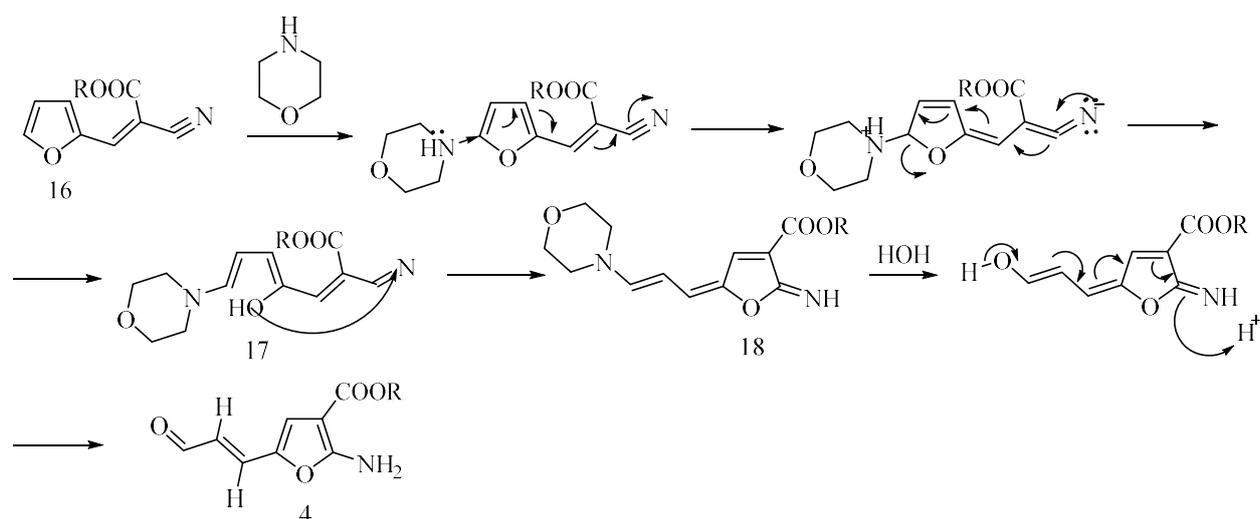
Сото разработал удобный метод синтеза замещенных 2-аминофуранов, включающий образование цианид-иона **14** из 3-цианоенона **13** [14] (схема 6). При $R^2=CN$ циклизация в 2-аминофураны происходит под действием однонормальной соляной кислоты в этаноле. При $R^2=COOEt$ образуются γ -кетонитрилы **2**, кото-

рые в дальнейшем в этаноле, содержащем каталитические количества пиперидина, по-видимому, циклизуются в ключевые 2-аминофураны **4**. Последние не были выделены в чистом виде, а были получены в качестве иминов **15**.



Обработка фурилакрилатов **16** морфолином приводит к 2-аминофуранам **4**. По-видимому, изначально морфолин атакует пятое положение фуранового цикла. Циклизация промежуточного соединения **17** может происходить

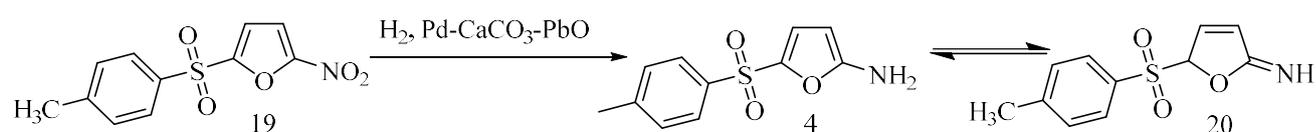
между гидроксильной и нитрильной группами с получением промежуточного соединения **18**, которое в дальнейшем при обработке водой дает ключевой аминифуран (схема 7) [15].



2. Восстановление 2-нитро и 2-азидопроизводных

Падва и Ватерсон показали, что при восстановлении сульфона **19** водородом и катализа-

тором Линдлара в метаноле образуется 5-(*p*-толил-4-сульфонил)-5*H*-фуран-2-илиденамин, который существует в таутомерной форме **20** (схема 8) [16].

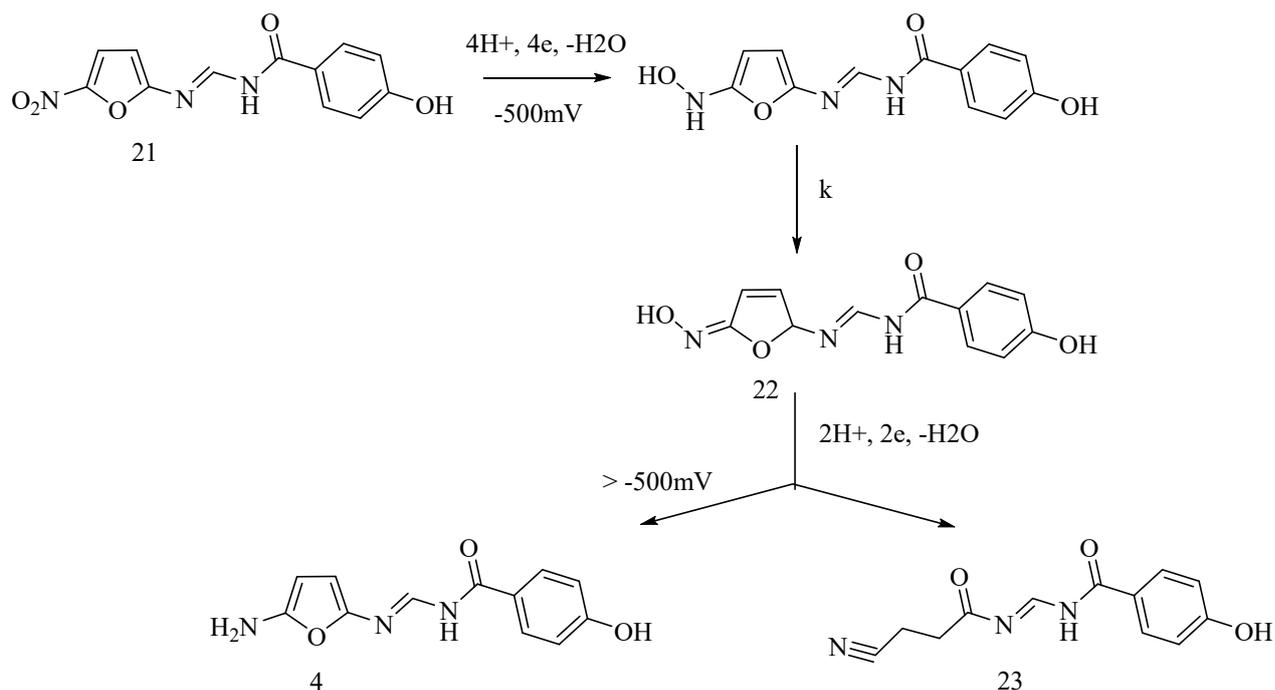


Ряд исследований в этой области был вызван интересом к антибактериальной активности производных гидразонов 5-нитрофуральдегида. Исследование канцерогенных и мутагенных свойств также было связано с восстановлением нитрогруппы, что и привело к изучению этого процесса.

Интересным, на наш взгляд, является восстановление нитрофуразона (5-нитро-2-фуральдегидсемикарбазона) бактериями рода

Aerobacter Aerogenes, при котором образуется замещенный 2-аминофуран [17].

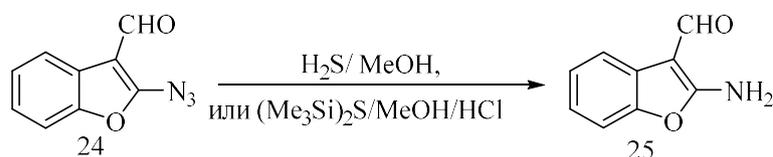
Также известен электрохимический способ получения замещенных 2-аминофуранов (схема 9) [18]. Реакция проходит через образование оксима **22** (в *цис*- или *транс*-форме). *Цис*-оксимы восстанавливаются до 2-аминофурана **4**, тогда как *транс*-форма элиминирует молекулу воды с образованием нитрила **23**.



2-Азидо-3-формилбензо[b]фуран **24** восстанавливается до 2-амино-3-формилпроизводного **25** в присутствии гексаметилдисульфидиана в ацетонитриле [19]. Ранее был

предложен другой метод восстановления азидов: пропускание сероводорода через раствор, содержащий азидопроизводное в присутствии нескольких капель пиперидина [20] (схема 10).

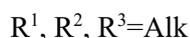
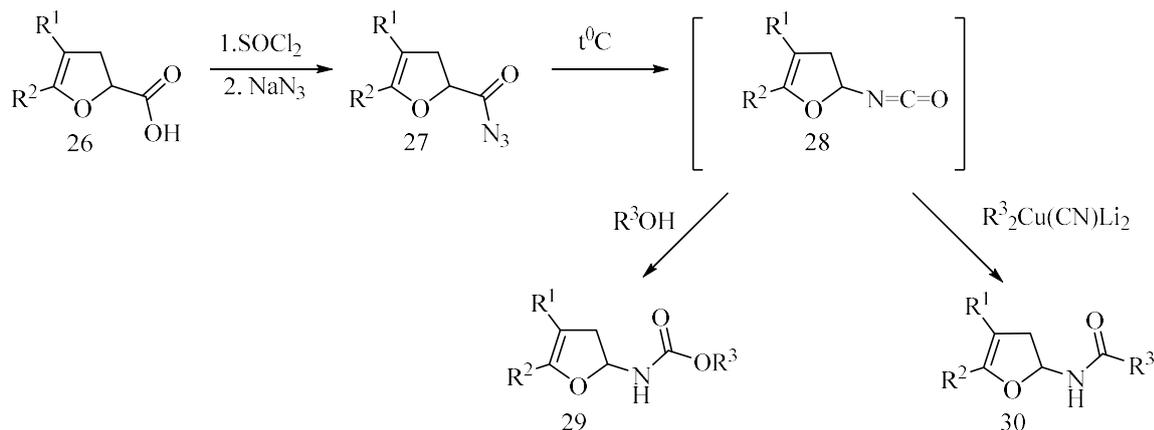
Схема 10



Наиболее удобный метод синтеза карбаматных и амидных производных был предложен Падвой и включает перегруппировку Курциуса 2-карбонилазидов **27**, полученных из кислот **26** (схема 11). При термоллизе соедине-

ний **27** образуются изоцианаты **28**, при обработке которых спиртом получают соответствующие карбаматы **29** [21, 22]. При обработке изоцианатов реактивом Гриньяра или диалкиллитийкупратом получают амиды **30** [23].

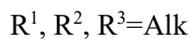
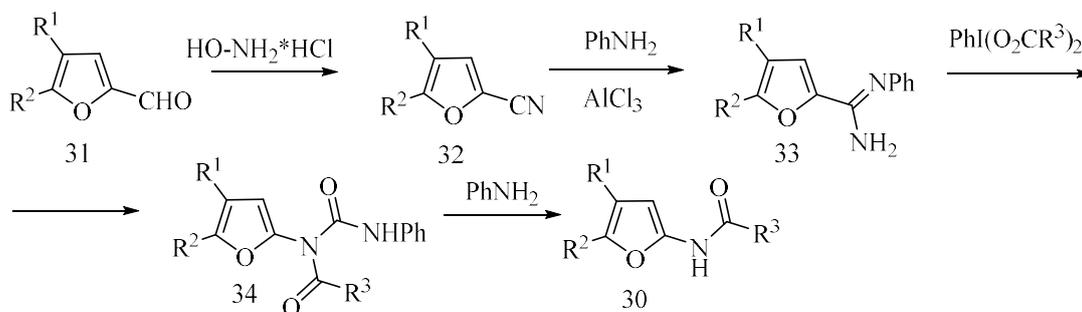
Схема 11



При взаимодействии легкодоступных реагентов, например замещенного фурфура **31**, с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии пиридина и уксусного альдегида получали соответствующие нитрилы **32**, которые затем обрабатывали анилином в присутствии хлорида алюминия при комнатной температу-

ре. Полученные амидины **33** нагревали при 80°C с диацетоксидбензолом с образованием *N*-ацетилмочевин **34**. При дальнейшей обработке анилином при температуре выше 110°C были получены конечные амиды **30** (схема 12) [24].

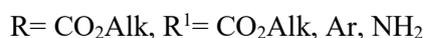
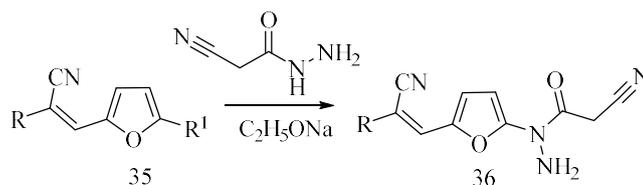
Схема 12



3. Прочие методы синтеза

Как было показано в статьях [16, 25], одна из нитрогрупп в 2,5-динитрофуране легко замещается вторичными аминами, тиофенолом, тиоацетамидом, 4-пентен-1-олом с дальней-

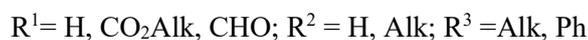
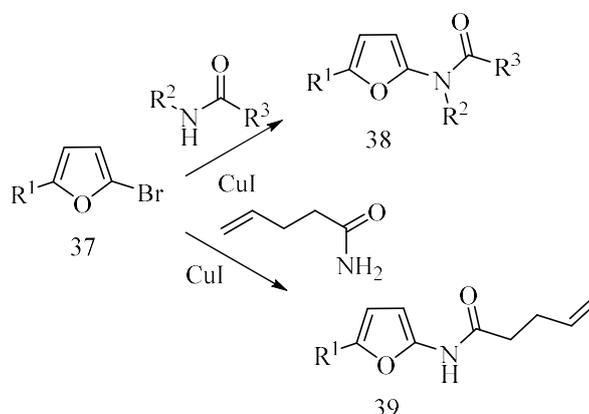
шим образованием различных производных 2-амино-5-нитрофуранов. Аналогичным образом могут быть получены 2-амино-5-винил производные **36** [26] (схема 13).



Падва, Кроуфорд и другие установили, что при взаимодействии 2-бромфуранов **37**, как например с бензамидом, так и с 2-пирролидином образуются фуранилзаме-

щенные амиды **38** с высоким выходом. 4-Пентенамид также реагирует с 2-бромфураном с получением соответствующего вторичного амида **39** [23, 27] (схема 14).

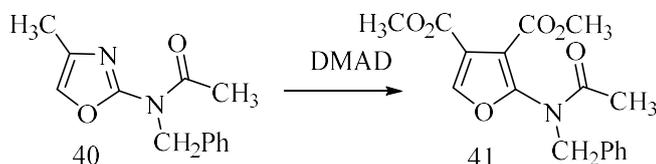
Схема 14



В 1999 году было установлено, что при [4+2]-циклоприсоединении 2-ацетидамо-оксазола **40** с диметилацетилендикарбоксила-

том образуется соответствующий 2-ацетидамофуран **41** с выходом 92 % [28, 29] (схема 15).

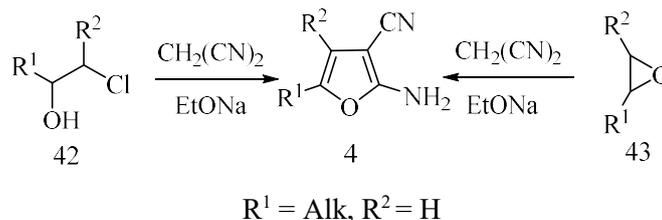
Схема 15



2-Аминофураны могут быть также получены реакцией малонитрила с замещенным 2-

хлорэтанолам или эпоксидами в присутствии этилата натрия [30] (схема 16).

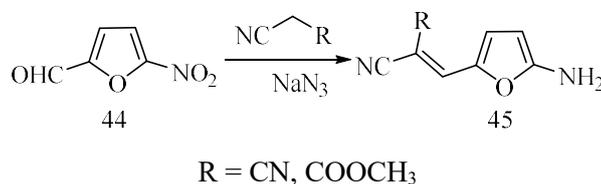
Схема 16



При обработке 5-нитрофуран-2-карбальдегида **44** малонитрилом (этилцаноацетатом) и азидом натрия при температуре

5 °С были выделены производные **45** [31] (схема 17).

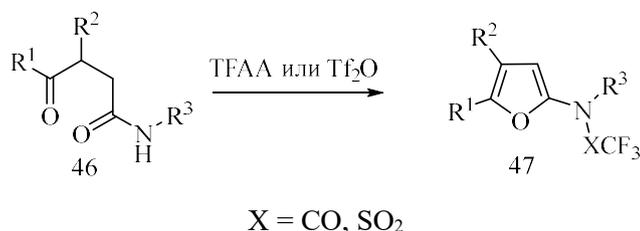
Схема 17



Как показано на схеме 18, циклодегидратация γ -кетоамидов **46** с использованием трифторуксусного альдегида или трифторметан-

сульфонового ангидрида приводит к продуктам **47** [23].

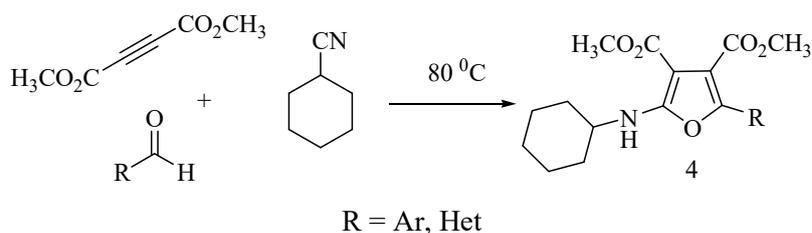
Схема 18



Известна также трехкомпонентная реакция взаимодействия диметилацетилендикарбоксилата, ароматического альдегида и циклогексилизоцианида. Реакцию проводят в абсолютном бензоле в атмосфере аргона при кипя-

чении в течение трех часов [32, 33] (схема 19). В различных ионных жидкостях процесс может осуществляться при комнатной температуре, продукт может быть легко выделен экстракцией в эфире [34].

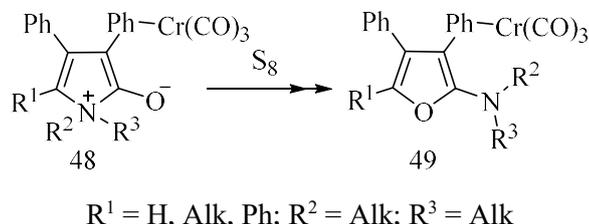
Схема 19



При обработке в горячем бензоле илида **48** серой с низким выходом (около 30 %) образуется соответствующий амин **49** [35] (схема 20).

Строение продукта **49** доказано методом рентгеноструктурного анализа.

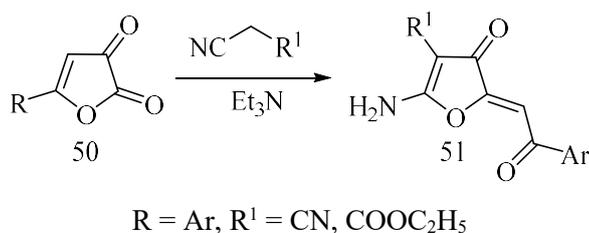
Схема 20



В 2015 г. нами был предложен метод получения замещенных 2-аминофуранов **51** из 5-арилфуран-2,3-дионов **50** и малонитрила

(этилцианоацетата) в присутствии триэтиламина [36] (схема 21). Выход конечных продуктов составил 45–92 %.

Схема 21



Из обзора можно сделать вывод, что существует довольно много методов получения ключевых замещенных 2-аминофуранов и все они разнообразны. Полученные соединения являются перспективными исходными веществами для дизайна синтетических биологически и физиологически активных веществ.

Библиографический список

1. Иванов Д. В., Игидов Н. М., Махмудов Р. Р., и др. Замещенные 2-аминофураны как строительные блоки для синтеза биологически активных соединений // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. 2017. Вып. 20. С. 93–96.
2. Westoö G. Acta Chem. Scand., 1959. Vol. 13. P. 692–694.
3. Korte F., Trautner K. Chem. Ber., 1962. Vol. 95. P. 307–318.
4. Kato T., Kimura H., Tanji K. Chem. Pharm. Bull., 1978. Vol. 26. P. 3880–3883.
5. Watanuki S., Sakamoto S., Harada H. et. al. Heterocycles, 2004. Vol. 62. P. 127–130.
6. Fujimaki T., Nagase H., Yamaguchi R. et. al. Chem. Pharm. Bull., 1985. Vol. 33. P. 2663–2670.
7. Bennett G. B., Mason R. B., Shapiro M. J. J. Org. Chem., 1978. Vol. 43. P. 4383–4385.
8. Gewald K. Chem. Ber., 1966. Vol. 99. P. 1002–1007.
9. Prousek J., Jura' s'ek A., Kova' c' J. Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 1980. Vol. 45. P. 1581–1588.

10. Feng X., Lancelot J.-C., Prunier H., Rault S. J. *Heterocycl. Chem.*, 1996. Vol. 33. P. 2007–2011.
11. Krayushkin M. M., Ivanov S. N., Martynkin A. Y. *et. al.* *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2001. Vol. 50, P. 2424–2427.
12. Eger K., Storz T., Spätling S. *Liebigs Ann. Chem.*, 1989. P. 1049.
13. Nasakin O. E., Alekseev V. V., Terentjev P. B. *et. al.* *Khim. Geterotsikl. Soed.*, 1982. Vol. 12. P. 1605–1610.
14. Aran V. J., Soto J. L. *Synthesis*, 1982. P. 513–514.
15. Yasuda H., Hayashi T., Midorikawa H. *J. Org. Chem.*, 1970. Vol. 35. P. 1234–1235.
16. Padwa A., Waterson A. G. *Arkivoc*, 2001. Vol. iv. P. 29–42.
17. Beckett A. H., Robinson A. E. *J. Med. Pharm. Chem.*, 1959. Vol 1. P. 135 – 154.
18. Langeron M., Fleury M.-B. *Tetrahedron Lett.*, 1991. Vol. 32. P. 631–634.
19. Capperucci A., Degl'Innocenti A., Funicello M., Scafato F., Spagaio F. *Synthesis*, 1996. P. 1185–1187.
20. Becher J., Pluta K., Krake N., Brøndum K. *et. al.* *Synthesis*, 1989. P. 530–530.
21. Sitzmann M. E. *J. Heterocycl. Chem.*, 1979. Vol. 16. P. 477–480.
22. Padwa A., Brodney M. A., Satake K., Straub C. *S. J. Org. Chem.*, 1999. Vol. 64. P. 4617–4626.
23. Padwa A., Crawford K. R., Rashatasakhon P., Rose M. *J. Org. Chem.*, 2003. Vol. 68. P. 2609–2617.
24. Ramsden C. A., Rose H. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995. P. 615–617.
25. Padwa A., Dimitroff M., Waterson A. G., Wu T. *J. Org. Chem.*, 1997. Vol. 62. P. 4088–4096.
26. Kada R., Ilavsky' D., S' tetinova' J., Zalibera L', Pad'our J. *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.*, 1994. Vol. 59. P. 444–452.
27. Crawford K. R., Padwa A. *Tetrahedron Lett.*, 2002. Vol. 43. P. 7365–7368.
28. Padwa A., Brodney M. A., Liu B., Satake K., Wu T. *J. Org. Chem.*, 1999. Vol. 64. P. 3595–3607.
29. Liu B., Padwa A. *Tetrahedron Lett.*, 1999. Vol. 40. P. 1645–1648.
30. Matsuda T., Yamagata K., Tomioka Y., Yamazaki M. *Chem. Pharm. Bull.*, 1985. Vol. 33. P. 937–943.
31. Povaz'anec F., Kova' c' J., Heseck D. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1979. Vol. 44. P. 3301–3307.
32. Nair V., Rajesh C., Vinod A. U., Bindu S. *et. al.* *Acc. Chem. Res.*, 2003. Vol. 36. P. 899–907.
33. Nair V., Vinod A. U. *Chem. Commun.*, 2000. P. 1019–1020.
34. Yadav J. S., Reddy B. V. S., Shubashree S. *et. al.* *Synthesis*, 2004. P. 2376–2380.
35. Bouancheau C., Rudler M., Chelain E. *et. al.* *J. Organomet. Chem.*, 1995. Vol. 496. P. 127–135.
36. Иванов Д. В., Игидов Н. М., Рубцов А. Е. Синтез производных 2-амино-5-(2-арил-2-оксоэтилен)-4-оксо-1H-4,5-дигидрофуран-3-карбоновых кислот рециклизацией 5-арилфуран-2,3-дионов под действием производных циануксусной кислоты // *Журнал органической химии*. 2016. Т. 52, вып. 5. С. 691 – 695.

References

1. Ivanov D. V., Igidov N. M., Mahmudov R. R., Novikova V. V., Zikova S. S. (2017), «Substituted 2-aminofurans as building blocks for the synthesis of biologically active compounds», *Bulletin of Perm State Pharmaceutical Academy*. no. 20, pp. 93 - 96. (In Russ.).
2. Westoö G. *Acta Chem. Scand.*, 1959, Vol. 13, pp. 692 - 694.

3. Korte F., Trautner K. *Chem. Ber.*, 1962, Vol. 95, pp. 307 - 318.
4. Kato T., Kimura H., Tanji K. *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, Vol. 26, pp. 3880 - 3883.
5. Watanuki S., Sakamoto S., Harada H. et. al. *Heterocycles*, 2004, Vol. 62, pp. 127 - 130.
6. Fujimaki T., Nagase H., Yamaguchi R. et. al. *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, Vol. 33, pp. 2663 - 2670.
7. Bennett G. B., Mason R. B., Shapiro M. J. *J. Org. Chem.*, 1978, Vol. 43, pp. 4383 - 4385.
8. Gewald K. *Chem. Ber.*, 1966, Vol. 99, pp. 1002 - 1007.
9. Prousek J., Jura' s'ek A., Kova' c' J. *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.*, 1980, Vol. 45, pp. 1581 - 1588.
10. Feng X., Lancelot J.-C., Prunier H., Rault S. *J. Heterocycl. Chem.*, 1996, Vol. 33, pp. 2007 - 2011.
11. Krayushkin M. M., Ivanov S. N., Martynkin A. Y. et. al. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2001, Vol. 50, pp. 2424 - 2427.
12. Eger K., Storz T., Spätling S. *Liebigs Ann. Chem.*, 1989, pp. 1049.
13. Nasakin O. E., Alekseev V. V., Terentjev P. B. et. al. *Khim. Geterotsikl. Soed.*, 1982, Vol. 12, pp. 1605 - 1610.
14. Aran V. J., Soto J. L. *Synthesis*, 1982, pp. 513 - 514.
15. Yasuda H., Hayashi T., Midorikawa H. *J. Org. Chem.*, 1970, Vol. 35, pp. 1234 - 1235.
16. Padwa A., Waterson A. G. *Arkivoc*, 2001, Vol. iv, pp. 29 - 42.
17. Beckett A. H., Robinson A. E. *J. Med. Pharm. Chem.*, 1959, Vol. 1, pp. 135 - 154.
18. Largeton M., Fleury M.-B. *Tetrahedron Lett.*, 1991, Vol. 32, pp. 631 - 634.
19. Capperucci A., Degl'Innocenti A., Funicello M., Scafato F., Spagaio F. *Synthesis*, 1996, pp. 1185 - 1187.
20. Becher J., Pluta K., Krake N., Brøndum K. et. al. *Synthesis*, 1989, pp. 530 - 533.
21. Sitzmann M. E. *J. Heterocycl. Chem.*, 1979, Vol. 16, pp. 477 - 480.
22. Padwa A., Brodney M. A., Satake K., Straub C. S. *J. Org. Chem.*, 1999, Vol. 64, pp. 4617 - 4626.
23. Padwa A., Crawford K. R., Rashatasakhon P., Rose M. *J. Org. Chem.*, 2003, Vol. 68, pp. 2609 - 2617.
24. Ramsden C. A., Rose H. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, pp. 615 - 617.
25. Padwa A., Dimitroff M., Waterson A. G., Wu T. *J. Org. Chem.*, 1997, Vol. 62, pp. 4088 - 4096.
26. Kada R., Ilavsky' D., S' tetinova' J., Zalibera L', Pad'our J. *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.*, 1994, Vol. 59, pp. 444 - 452.
27. Crawford K. R., Padwa A. *Tetrahedron Lett.*, 2002, Vol. 43, pp. 7365 - 7368.
28. Padwa A., Brodney M. A., Liu B., Satake K., Wu T. *J. Org. Chem.*, 1999, Vol. 64, pp. 3595 - 3607.
29. Liu B., Padwa A. *Tetrahedron Lett.*, 1999, Vol. 40, pp. 1645 - 1648.
30. Matsuda T., Yamagata K., Tomioka Y., Yamazaki M. *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, Vol. 33, pp. 937.
31. Povaz' anec F., Kova' c' J., Heseck D. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1979, Vol. 44, pp. 3301 - 3307.
32. Nair V., Rajesh C., Vinod A. U., Bindu S. et. al. *Acc. Chem. Res.*, 2003, Vol. 36, pp. 899 - 907.
33. Nair V., Vinod A. U. *Chem. Commun.*, 2000, pp. 1019 - 1020.
34. Yadav J. S., Reddy B. V. S., Shubashree S. et. al. *Synthesis*, 2004, pp. 2376 - 2380.

35. Bouancheau C., Rudler M., Chelain E. et. al. *J. Organomet. Chem.*, 1995, Vol. 496, pp. 127 - 135.
36. Ivanov D. V., Igidov N. M., Mahmudov R. R. (2016), «Synthesis of 2-Amino-5-(2-aryl-2-oxoethylidene)-4-oxo-1H-4,5-dihydrofuran-3-carboxylic Acids Derivatives by Recyclization

of 5-Arylfuran-2,3-diones under the Action of Cyanoacetic Acid Derivatives», *Russian Journal of Organic Chemistry*. Vol. 52, no. 5. pp. 691 – 695. (In Russ.).

Об авторах

Иванов Дмитрий Владимирович,
преподаватель
кафедра фармакологии и фармации
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, д. 15
dm-psu@yandex.ru

Игидов Назим Мусабекович,
доктор фармацевтических наук, профессор
кафедра общей и органической химии
ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2
igidov_nazim@mail.ru

About the authors

Ivanov Dmitriy Vladimirovich,
lecturer
Department of Pharmacology and Pharmacy
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia
dm-psu@yandex.ru

Igidov Nazim Musabekovich,
doctor of Pharmacy, professor
Department of General and Organic Chemistry
614990, Perm State Pharmaceutical Academy, 2,
Polevaja st., Perm, Russia
igidov_nazim@mail.ru

Информация для цитирования

Иванов Д.В., Игидов Н.М. Синтез замещенных 2-аминофуранов (обзор литературы) // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2018. Т. 8, вып. 2. С. 197–209. DOI: 10.17072/2223-1838-2018-2-197-209.

Ivanov D.V., Igidov N.M. *Sintez zameshchennykh 2-aminofuranov (obzor literatury) [synthesis of substituted 2-aminofurans (review)]* // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2018. Vol. 8. Issue 2. P. 197–209 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2018-2-197-209.