

УДК 547.721

DOI: 10.17072/2223-1838-2019-2-126-135

Д.В. Иванов<sup>1</sup>, Н.М. Игидов<sup>2</sup><sup>1</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь, Россия<sup>2</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь, Россия

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АМИНОФУРАНОВ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ  
И ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**  
(Обзор литературы)

*Ранее нами было показано, что замещенные 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 при взаимодействии 2-аминофуранов с нуклеофильными или электрофильными реагентами образуются самые разнообразные продукты, которые могут представлять интерес с точки зрения биологической активности. В настоящем обзоре рассмотрены реакции 2-аминофуранов с нуклеофильными (спиртами, аммиаком, ацетатом аммония) и электрофильными (этоксиметиленмалононитрилом, этил-2-цианоэтоксикакрилатом) реагентами.*

**Ключевые слова:** 2-аминофураны; нуклеофилы; электрофилы

D.V. Ivanov<sup>1</sup>, N.M. Igidov<sup>2</sup><sup>1</sup> Perm State University, Perm, Russia<sup>2</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

**INTERACTION OF SUBSTITUTED 2-AMINOFURANES WITH NUCLEOPHILIC  
AND ELECTROPHILIC REAGENTS**  
(Review)

*Previously, we have shown that substituted 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 found that the interaction of 2-aminofurans with nucleophilic or electrophilic reagents produces a wide variety of products that may be of interest from the point of view of biological activity. This review describes the reactions of 2-aminofurans with nucleophilic (alcohols, ammonia, ammonium acetate) and electrophilic (ethoxymethylenemalononitrile, ethyl 2-cyanoethoxyacrylate) reagents.*

**Keywords:** 2-aminofurans; nucleophiles; electrophiles

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

Таким образом, замещенные 2-аминофураны представляют интерес, так как,

на наш взгляд, их синтетические возможности описаны недостаточно.

При действии УФ-излучения на метанольные растворы 4,5-диметил-, 4,5-дифенилпроизводных **1** образуются соответствующие производные 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов **2** с различными выходами (от 20 % до 67 %). Выход продукта не зависит от типа используемого растворителя, но зависит от типа радикала и времени прохождения реакции [2] (схема 1).

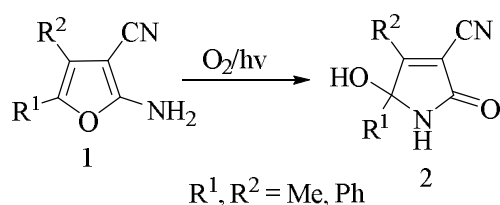


Схема 1

Якушичжин и Ито сообщали о трансформации 2-фурилкарбаматных производных **3** в N-карбобензилокси-3,4-дифенил-5-гидрокси-3-пирролин-2-оны **4**. Реакцию проводили при дневном свете в бензоле в присутствии кислорода при перемешивании. Примерно через два часа выпадали бесцветные кристаллы, которые затем отфильтровывали. В дальнейшем при

обработке соединений **4** уксусным ангидридом в пиридине авторы получали N-карбобензилокси-5-ацетокси-3,4-дифенил-3-пирролин-2-оны **5**. Кроме того, обработка соединений **4** водородом на катализаторе Pd/C в этаноле давала 3,4-дифенил-3-пирролин-2-оны **6** [3] (схема 2).

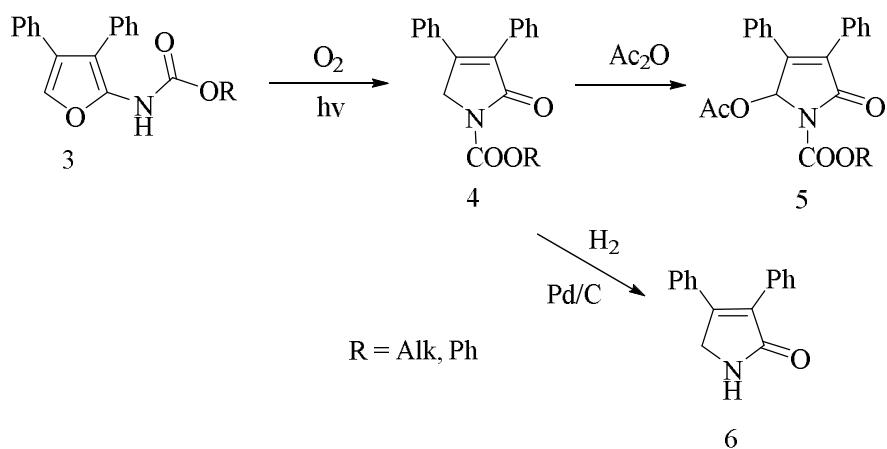


Схема 2

Николау предложил использовать замещенные 2-аминофураны в качестве исходных

реагентов для синтеза циклопентадиенильных комплексов (схема 3).

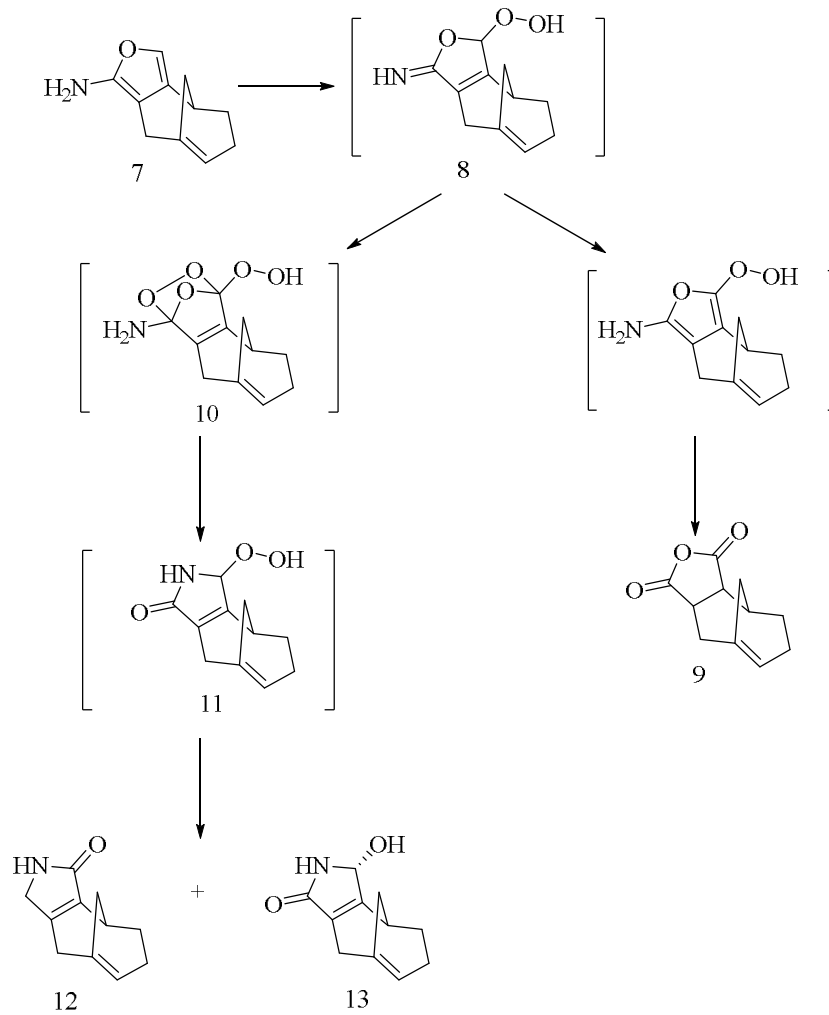


Схема 3

2-Аминофуран **7** быстро окисляется до гидропероксида **8**. На этом этапе конечный продукт определяется условиями реакции: в кислой среде реакция смещается в сторону образования ангидрида **9**. Однако в слабокислых условиях образование малозонида **10** и перегруппировка до гидропероксида **11** приводит к образованию смеси малеимида **12** и 5-гидроксипирролин-2-она **13** [4].

Информации о гидролизе замещенных 2-аминофуранов крайне мало. Известно только,

что при обработке соединений **1** спиртом в присутствии концентрированной хлороводородной кислоты с последующей обработкой водой образуется продукт **14**. При реакции с водной щелочью в спирте происходило раскрытие фуранового кольца с получением производных 5-амино-2,5-диоксопентановых кислот **15** [5]. В аналогичных условиях образуется 3-циано-2,5-гександион **16** [6] (схема 4).

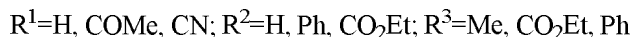
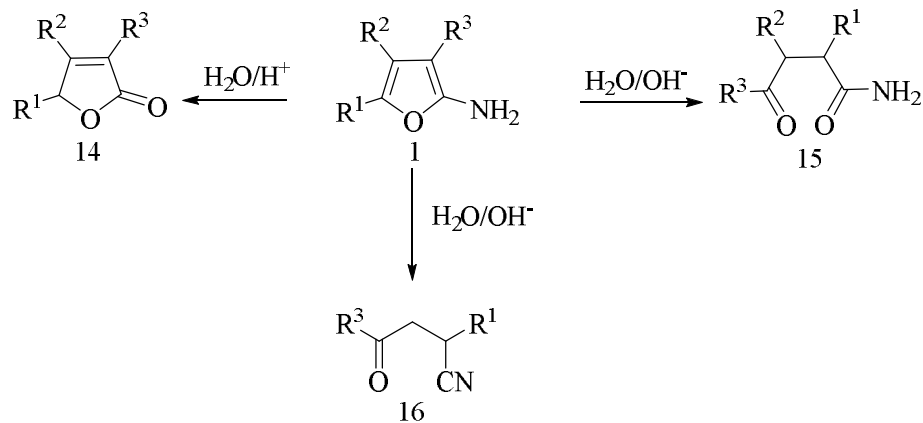


Схема 4

Нами было установлено, что при взаимодействии соединений **1** с первичными и вторичными спиртами в присутствии каталитических количеств хлороводородной кислоты происходит присоединение алкоксигруппы в

положение  $\text{C}^5$  фуранового цикла с образованием соответствующих 5-алкокси-2-амино-5-(2-арил-2-оксоэтилен)-4-оксо-1*H*-4,5-дигидрофуран-3-карбоновых кислот **17** [7] (схема 5).

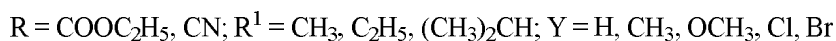
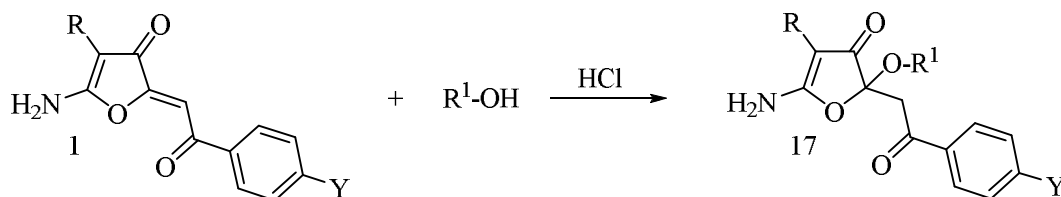


Схема 5

Аналогично протекает реакция с замещенными тиофенолами [8].

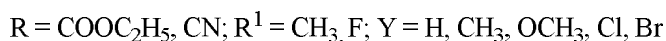
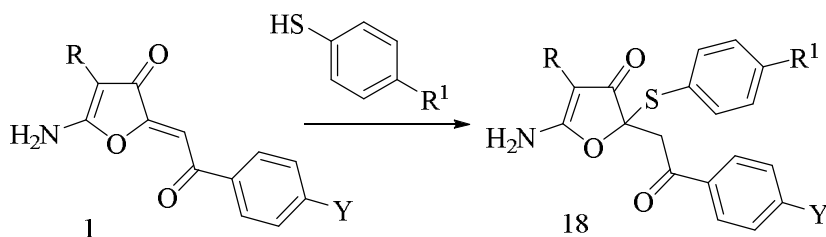


Схема 6

Обработка 2-амино-3-ацетилпроизводных **1** аммиаком дает 3-циано-2-метилпирролы **19** (выход 58–65 %). При взаимодействии другого

производного 2-аминофурана **1** ( $\text{R}^1 = \text{CN}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Ph}$ ) с горячим метанольным раствором ацетата аммония, содержащим небольшое количе-

ство метилата натрия образовывался 2-амино-5-фенил-1*H*-пирролкарбонитрил **20**. Тот же продукт получали, когда аммонийную соль

заменили на мочевины или тиомочевину [6] (схема 7).

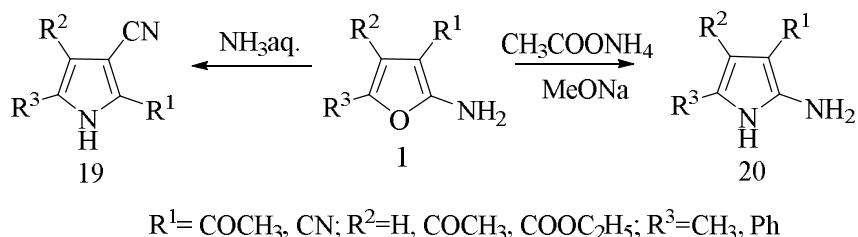


Схема 7

Реакция 2-аминофуранов с гуанидином или амидинами является удобным путем синтеза 4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидинов **22**. Для данной реакции могут быть предложены несколько альтернативных механизмов. Первый предложенный механизм начинается с присоединения амидина по Михаэлю по второму положению фуранового цикла, которое в дальнейшем приводит к разрыву связи C<sup>2</sup>-O и образованию промежуточного продукта **21**. Затем происходит циклизация в 4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин **22**. Вторым

механизм заключается в том, что депротонирование кислой аминогруппы 2-аминофурана сильноосновным амидином может расщеплять связь C<sup>2</sup>-O с образованием промежуточного продукта **23**, который в дальнейшем путем перегруппировки образует замещенный малонитрил **24**. Дальнейшая реакция с амидином приводит к получению 4,6-диаминопиримидина **25** с последующей циклизацией в ключевой 4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин **22** [9] (схема 8).

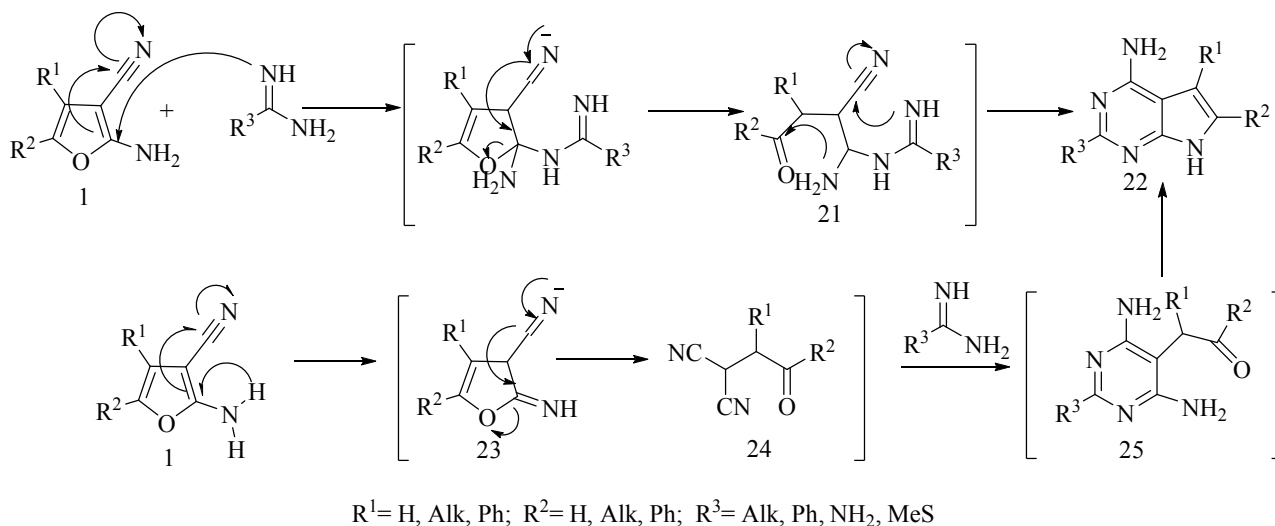


Схема 8

2-аминофуран **1** ( $R^1=R^2=R^3=H$ ) является чрезвычайно нестабильным. Однако когда он генерируется *in situ* при каталитическом восстановлении 2-нитрофурана, то может сразу

же реагировать с электрофилами: этоксиметиленмалонитрилом и этил-2-цианоэтоксиакрилатом с образованием продуктов **26** [10] (схема 9).

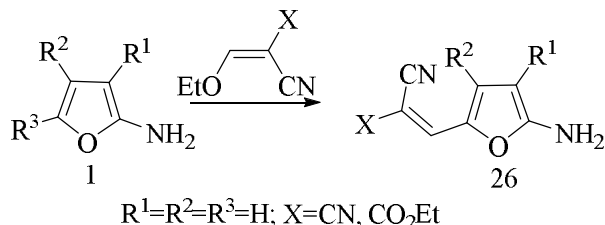


Схема 9

Однако стоит отметить, что если пятое положение фуранового цикла блокируется, как в случае 5-метилпроизводного 2-аминофурана

или 2-аминобензо[*b*]фурана, то замещение происходит в третьем положении [10] (схема 10).

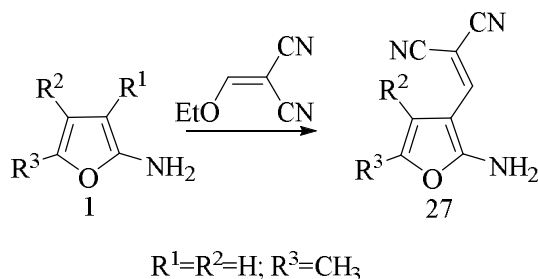


Схема 10

Когда фурановое кольцо дезактивировано, то такие реагенты как N-ε-малеимидокапроновая кислота и этоксиметиленмалонитрил реагируют по экзоциклическому атому азота. Однако в спирте в присутствии хлороводородной кислоты 2-аминофуран **1** ( $R^1=R^2=H; R^3=CO_2Et$ ) дает диастереомерные продукты **28** с выходом 50 %. На схеме 11 представлено образование данных димеров. По-видимому, димеризация может

протекать через присоединение нуклеофильного атома  $C^2$  первой молекулы 2-аминофурана к электрофильному атому  $C^3$  второй молекулы 2-аминофурана с образованием соединения **28**. Последующий гидролиз 5-иминогруппы и дальнейшие превращения приводят к образованию конечного продукта **29** [11]. Продукт **29** был также получен при диазотировании такого же 2-аминофурана **1**, вероятно, по схожему механизму.

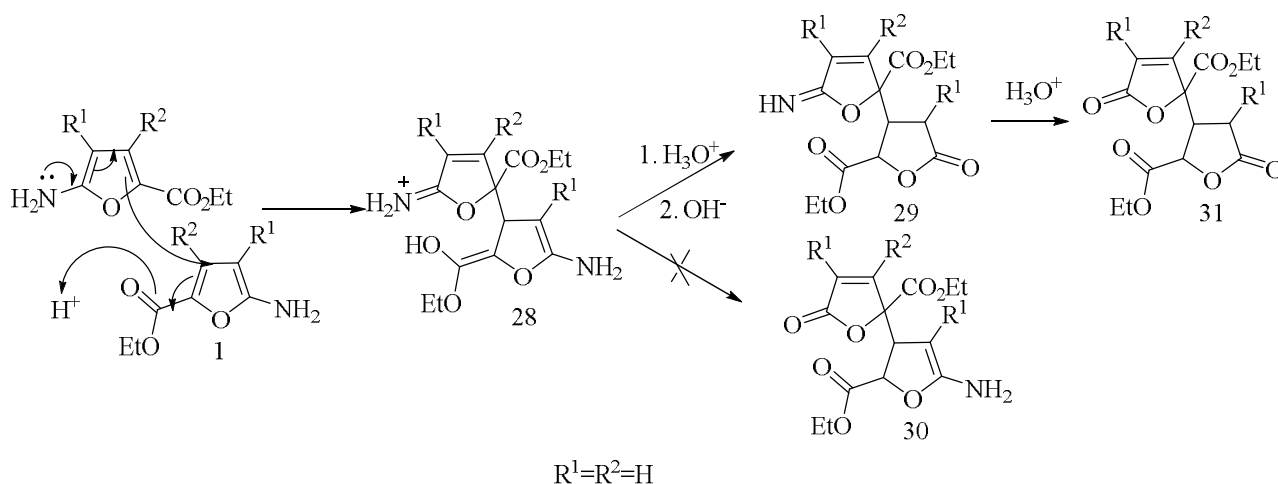


Схема 11

Авторы статьи [12] показывают, что взаимодействие изатина **32** с замещенными 2-аминофуранами аналогично их реакциям с 5-аминопиразолами и 5-аминоизоксазолами. Реакцию проводили в атмосфере аргона, выход

конечного продукта составил 27 %. Известно, что продукт **33** имеет схожее строение с гормонами роста и поэтому может быть использован в качестве удобного каркаса для синтеза новых биомолекул (схема 12).

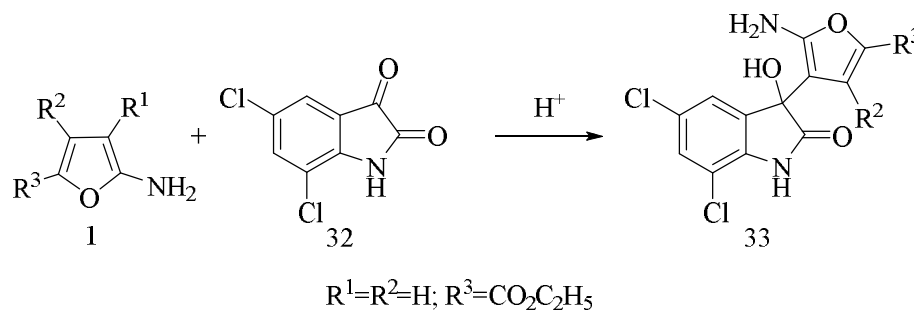


Схема 12

Показано, что при взаимодействии димера **34** с фенилизотиоцианатом в тетрагидрофуране был выделен продукт **35** с выходом 58 %, который затем медленно нагревали в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты и выделяли продукт **36**. При взаимодействии 5-

амино-4-циано-3-метил-*N*-фенилфуран-2-карботиоамида **35** с бензальдегидом в этаноле в присутствии пиперидина с выходом 71% получали 5-(бензилиденамино)-4-циано-3-метил-*N*-фенилфуран-2-карботиоамид **37** [13] (схема 13).

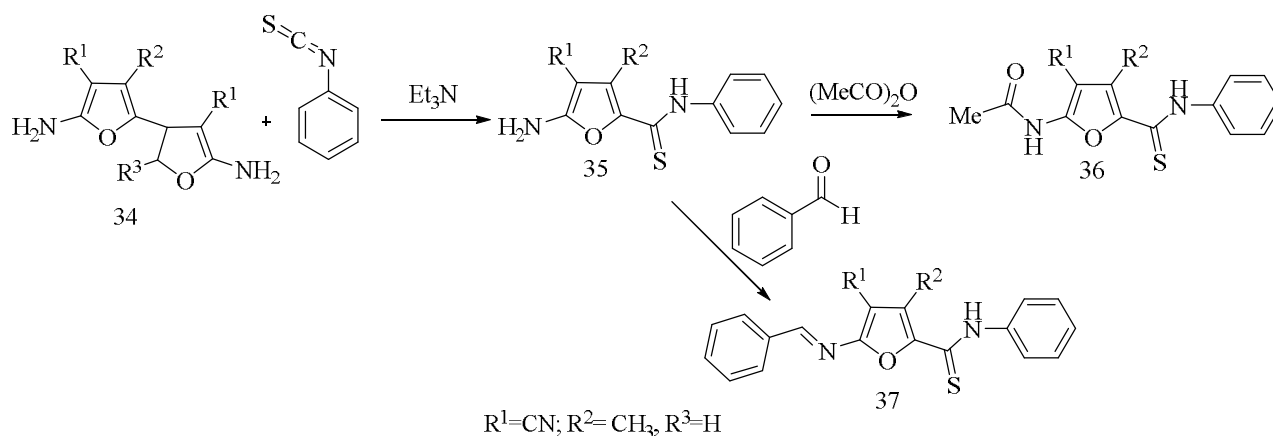


Схема 13

Таким образом, исследования химических превращений замещенных 2-аминофуранов открывают доступ к разнообразным гетероциклическим структурам, в том числе обладающими полезными свойствами. Как видно из обзора, образование тех или иных продуктов зависит от характера нуклеофила или электрофильного реагента, а варьированием заместителя можно создать большие библиотеки органических соединений.

#### 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. Sarantaus-Zimmermann R. L., Eger K., Roth H. J. Untersuchungen zur Stabilität heterocyclischer  $\alpha$ -Enaminonitrile // Arch. Pharm. (Weinheim), 1981. Vol. 314. P. 127–133.
3. Ito K., Yakushijin K. A Mild Autoxidation of 3,4-Diohenyl-2-furyl Carbamates to 3,4-Diohenyl-5-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones // Heterocycles, 1978. Vol. 11. P. 1603–1606.
4. Nicolaou K.C., Baran P.C., Zhong Y.L. et al. Total Synthesis of the CP-Molecules (CP-263,114 and CP-225,917, Phomoidrides B and A). 2. Model Studies for the Construction of Key Structural Elements and First-Generation Strategy // J. Am. Chem. Soc., 2002. Vol. 124. P. 2190–2201.
5. Gewald K. Heterocyclen aus  $\text{CH}_2$ -aciden Nitrilen, IX. Über die Reaktion von  $\alpha$ -Hydroxyketonen mit Malodinitril // Chem. Ber., 1966. Vol. 99. P. 1002–1007.
6. Blount J.F., Coffen D.L., Katonak D.A. Synthesis of some 2-aminofurans from cyanoacetone enolate and their rearrangement to 3-cyanopyrroles with ammonia // J. Org. Chem., 1978. Vol. 43. P. 3821–3824.
7. Иванов Д.В., Игидов Н.М., Шуров С.Н., и др. Взаимодействие этиловых эфиров и нитрилов 2-амино-5-(2-арил-2-оксоэтилен)-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-карбонных кислот со спиртами // Журнал органической химии. 2018. Вып. 4. С. 572–576.



8. Bykov E.V., Ivanov D.V., Tsecheev A.T., Novikova V.V. Synthesis and antimicrobial activity of derivatives 2-Amino-5-arylthio-4-oxo-5-(2-arylethyl-2-oxo)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylic acid // *Topical Issues of new Drugs development*. Kharkov, 2018. P. 8–9.
9. Taylor E.C., Patel H.H., Jun J.G. A One-Step Ring Transformation/Ring Annulation Approach to Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines. A New Synthesis of the Potent Dihydrofolate Reductase Inhibitor TNP-351 // *J. Org. Chem.*, 1995. Vol. 60. P. 6684–6687.
10. Lythgoe D.J., McClenaghan I., Ramsden C.A. A study of 2-aminofurans // *J. Heterocycl. Chem.*, 1993. Vol. 30. P. 113–117.
11. Klein G.M., Heotis J.P., Meinwald J. Hydrolytic dimerization of ethyl 5-amino-2-furoate // *J. Org. Chem.*, 1968. Vol. 33. P. 1105–1107.
12. Pushechnikov A.O., Volochnyuk D.M., Tolmachev A.A. Interaction of Izatins with Some Five-membered Aminoheterocycles // *Synlett.*, 2002. Vol. 7. P. 1140–1142.
13. Eilingsfeld H., Patsch M., Hädicke E. Struktur eines Dimeren von 2-Amino-4-methylfuran-3-carbonitril // *Liebigs Ann. Chem.*, 1980. Vol. 12. P. 1952–1959.
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. Sarantaus-Zimmermann R. L., Eger K., Roth H. (1981), “Untersuchungen zur Stabilität heterocyclischer  $\alpha$ -Enaminonitrile”, *J. Arch. Pharm. (Weinheim)*, vol. 314, pp. 127–133.
3. Ito K., Yakushijin K. (1978), “A Mild Autoxidation of 3,4-Diohenyl-2-furyl Carbamates to 3,4-Diohenyl-5-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones”, *Heterocycles*, vol. 9, pp. 1603–1606.
4. Nicolaou K.C., Baran P.C., Zhong Y.L. et. al. (2002), “Total Synthesis of the CP-Molecules (CP-263,114 and CP-225,917, Phomoidrides B and A). 2. Model Studies for the Construction of Key Structural Elements and First-Generation Strategy”, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124, pp. 2190–2201.
5. Gewald K. (1966), “Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen, IX. Über die Reaktion von  $\alpha$ -Hydroxy-ketonen mit Malodinitril”, *Chem. Ber.*, vol. 99, pp. 1002–1007.
6. Blount J.F., Coffen D.L., Katonak D.A. (1978), “Synthesis of some 2-aminofurans from cyanoacetone enolate and their rearrangement to 3-cyanopyrroles with ammonia”, *J. Org. Chem.*, vol. 43, pp. 3821–3824.
7. Ivanov D.V., Igidov N.M., Shurov S.N., Dmitriev M.V., Chernov I.N. (2018), “The interaction of ethyl ethers and nitriles 2-amino-5-(2-aryl-2-oxoethylidene)-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylic acids with alcohols”, *Russ. J. Org. Chem.* no. 4, pp. 572–576. (In Russ.).
8. Bykov E.V., Ivanov D.V., Tsecheev A.T., Novikova V.V. (2018), “Synthesis and antimicrobial activity of derivatives 2-Amino-5-arylthio-4-oxo-5-(2-arylethyl-2-oxo)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylic acid”, *Topical Issues of new Drugs development*. Kharkov, pp. 8–9.
9. Taylor E.C., Patel H.H., Jun J.G. (1995), “A One-Step Ring Transformation/Ring Annula-

### References

- tion Approach to Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines. A New Synthesis of the Potent Dihydrofolate Reductase Inhibitor TNP-351”, *J. Org. Chem.*, vol. 60, pp. 6684 – 6687.
10. Lythgoe D.J., McClenaghan I., Ramsden C.A. (1993), “A study of 2-aminofurans”, *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 30, pp. 113–117.
11. Klein G.M., Heotis J.P., Meinwald J. (1968), “Hydrolytic dimerization of ethyl 5-amino-2-furoate”, *J. Org. Chem.*, vol. 33, pp. 1105–1107.
12. Pushechnikov A.O., Volochnyuk D.M., Tolmachev A.A. (2002), “Interaction of Izatins with Some Five-membered Aminohe-  
terocycles”, *Synlett.*, vol. 7, pp. 1140–1142.
13. Eilingsfeld H., Patsch M., Hädicke E. (1980), “Struktur eines Dimeren von 2-Amino-4-methylfuran-3-carbonitril”, *Liebigs Ann. Chem.*, vol. 12, pp. 1952–1959.

#### Об авторах

Иванов Дмитрий Владимирович,  
старший преподаватель  
кафедра фармакологии и фармации  
Пермский государственный национальный ис-  
следовательский университет  
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.  
dm-psu@yandex.ru

Игидов Назим Мусабекович,  
доктор фармацевтических наук, профессор  
кафедра общей и органической химии  
Пермская государственная фармацевтическая  
академия  
614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2.  
igidov\_nazim@mail.ru

#### About the authors

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

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

#### Информация для цитирования

Д.В. Иванов, Н.М. Игидов. Взаимодействие замещённых 2-аминофуранов с нуклеофильными и электрофильными реагентами (Обзор литературы) // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2019. Т. 9, вып. 2. С. 126–135. DOI: 10.17072/2223-1838-2019-2-126-135.

D.V. Ivanov, N.M. Igidov. Vzaimodeistvie zameshchennykh 2-aminofuranov s nukleofilnymi i elektrofilnymi reagentami (Obzor literatury) [Interaction of substituted 2-aminofuranes with nucleophilic and electrophilic reagents (Review)] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2019. Vol. 9. Issue 2. P. 126–135 (in Russ.). DOI:10.17072/2223-1838-2019-2-126-135.