

МЕТОД СИНТЕЗА ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАНОВ ИЗ α -ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ЕНАЛЕЙ

© 2024 г. В. Г. Федосеева, Е. А. Верочкина, Л. И. Ларина, Н. В. Вчисло*

ФГБУН Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского СО РАН,
Россия, 664033 Иркутск, ул. А. Е. Фаворского, 1
*e-mail: vchislo@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 02.05.2024 г.

После доработки 22.05.2024 г.

Принята к публикации 24.05.2024 г.

Трехкомпонентная реакция циклогексилизотиоцианида, диметилацетилендикарбоксилата и (*Z*)-3-фенил-2-алкилтио- или (*Z*)-3-фурил-2-метокси-2-пропеналей приводит к получению полизамещенных фуранов с хорошими выходами.

Ключевые слова: α,β -непредельные альдегиды, полизамещенные фураны, кетенимины, мультикомпонентные реакции

DOI: 10.31857/S0514749224110098 EDN: QHKKWD

ВВЕДЕНИЕ

Многие природные соединения содержат фурановый цикл в виде гетероароматических и полностью или частично гидрированных структур [1–4]. Производные фурана в качестве ключевых фрагментов входят в состав лекарственных препаратов, проявляющих широкий спектр биологической активности (противовоспалительной, противомикробной, противоопухолевой, антигистаминной и др.) [5–7].

Среди методов получения замещенных фуранов, разработанных за последнее десятилетие, следует отметить трехкомпонентную реакцию между изотиоцианидом, диалкилацетилендикарбоксилатом и альдегидами [8–12]. В такую реакцию успешно введены ароматические, алифатические и α,β -непредельные альдегиды. Однако ранее с содержащими гетероатом в положении 2 замещенными α,β -непредельными альдегидами такая реакция не проводилась. Эти альдегиды являются полезными субстратами для направленного органического синтеза широкого ряда гетероциклических продуктов [13–15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе нами изучено взаимодействие (*Z*)-3-фенил-2-алкилтио- или (*Z*)-3-фурил-2-метокси-2-пропеналей **1a–c** с диметилацетилен-

дикарбоксилатом **2** и циклогексилизотиоцианидом **3** (схема 1, таблица).

На модельной реакции с (*Z*)-3-фенил-2-бутилтиопропеналем **1a** было обнаружено образование полизамещенного фурана **4a**, а также фурана **5a**, содержащего кетениминный фрагмент в заместителе в положении 5. Реакция идет медленно, так в среде ацетонитрила в течение 48 ч при комнатной температуре соотношение реагентов **1a–4a–5a** составляет 1 : 0.85 : 0.1, а в хлороформе – 1 : 0.2 : 0.7 (таблица, эксперименты 1, 3). Нагревание значительно ускоряет процесс и уже через 2 ч кипячения в хлороформе реакция проходит на ~50% (таблица, эксперимент 2). Однако далее реакция не идет вследствие образования фурана **5a**, так как для его синтеза требуется двукратный избыток исходных соединений **2** и **3**. При дополнительном введении реагентов **2** и **3** в реакционную смесь исчезает продукт **4a**. Поэтому соотношение исходных реагентов далее было изменено на 1 : 2 : 2. Нами экспериментально установлено, что исходный альдегид **1a** полностью расходуется в течение 120–144 ч при комнатной температуре в среде ацетонитрила или бензола (таблица, эксперименты 4, 6). Наилучший выход фурана **5a** достигнут при кипячении в бензоле при мольном соотношении исходных реагентов 1 : 2.2 : 2.2 (таблица, эксперимент 7). Фуран **4a** зарегистрирован методом ЯМР ^1H и не был выделен в индивидуальном виде.

Схема 1

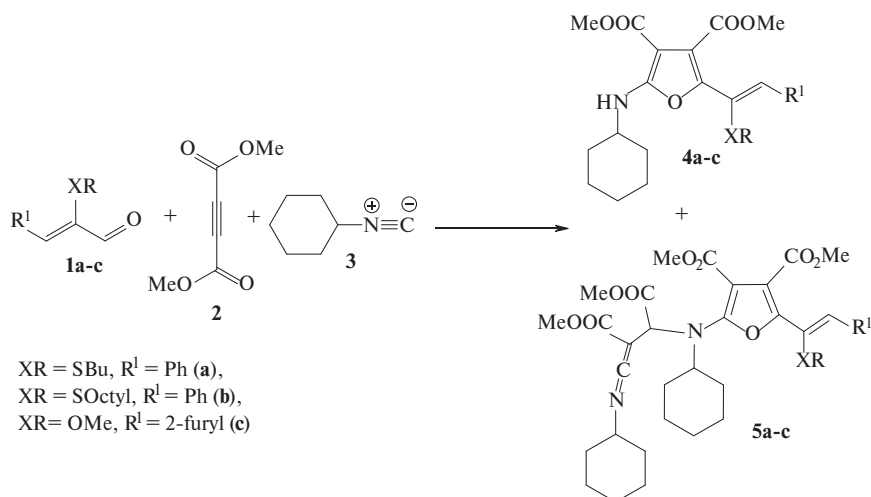


Таблица. Влияние условий синтеза на выход фуранов 4 и 5

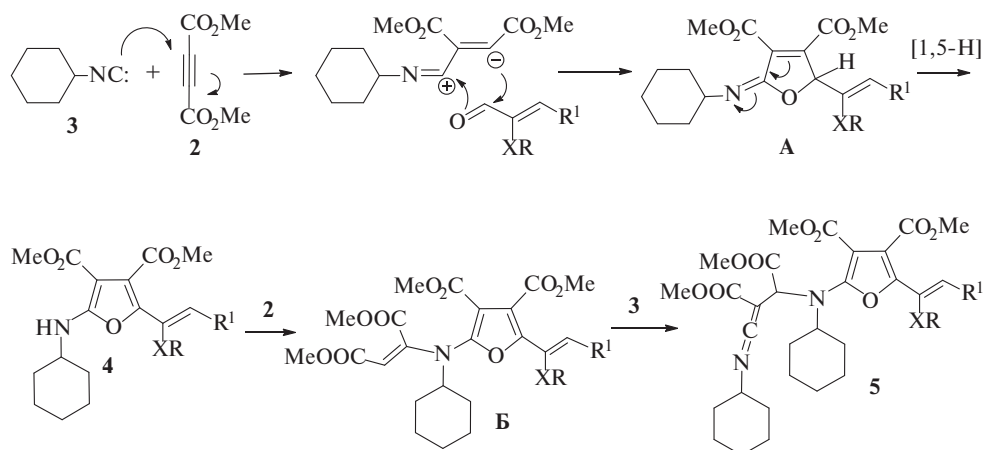
Эксперимент	Мольное соотношение соединений 1 : 2 : 3	Растворитель	T, °C	Время, ч	Соотношение соединений 1 : 4 : 5 ^a	Выход соединений 4 и 5, %
1	1 : 1 : 1	CHCl_3	25	48	1 : 0.2 : 0.7	— ^б
2	1 : 1 : 1	CHCl_3	60	2	1 : 0.35 : 0.6	— ^б
3	1 : 1 : 1	CH_3CN	25	48	1 : 0.85 : 0.1	— ^б
4	1 : 2 : 2	CH_3CN	25	144	0 : 0.6 : 1.1	5a (52) ^в
5	1 : 2 : 2	CHCl_3	60	4	1 : 1 : 1.4	— ^б
6	1 : 2 : 2	бензол	25	120	0 : 0.7 : 1.2	5a (56) ^б
7	1 : 2.2 : 2.2	бензол	80	2	0 : 0 : 1	5a (73) ^в
8 ^г	1 : 2.2 : 2.2	бензол	80	3	0 : 0 : 1	5b (68) ^в
9 ^д	1 : 2.2 : 2.2	бензол	80	21	0 : 0 : 1	5c (53) ^в

^aСоотношение по ЯМР ^1H ;^бпродукты реакции не выделяли;^ввыход после колоночной хроматографии;^гиспользовали (Z)-3-фенил-2-октилтиопропеналь (**1b**);^диспользовали (Z)-3-фурил-2-метоксипропеналь (**1c**)

Нами исследованы (Z)-3-фенил-2-октилтиопропеналь **1b** и (Z)-3-фурил-2-метоксипропеналь **1c** в найденных оптимальных условиях проведения реакции. Получены полизамещенные фураны **5b,c** с выходом 68 и 53% соответственно. Стоит отметить, что альдегид **1c** реагирует значительно медленнее и расходуется полностью только через 21 ч при кипячении в бензоле.

Во всех реакциях были использованы альдегиды Z-конфигурации **1a–c**. При подборе реакционных условий в спектрах ЯМР ^1H зарегистрированы характерные сигналы NH в виде дублетов (δ_{H} 6.64 и 6.48 м.д.), соответствующие Z- и E-изомерам фурана **4a** в смеси с фураном **5a**. Продукты **5a,b** представляют собой смесь Z- и E-изомеров в различных соотношениях, которым соответствуют

Схема 2



XR = S^tBu, R¹ = Ph (a),

XR = SO^tOctyl, R¹ = Ph (b),

XR = OMe, R¹ = 2-furyl (c)

сигналы COOMe—CH—N в виде синглетов (δ_{H} 6.71 и 6.05 м.д.). Однако выделить в индивидуальном виде удалось лишь *Z*-изомеры **5a–c**. *Z*-Конфигурация фуранов **5a,b** установлена на основании анализа их 2D NOESY спектров (наличие корреляции между протонами SCH₂- и *o*-протонами фенильного кольца).

Согласно предполагаемому механизму реакции, изоцианид сначала реагирует с ацетилендикарбоксилатом с образованием 1,3-диполя, затем такой цвиттер-ион присоединяется к двойной связи C=O 2-пропеналя **1**. Далее образованный интермедиат **A** подвергается перегруппировке в аминифуран **4** (схема 2). Затем присоединение молекулы ацетилендикарбоксилата по NH-группе и молекулы изоцианида приводит к кетенимину **5**.

Следует отметить, что исследуемая реакция приводит к перспективным кетениминам, которые представляют собой класс высоко реакционноспособных соединений [16, 17] и могут использоваться в органическом синтезе в качестве структурных блоков.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 Германия (400 и 100 МГц соответственно) в растворах CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP5050A Япония (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе Thermo Finnigan Flash series 1112 (США). Для колоночной хроматографии

использован силикагель пористости 215–400 меш. Исходные альдегиды **1a–c** синтезированы по методике из литературы [18]. Изоцианид и диметилацетилендикарбоксилат коммерчески доступны.

Соединения 4a, 5a–c. Общая методика. Смесь циклогексилизоцианида **3** (240 мг, 2.2 ммоль) и диметилацетилендикарбоксилата **2** (312 мг, 2.2 ммоль) в бензоле перемешивали 10 мин при комнатной температуре. Затем добавляли 2-пропеналя **1a–c** (1 ммоль: 220 мг для **1a**, 276 мг для **1b**, 152 мг для **1c**) и кипятили при 80 °С в течение 2–21 ч. Далее реакционную смесь упаривали на вакууме и очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюент этилацетат–гексан, 1 : 1).

Диметил-2-[(*Z*)-1-(бутилтио)-2-фенилвинил]-5-(циклогексиламино)фуран-3,4-дикарбоксилат (4a). Фуран **4a** зарегистрирован методом ЯМР ¹H и не был выделен в индивидуальном виде. Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ , м.д.: 0.81 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.21–1.87 м (14H, циклогексил+SCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.60 т (2H, SCH₂, *J* 7.3 Гц), 3.76 м (1H, NCH), 3.77 с (3H, OMe), 3.86 с (3H, OMe), 6.64 д (1H, NH, *J* 8.2 Гц), 7.07 с (1H, CH=S), 7.27 т (1H, *p*-H, *J* 7.2 Гц), 7.36 д.д (2H, *m*-H, *J* 7.6, 7.2 Гц), 7.78 д (2H, *o*-H, *J* 7.6 Гц).

Диметил-2-[(*Z*)-1-(бутилтио)-2-фенилвинил]-5-{циклогексил-(3-циклогексилимино-1,2-ди-метоксикарбонил)-2-ен-1-ил}фуран-3,4-дикарбоксилат (5a). Выход 530 мг (73%), желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.18–1.28 м (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.21–1.83 м (16H+2H, циклогексил+ $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.05 и 2.33 два м (4H, NCHCH_2 кетенимин), 2.50 т (2H, SCH_2 , J 7.2 Гц), 2.93 м (1H, N–CH от циклогексил.), 3.71 с (3H, OMe), 3.72 с (3H, OMe), 3.78 с (3H, OMe), 3.80 с (3H, OMe), 4.40 м (1H, N–CH от циклогексил.), 6.71 с (1H, $\text{COOMe}-\text{CH}-\text{N}$), 7.06 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.31 т (1H, p -H, J 7.2 Гц), 7.39 д.д (2H, m -H, J 7.6, 7.2 Гц), 7.76 д (2H, o -H, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.67 (CH_3 в SBU), 21.99 (CH_2CH_3), 24.52, 24.58, 25.93, 26.03, 26.09, 26.18, 30.45, 30.87 (8 CH_2 от циклогексил.), 31.67 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33.75 (SCH_2), 34.18, 34.24 (2 CH_2 от циклогексил.), 52.05, 52.20, 52.44, 52.96 (4OMe), 56.91, 59.42 (2CH–N от циклогексил.), 115.89 (C–3), 116.50 (C–4), 123.41 ($=\text{C}-\text{S}$), 128.31 (m -C), 128.48 (p -C), 130.16 (o -C), 130.64 ($-\text{CH}-\text{N}$), 135.74 ($ipso$ -C), 137.17 ($\text{S}-\text{C}=\text{CH}$), 139.25 ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$), 145.80 (C–2), 149.29 ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$), 150.60 (C–5), 162.10, 163.72, 163.76, 163.94 (4C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 722 (1) $[\text{M}]^+$, 663 (5) $[\text{M}^+-\text{COOMe}]$, 252 (75), 170 (100), 138 (13), 83 (53), 55 (35), 57 (3) [Bu]. Найдено, %: C 64.88; H 6.91; N 3.92; S 4.39. $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_1$. Вычислено, %: C 64.82; H 6.93; N 3.88; S 4.43.

Диметил-2-[(Z)-1-(октилтио)-2-фенилвинил]-5-{циклогексил(3-циклогексилимино-1,2-диметоксикарбонил)-2-ен-1-ил}фуран-3,4-дикарбоксилат (5b). Получен по общей методике, время реакции 3 ч. Выход 531 мг (68%), желто-коричневое масло. ИК спектр (пленка), ν , см^{-1} : 785, 1066, 1234, 1346, 1445, 1614, 1656, 1731, 2854, 2927. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.19–1.83 м (16H+12H, циклогексил+SOctyl), 2.07 и 2.31 два м (4H, NCHCH_2 кетенимин), 2.49 т (2H, SCH_2 , J 7.5 Гц), 2.92 м (1H, N–CH от циклогексил.), 3.71 с (3H, OMe), 3.73 с (3H, OMe), 3.78 с (3H, OMe), 3.80 с (3H, OMe), 4.40 м (1H, N–CH от циклогексил.), 6.71 с (1H, $\text{COOMe}-\text{CH}-\text{N}$), 7.06 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.31 т (1H, p -H, J 7.3 Гц), 7.37 д.д (2H, m -H, J 7.6, 7.3 Гц), 7.76 д (2H, o -H, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.20 (CH_3 в SOct), 22.75 (CH_2CH_3), 24.54, 24.60, 25.95, 26.05, 26.13, 26.20, 30.47, 30.88 (8 CH_2 от циклогексил.), 34.20 (SCH_2), 31.88 (SCH_2CH_2), 29.85 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 29.62 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 29.26 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 28.90 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.11, 34.24 (2 CH_2 от циклогексил.), 52.08, 52.22, 52.46, 52.98 (4OMe), 59.44, 56.90 (2CH–N от циклогексил.), 115.91 (C–3), 116.49 (C–4),

123.42 ($=\text{C}-\text{S}$), 128.33 (m -C), 128.49 (p -C), 130.18 (o -C), 130.66 ($-\text{CH}-\text{N}$), 135.76 ($ipso$ -C), 137.19 ($\text{S}-\text{C}=\text{CH}$), 139.25 ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$), 145.81 (C–2), 149.28 ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$), 150.66 (C–5), 162.13, 163.74, 163.79, 163.96 (4C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 778 (1) $[\text{M}]^+$, 719 (12) $[\text{M}^+-\text{COOMe}]$, 252 (93), 170 (100), 138 (14), 83 (38), 55 (47), 41 (19). Найдено, %: C 66.35; H 7.44; N 3.61; S 4.11. $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_1$. Вычислено, %: C 66.32; H 7.45; N 3.60; S 4.11.

Диметил-2-[(Z)-1-(метокси)-2-фурилвинил]-5-{циклогексил-(3-циклогексилимино-1,2-диметоксикарбонил)-2-ен-1-ил}фуран-3,4-дикарбоксилат (5с). Получен по общей методике, время реакции 21 ч. Выход 380 мг (53%), желтое масло. ИК спектр (пленка), ν , см^{-1} : 733, 886, 1060, 1236, 1450, 1609, 1734, 2854, 2931. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.19–1.65 м (16H, циклогексил.), 2.02 и 2.27 два м (4H, NCHCH_2 кетенимин), 2.94 м (1H, N–CH от циклогексил.), 3.67 с (3H, OMe), 3.72 с (3H, OMe), 3.74 с (3H, OMe), 3.77 с (3H, OMe), 3.86 с (3H, OMe), 4.38 м (1H, $=\text{N}-\text{CH}$ от циклогексил.), 6.32 д.д (1H, H–4, J 1.8, 3.6 Гц), 6.47 д (1H, H–3, J 3.6 Гц), 6.68 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 6.69 (1H, $\text{COOMe}-\text{CH}-\text{N}$), 7.41 д (1H, H–5, J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.56, 24.57, 25.94, 26.01, 26.09, 26.17, 30.39, 30.86 (8 CH_2 от циклогексил.), 34.16, 34.19 (2 CH_2 от циклогексил.), 52.00, 52.18, 52.66, 52.95 (4OMe), 57.17, 59.51 (2CH–N от циклогексил.), 59.52 (OMe), 105.83 ($\text{O}-\text{C}=\text{CH}$), 111.40 (C–3'), 112.20 (C–4'), 115.63 (C–3), 116.28 (C–4), 130.58 ($-\text{CH}-\text{N}$), 139.32 ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$), 142.31 (C–5'), 143.50 ($\text{CH}=\text{COMe}$), 145.02 (C–2'), 145.56 (C–2), 149.71 ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$), 150.39 (C–5), 161.71, 163.73, 163.92, 163.99 (4C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 654 (<1) $[\text{M}]^+$, 595 (10) $[\text{M}^+-\text{COOMe}]$, 403 (4), 252 (54), 170 (100), 138 (17), 83 (44), 55 (59), 41 (23). Найдено, %: C 62.41; H 6.38; N 4.21. $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{11}$. Вычислено, %: C 62.38; H 6.42; N 4.28.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен простой одnoreакторный способ получения тетразамещенных фуранов на основе реакций 2-алкокси- и 2-алкилтиозамещенных альдегидов с циклогексилизоцианидом и диметилацетилендикарбоксилатом. Кроме того, показано, что новые молекулярные гибриды, объединяющие фурановый цикл, кетениминный и алкокси/тиовиниловый фрагменты, можно получать с хорошими выходами.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Федосеева Виктория Германовна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5293-5316>

Верочкина Екатерина Александровна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4907-5612>

Ларина Людмила Ивановна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7388-712x>

Вчисло Надежда Викторовна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1921-0257>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Craig R.A., Stoltz B.M. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7878–7909. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00083
2. Boto A., Ivarez L. *Heterocycles in Natural Products Synthesis* Eds. K.C. Majumdar, S.K. Chattopadhyay, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 97–152.
3. Weyerstahl P., Schenk A., Marschall H. *Liebigs Ann.* **1995**, *1995*, 1849–1853. doi 10.1002/jlac.1995199510259
4. Xu L., Sinclair A.J., Faiza M., Li D., Han X., Yin H., Wang Y. *Prog. Lipid Res.* **2017**, *68*, 119–137. doi 10.1016/j.plipres.2017.10.002
5. Zhang J., Tang X., Li J., Li P., de Voogd N.J., Ni X., Jin X., Yao X., Li P., Li G. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 600–606. doi 10.1021/np300771p
6. Reddy C.R., Mohammed C.Z. *ACS Omega* **2018**, *3*, 15628–15634. doi 10.1021/acsomega.8b02328
7. Lukevits É., Demicheva L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, *29*, 243–267. doi 10.1007/BF00531499
8. Subba Reddy B.V., Somashekar B., Reddy A.M., Yadav J.S., Sridhar B. *Synthesis* **2010**, *12*, 2069–2074. doi 10.1055/s-0029-1218762
9. Abib M., Ghanbarlou M., Soheilizad M., Bahadorikhali S., Larijani B., Mahdavi M., *Tetrahedron Lett.* **2021**, *68*, 152904. doi 10.1016/j.tetlet.2021.152904
10. Sun M., Yu Y.-L., Zhao L., Ding M.-W. *Tetrahedron* **2021**, *80*, 131868. doi 10.1016/j.tet.2020.131868
11. Shah T.A., Ahmad Z., Rath N.P., Muneer M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2638–2641. doi 10.1016/j.tetlet.2016.05.007
12. Huynh T.N.T., Retailleau P., Denhez C., Nguyen K.P.P., Guillaume D. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5098–5101. doi 10.1039/C4OB01037J
13. Vchislo N.V., Verochkina E.A. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2022**, *19*, 173–179. doi 10.2174/1570193X18666210422121054
14. Vchislo N.V., Fedoseeva V.G., Verochkina E.A., Larina L.I. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2022**, *42*, 7407–7413. doi 10.1080/10406638.2021.2002375
15. Fedoseeva V.G., Verochkina E.A., Larina L.I., Kondrashov E.V., Rozentsveig I.B., Vchislo N.V. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 856–858. doi 10.1016/j.mencom.2021.11.029
16. Bayat M., Gheidari D., Mehrdad M. *Arab. J. Chem.* **2022**, *15*, 104098. doi 10.1016/j.arabjc.2022.104098
17. Rostamnia S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 97044–97065. doi 10.1039/C5RA20455K
18. Keiko N.A., Stepanova L.G., Verochkina E.A., Larina L.I. *ARKIVOC*, **2010**, *ii*, 49–60. doi 10.3998/ark.5550190.0011.204

Synthesis of Polysubstituted Furans from α -Substituted 2-Enals

V. G. Fedoseeva, E. A. Verochkina, L. I. Larina, and N. V. Vchislo*

Favorskii Irkutsk institute of chemistry SB RAS ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia
*e-mail: vchislo@irioch.irk.ru

Received May 2, 2024; revised May 22, 2024; accepted May 24, 2024

The three-component reaction of cyclohexyl isocyanide, dimethyl acetylenedicarboxylate and (Z)-3-phenyl-2-alkylthio- or (Z)-3-furyl-2-methoxy-2-propenals leads to the preparation of polysubstituted furans in good yields.

Keywords: polysubstituted furanes, ketenimines, α,β -unsaturated aldehydes, multicomponent reaction