



ТРУШКОВ ИГОРЬ ВИКТОРОВИЧ

ФУРАНЫ В СИНТЕЗЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Москва

2015

Работа выполнена на химическом факультете ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Научный консультант: доктор химических наук, профессор
Бутин Александр Валерианович
профессор ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Малеев Виктор Иванович
заведующий Лабораторией асимметрического катализа
ФГБУН «Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова Российской Академии Наук»

доктор химических наук, профессор
Сосновских Вячеслав Яковлевич
заведующий кафедрой органической химии ФГАОУ
ВПО «Уральский федеральный университет имени
первого Президента России Б. Н. Ельцина»

доктор химических наук, доцент
Терентьев Александр Олегович
заведующий Лабораторией исследования
гомолитических реакций ФГБУН «Институт
органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской
Академии Наук»

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится 16 октября 2015 г. в 11⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д 501.001.97 по химическим наукам при ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» по адресу: 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3, Химический факультет, аудитория 446.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Фундаментальной библиотеке МГУ имени М.В. Ломоносова (г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27), на сайте химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (<http://www.chem.msu.ru>) и на сайте ВАК (<http://vak.ed.gov.ru>).

Автореферат разослан « _____ » _____ 2015 г.

Учёный секретарь

Диссертационного совета Д 501.001.97,
кандидат химических наук



Синикова Н. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В последнее время основные направления развития органической химии определяются двумя глобальными тенденциями. Первая связана с ограниченностью ископаемого сырья, вследствие чего всё большее внимание уделяется использованию биомассы (отходов сельского хозяйства, деревоперерабатывающей и целлюлозно-бумажной промышленности) как возобновляемого источника не только топлива, но и разнообразных органических соединений. На основе анализа как химических, так и экономических факторов были выделены так называемые «молекулярные платформы» – наиболее важные продукты прямой переработки биомассы, которые могут служить исходными для получения широкого круга других соединений. Вторая глобальная тенденция определяется требованиями «зелёной химии», согласно которым наибольшее практическое значение имеют процессы, протекающие с образованием минимального количества побочных продуктов, а также с минимальным расходом растворителей, реагентов и т.д. Наиболее ёмко эти требования выражаются понятиями «экономия атомов» и «экономия стадий», что достигается в первую очередь использованием различных домино-реакций, в которых за одну синтетическую стадию происходит значительное усложнение структуры органических соединений в результате образования нескольких новых связей, причём реакции протекают с высокой хемо-, регио- и диастереоселективностью.

Данная работа прямо связана с обеими глобальными тенденциями. Среди «молекулярных платформ» имеются три производных фурана – фурфурол, 5-(гидроксиметил)фурфурол и фуран-2,5-дикарбоновая кислота. Их ценность обычно рассматривается в связи с получением биотоплива и синтезом других производных фурана, от лекарственных средств до материалов для электроники. В то же время высокая реакционная способность производных фурана по отношению как к электрофильным, так и к нуклеофильным агентам позволяет вводить их в различные домино-реакции, удовлетворяющие требованиям экономии атомов и стадий, в том числе для получения других типов гетероциклических соединений. Разработка реакций превращения фуранов, получаемых из фурфурола и 5-(гидроксиметил)фурфурола, в различные азаетероциклы, позволит значительно расширить сферу применения фурановых молекулярных платформ и, таким образом, внести вклад в уменьшение зависимости химической науки и промышленности от ископаемого сырья.

Цель работы состояла в разработке и совершенствовании методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений с известной или предполагаемой физиологической активностью, включая алкалоиды и их синтетические производные, на основе кислотно-катализируемых реакций рециклизации фуранов (домино-реакций, включающих раскрытие фуранового цикла и образование азаетероцикла).

Для выполнения поставленной цели в рамках работы предполагалось решение следующих задач:

- 1) Поиск и разработка новых реакций рециклизации фуранов с использованием способности фуранового цикла реагировать в условиях кислотного катализа как с электрофилами, так и с нуклеофилами.
- 2) Изучение влияния структуры исходных соединений, кислоты, используемой в качестве катализатора, условий проведения реакции на направление и эффективность реакций рециклизации фуранов.
- 3) Разработка на основе открытых реакций рециклизации фуранов, изучения их механизмов и факторов, влияющих на эффективность процесса, новых подходов к природным физиологически активным соединениям, их синтетическим производным и аналогам.

Научная новизна и практическая значимость работы. В соответствии с поставленной целью в ходе исследования были получены следующие результаты:

- разработан новый метод синтеза производных индола в результате взаимодействия 2-(2-аминофенил)фуранов с ароматическими альдегидами в условиях реакции Пикте-Шпенглера; на основе этого метода предложен и реализован новый эффективный подход к индоло[3,2-*c*]хинолинам, проявляющим цитотоксическую активность, противомаларийному алкалоиду изокриптолепину, а также к его ранее неизвестным производным, трудно доступным иными методами;
- найдена необычная реакция де(ацилалкенилирования) при взаимодействии 2-арил-3-(2-ацилвинил)индолов с гидрохлоридом фенилгидразина;
- разработан новый метод синтеза полизамещенных хинолинов на основе превращения 2-(2-аминобензил)фуранов в соответствующие амиды и их рециклизации в условиях реакции Бишлера-Напиральского;
- показано, что восстановительная рециклизация (2-нитрофенил)дифурилметанов в 2-(2-ацилвинил)-3-фурилиндола протекает через образование нитрозопроизводного и катализируемую кислотой электрофильную атаку нитрозогруппы на α -атом фуранового цикла; оптимизированы условия проведения этой реакции;
- показано, что направление кислотно-катализируемой рециклизации (2-аминофенил)дифурилметанов зависит от природы заместителя на атоме азота и условий проведения реакции, продуктами которой могут быть 2-(3-оксоалкил)-3-фурил-индола, трикетониндола или фуро[2,3:3,4]циклогепта[1,2-*b*]индола; определены условия образования каждого типа продуктов;
- разработан метод синтеза 3,4-дигидро-10*H*-пиридазино[1,6-*b*]изохинолин-10-онов на основе рециклизации производных 2-(дифурилметил)бензойных кислот;
- предложены простые методы превращения 5-алкилфурфуриламинов в 5-алкил-2-(аминометил)пиррола и пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепины;

- разработан метод синтеза пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов и гетарен-аннелированных аналогов на основе реакций рециклизации *N*-фурфурилантраниламидов и *N*-фурфурил-2-нитробензамидов;
- разработан метод синтеза тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазинов взаимодействием фурфуриламинов с *N*-защищёнными производными α -аминокислот и последующей кислотнo-катализируемой рециклизацией полученных амидов;
- разработан метод превращения 2-(2-аминофенил)фуранов в 2-(2-оксоалкил)индолы, основанный на необычном типе реакционной способности производных фурана как синтетических эквивалентов 1,3-дикетонoв.

Большинство синтезированных соединений представляют значительный интерес с точки зрения их физиологических свойств.

Апробация работы и публикации. Основные результаты работы были представлены на следующих международных и всероссийских конференциях: 23rd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Антверпен, Бельгия, 2008), 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry (Блед, Словения, 2009), Всероссийская конференция по органической химии, посвященная 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (2009, Москва), XXIVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Вена, Австрия, 2010), Всероссийская конференция «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012), XXVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Рединг, Великобритания, 2012), XVth International Conference “Heterocycles in Bio-organic Chemistry” (Рига, Латвия, 2013), Третья Международная конференция «*Новые направления в химии гетероциклических соединений*» (Пятигорск, 2013). Результаты, полученные в работе, изложены в 38 публикациях, из которых 17 статей в зарубежных журналах, индексируемых в Web of Science, глава в монографии, 4 сообщения в сборнике, 3 патента РФ и 13 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях.

Личный вклад автора в работы, выполненные в соавторстве и включённые в диссертацию, состоит в выборе и постановке проблемы, теоретическом обосновании способов решения поставленных задач, определении характера необходимых экспериментов, проведении квантово-химических расчетов, анализе полученных экспериментальных и расчётных данных, обработке и систематизации результатов. Все статьи, включённые в список публикаций автора по теме диссертации, подготовлены автором лично или при его непосредственном участии.

Структура и объём работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (436 наименований). Работа изложена на 382 страницах, содержит 16 рисунков, 262 схемы и 32 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

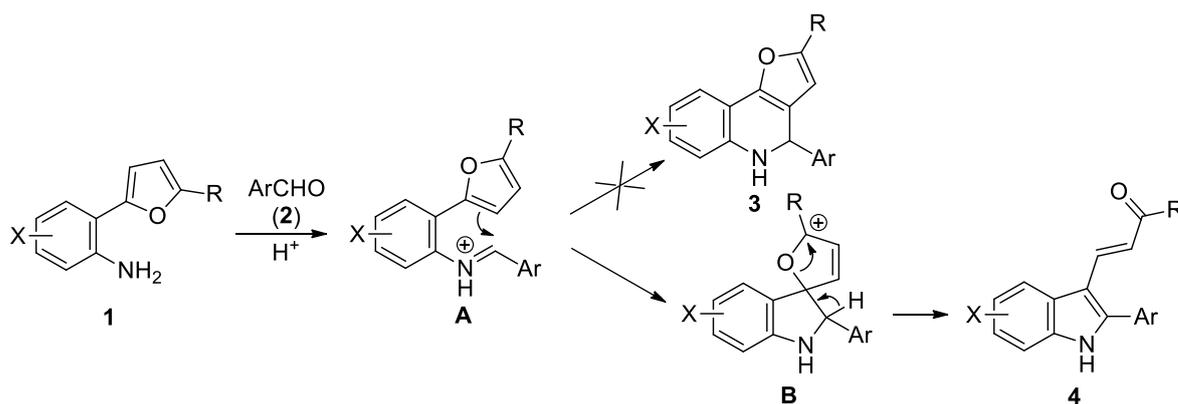
1. Синтез азгетероциклов с помощью домино-реакций, включающих раскрытие фуранового цикла под действием электрофильных агентов

Из всех пятичленных ароматических гетероциклов фураны проявляют наиболее высокую региоселективность при действии электрофильных реагентов, давая практически исключительно продукты атаки по α -положению, причём это направление является преобладающим даже в том случае, когда α -положение уже содержит заместитель. Мы использовали эту особенность поведения фуранов для разработки новых методов синтеза азгетероциклов на основе рециклизаций фуранов, инициируемых атакой электрофила по замещенному α -положению (*inco*-атака).

1.1. Получение 2-арил- и 2-гетероарил-3-(2-ацилвинил)индолов реакцией 2-(2-аминофенил)фуранов с ароматическими альдегидами

Мы изучили взаимодействие 2-(2-аминофенил)фуранов **1** с ароматическими альдегидами **2** в условиях реакции Пикте-Шпенглера. «Классическое» направление этой реакции должно приводить к образованию иминиевого катиона **A**, который далее атакует по β -положению фуранового цикла с образованием фуро[3,2-*c*]хинолинов **3**. Однако склонность фуранов к электрофильной атаке по α -положению позволяла ожидать протекание домино-реакции, включающей в себя генерацию катиона **A**, его атаку по α -положению фурана с образованием катиона **B**, раскрытие фуранового цикла и ароматизацию индольного фрагмента с образованием 2-арил-3-(2-ацилвинил)индолов **4** (Схема 1).

Схема 1



В результате оптимизации условий проведения реакции было найдено, что при 30–35 °С взаимодействие бензальдегида с 2-(2-аминофенил)-5-метилфураном (**1a**) в присутствии безводной *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) в бензоле (18 ч) или соляной кислоты в уксусной кислоте (1.5 ч) хемоселективно приводит к образованию 4-(2-фенил-3-индолил)бут-3-ен-2-она (**4a**, 79% и 78%, соответственно).

Структура продукта была однозначно доказана методом РСА (Рис. 1).

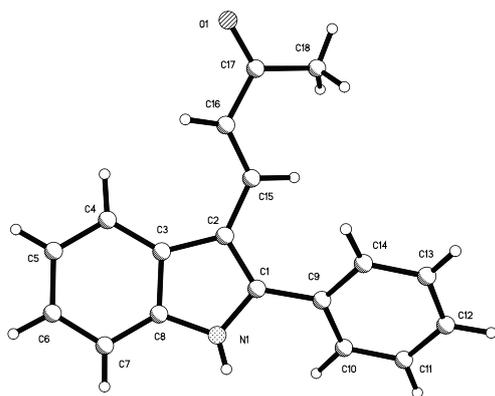
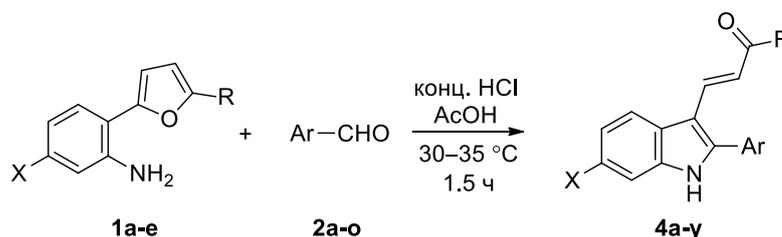


Рис. 1. Структура соединения **4a**.

Поскольку при использовании последней системы время, необходимое для полной конверсии субстрата, заметно меньше, далее мы использовали именно её. Для определения сферы применимости открытой реакции мы изучили взаимодействие серии замещённых бензальдегидов с различными 2-(2-аминофенил)фуранами и показали, что индолы **4** образуются с высокими выходами независимо от природы заместителя в бензольном цикле (Таблица 1).

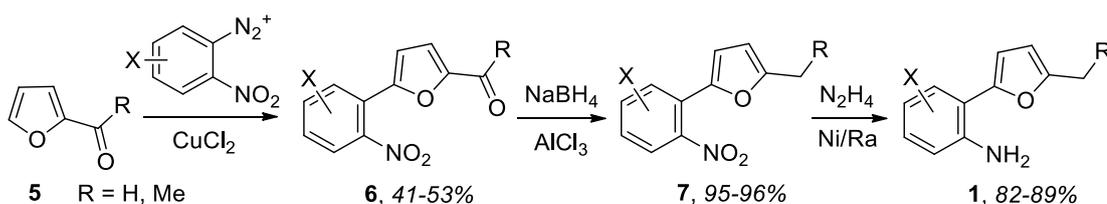
Таблица 1. Синтез 2-арил-3-(2-ацилвинил)индолов **4** из 2-(2-фурил)анилинов **1** и ароматических альдегидов **2**



1	X	R	2	Ar	4	Выход, %
a	H	Me	a	Ph	a	78
a	H	Me	b	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	b	72
a	H	Me	c	4-FC ₆ H ₄	c	70
a	H	Me	d	4-O ₂ NC ₆ H ₄	d	79
a	H	Me	e	3-O ₂ NC ₆ H ₄	e	62
a	H	Me	f	2-O ₂ NC ₆ H ₄	f	58
a	H	Me	g	2-O ₂ N-4-MeOC ₆ H ₃	g	56
a	H	Me	h	2-O ₂ N-4,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	h	59
b	H	Et	i	2-HO-5-ClC ₆ H ₃	i	70
b	H	Et	j	4-EtOC ₆ H ₄	j	66
c	Me	Me	b	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	k	77
c	Me	Me	k	4-BrC ₆ H ₄	l	74
c	Me	Me	c	4-FC ₆ H ₄	m	60
c	Me	Me	f	2-O ₂ NC ₆ H ₄	n	65
c	Me	Me	h	2-O ₂ N-4,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	o	57
c	Me	Me	l	2-O ₂ N-4,5-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	p	56
c	Me	Me	m	2-O ₂ N-5-ClC ₆ H ₃	q	54
c	Me	Me	n	2-O ₂ N-5-BrC ₆ H ₃	r	55
d	Cl	Me	b	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	s	76
d	Cl	Me	d	4-O ₂ NC ₆ H ₄	t	74
d	Cl	Me	e	3-O ₂ NC ₆ H ₄	u	72
d	Cl	Me	f	2-O ₂ NC ₆ H ₄	v	67
d	Cl	Me	h	2-O ₂ N-4,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	w	58
d	Cl	Me	l	2-O ₂ N-4,5-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	x	59
e	MeO	Me	o	2-MeO-1-нафтил	y	79

Более низкий выход индолов в случае 2-нитробензальдегидов (**2f-h, l-n**) обусловлен, видимо, комбинацией нежелательных электронных и стерических требований *орто*-нитрогруппы, поскольку как 2-метоксиафталин-1-карбальдегид (**2o**), так и 4-нитробензальдегид (**2d**) образуют в этих условиях соответствующие индолы с выходами 74–79%. Варьирование заместителей в 2-(2-аминофенил)фуране **1** также не оказывает существенного влияния на эффективность данной реакции. Исходные фураны **1a-e** были получены из фурфурола (**5a**) или 2-ацетилфурана (**5b**), используя последовательность реакций, приведенную на схеме 2.

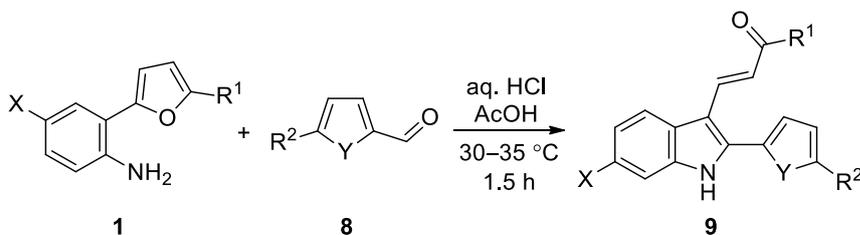
Схема 2



Нужно отметить, что данный метод, в отличие от многих других, позволяет селективно получать индолы с заместителями при атоме С(6).

Аналогично в реакцию вступают гетероароматические альдегиды **8**; при этом с хорошими выходами были получены соответствующие 2-(гетарил)индолы **9** (Таблица 2). Однако более основные 3- и 4-пиридинкарбальдегиды, а также 2-хлорхинолин-3-карбальдегид при взаимодействии с 2-(2-аминофенил)фуранами **1** в данных условиях индолы не образуют.

Таблица 2. Синтез 2-гетарил-3-(2-ацилвинил)индолов **9** из 2-(2-фурил)анилинов **1** и гетероароматических альдегидов **8**



1	X	R ¹	8	Y	R ²	9	Выход, %
A	H	Me	a	O	4-FC ₆ H ₄	a	74
A	H	Me	b	O	4-O ₂ NC ₆ H ₄	b	69
A	H	Me	c	O	2-O ₂ N-4-MeC ₆ H ₃	c	65
A	H	Me	d	O	2,4,6-Cl ₃ C ₆ H ₂	d	75
D	Cl	Me	e	O	Me	e	80
D	Cl	Me	f	O	PhthNCH ₂ ^a	f	73
E	MeO	Me	g	O	Et	g	76
E	MeO	Me	h	O	4-F ₃ CC ₆ H ₄	h	77
D	Cl	Me	i	S	H	i	75
B	H	Et	j	S	O ₂ N	j	43

^a PhthN – фталимидо

Реакция с уксусным альдегидом также оказалась неэффективной, что, видимо, вызвано обратимостью образования имина А. В результате конкурентные процессы иницируемого кислотой раскрытия фуранового цикла становятся преобладаю-

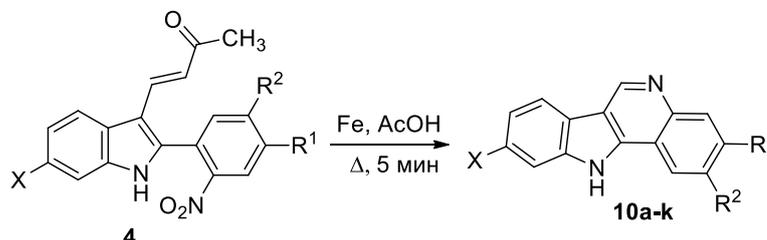
щими, что вызывает значительное осмоление реакционной смеси. Предложенный механизм (схема 1) был подтверждён выделением имина типа **A** при проведении реакции между фураном **1d** и бензальдегидом **2d** при комнатной температуре.

Полученные полифункциональные производные индола **4** и **9** можно легко модифицировать, в частности, благодаря наличию фрагмента α,β -ненасыщенного кетона, который способен вступать в различные реакции в качестве диенофила, диполярофила или акцептора Михаэля.

1.2. Синтез индоло[3,2-*c*]хинолинов восстановительной циклизацией 3-(2-ацетилвинил)-2-(2-нитрофенил)индолов

Согласно литературным данным, индоло[3,2-*c*]хинолины проявляют противомалярийную и цитотоксическую активность. С целью их получения мы изучили внутримолекулярную реакцию Михаэля индолов **4**, содержащих ароматический заместитель с нуклеофильной аминогруппой в *орто*-положении. Для этого мы использовали синтезированные индолы **4f–h,n–r,v–x**. Модельный индол **4f** при нагревании с железом в AcOH с хорошим выходом превращался в целевой индоло[3,2-*c*]хинолин **10a**. Найденная реакция носит общий характер, она эффективно протекает для 2-(2-нитрофенил)индолов **4**, содержащих как электронодонорные (алкильные или алкокси-группы), так и электроноакцепторные заместители (Таблица 3).

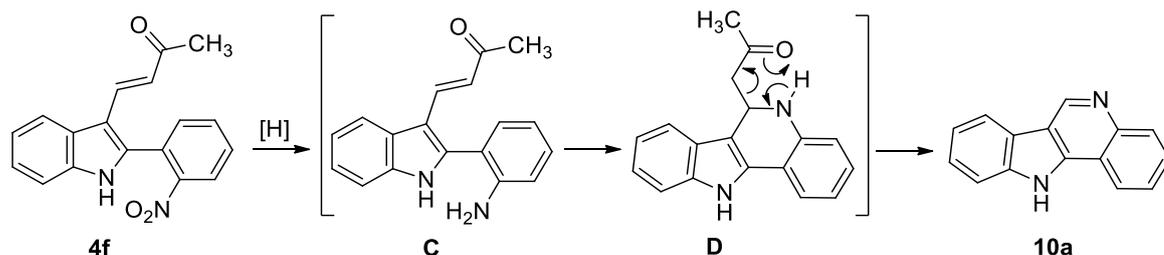
Таблица 3. Получение 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **10**



3	X	R ¹	R ²	10	Выход, %	3	X	R ¹	R ²	10	Выход, %
f	H	H	H	a	86	q	Me	H	Cl	g	79
g	H	MeO	H	b	74	r	Me	H	Br	h	76
h	H	MeO	MeO	c	79	v	Cl	H	H	i	75
n	Me	H	H	d	73	w	Cl	MeO	MeO	j	77
o	Me	MeO	MeO	e	78	x	Cl	OCH ₂ O		k	72
p	Me	OCH ₂ O		f	70						

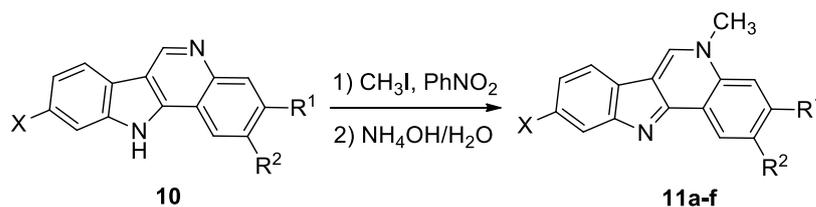
Превращение протекает как домино-реакция, включающая в себя восстановление нитрогруппы с образованием анилина **C**, внутримолекулярное присоединение анилина по β -положению ненасыщенного кетона с последующей ароматизацией образовавшегося интермедиата **D** в результате элиминирования молекулы ацетона (Схема 3).

Схема 3



1.3. Синтез алкалоида изокриптолепина и его производных

Фрагмент индоло[3,2-*c*]хинолина содержится в алкалоиде изокриптолепине, проявляющем противомаларийную активность на субмикромольном уровне. Ряд замещенных изокриптолепинов даже более активен ($EC_{50} \approx 50\text{--}60$ нМ), что делает актуальным синтез новых производных изокриптолепина и исследование их противомаларийной активности. Поэтому мы изучили несколько методик алкилирования 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов на модельном соединении **10a** и нашли, что лучший выход изокриптолепина (**11a**) достигается при нагревании **10a** с метилиодидом в нитробензоле. Используя этот метод, мы синтезировали также производные изокриптолепина **11b–f**, четыре из которых (**11b,d–f**) не были известны (Таблица 4).

Таблица 4. Синтез изокриптолепина (**11a**) и его производных **11b–f**

10	X	R ¹	R ²	11	Выход, %	10	X	R ¹	R ²	11	Выход, %
A	H	H	H	a	86	e	Me	MeO	MeO	d	82
B	H	MeO	MeO	b	75	h	Me	H	Br	e	77
D	Me	H	H	c	85	j	Cl	MeO	MeO	f	74

Таким образом, на основе восстановительной циклизации 3-(2-ацилвинил)-2-(2-нитрофенил)индолов мы разработали метод синтеза 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **10** и 5-метил-5*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **11**, известных как противомаларийные и цитотоксические агенты, в том числе осуществили полный синтез алкалоида изокриптолепина.

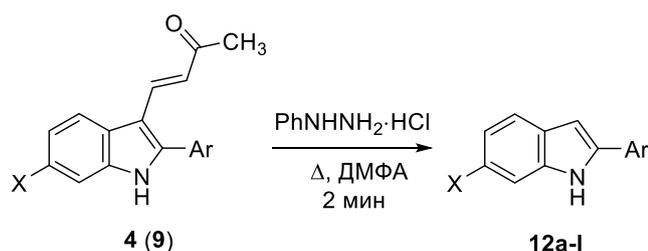
1.4. Реакция деацилвинилирования

2-(гетеро)арил-3-(2-ацилвинил)индолов **4** и **9**

Хотя 2,3-ди(гетеро)арилиндолов изучены недостаточно хорошо, известно, что некоторые из них проявляют противоопухолевую, лейшманицидную и другие виды биоактивности. С целью получения 2-(гет)арил-3-(пиразол-5-ил)индолов мы изучили реакцию индолов **4** и **9** с гидрохлоридами арилгидразинов. При нагревании мо-

дельного индола **4s** с PhNHNH₂·HCl образуется ярко-красный осадок, плохо растворимый в большинстве органических растворителей, причём если растворение наблюдалось, оно во всех случаях сопровождалось обесцвечиванием, а из полученного раствора выделяли исключительно 6-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)индол (**12a**). Мы показали также, что реакция **4s** с PhNHNH₂·HCl в ДМФА прямо ведёт к образованию **12a** при кипячении в течение всего 2 минут. В реакцию вступает широкий круг 3-(2-ацетилвинил)индолов **4** и **9** (Таблица 5). Во всех случаях мы с хорошими выходами получили индолы **12**.

Таблица 5. Деалкенилирование 3-(2-ацетилвинил)-2-(гетеро)арилиндолов **4** и **9**



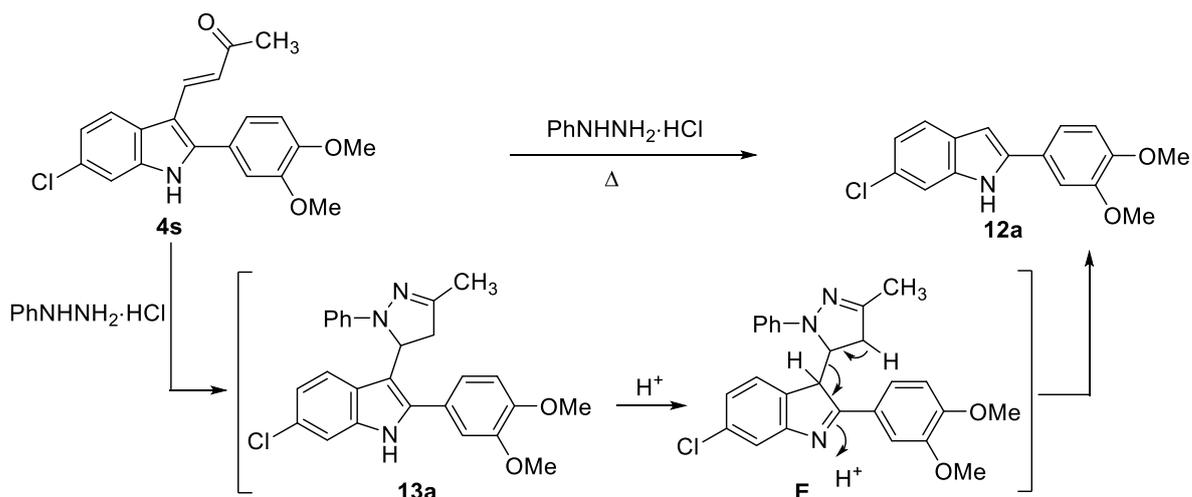
4 (9)	X	Ar	12	Выход, %
4s	Cl	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	a	80
4a	H	Ph	b	76
4c	Me	4-FC ₆ H ₄	c	71
4l	Me	4-BrC ₆ H ₄	d	73
4t	Cl	4-O ₂ NC ₆ H ₄	e	83
4u	Cl	4-O ₂ NC ₆ H ₄	f	62
9b	H	5-(4-O ₂ NC ₆ H ₄)-2-Fu ^a	g	59
9e	Cl	5-Me-2-Fu	h	71
9f	Cl	5-(PhthNCH ₂)-2-Fu ^b	i	65
9g	MeO	5-Et-2-Fu	j	70
9h	MeO	5-(4-F ₃ CC ₆ H ₄)-2-Fu	k	71
9i	Cl	2-Th ^c	l	71

^a Fu – фурил; ^b PhthN – фталимидо; ^c Th – тиенил

Реакция протекает через образование пиразолина **13**, протонированная форма которого отщепляет молекулу пиразола (Схема 4). Промежуточное образование пиразолина доказано его выделением, хотя и с невысоким выходом (25–30%), в реакции **4s** с фенилгидразином в смеси EtOH/диоксан.

Таким образом, в условиях, обычно используемых для получения пиразолинов из α,β-ненасыщенных кетонов и гидразинов, соединения **4** и **9** дают продукты необычной домино-реакции деалкенилирования с образованием 3-незамещенных 2-(гетеро)арилиндолов **12**.

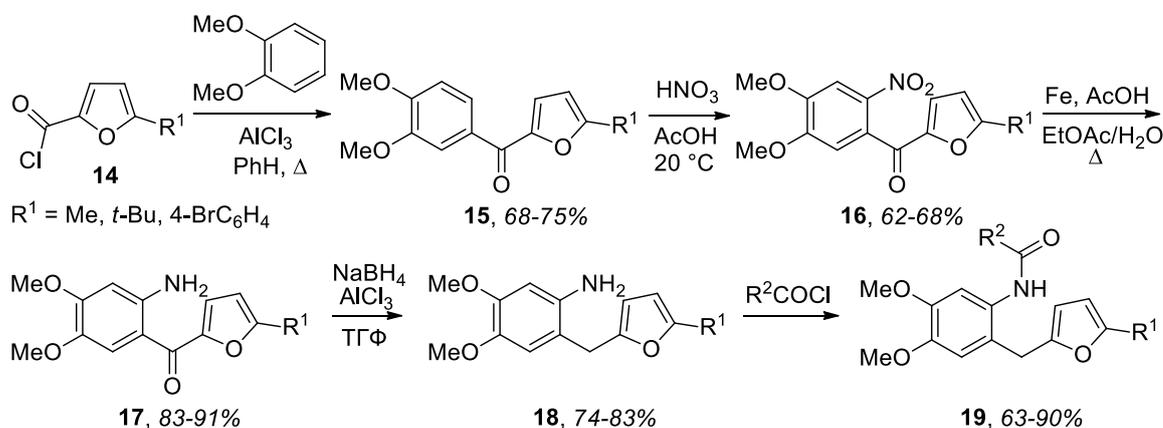
Схема 4



1.5. Синтез хинолинов рециклизацией 2-[2-(ациламино)бензил]фуранов в условиях реакции Бишлера-Напиральского

Развивая идею синтеза азагетероциклов через внутримолекулярную атаку азотсодержащего электрофила по α -атому фуранового цикла, мы изучили рециклизацию 2-[2-(ациламино)бензил]фуранов в условиях реакции Бишлера-Напиральского. Для этого мы синтезировали серию 2-(2-(ациламино-4,5-диметоксибензил)фуранов **19**, используя последовательность стадий, приведённую на схеме 5.

Схема 5

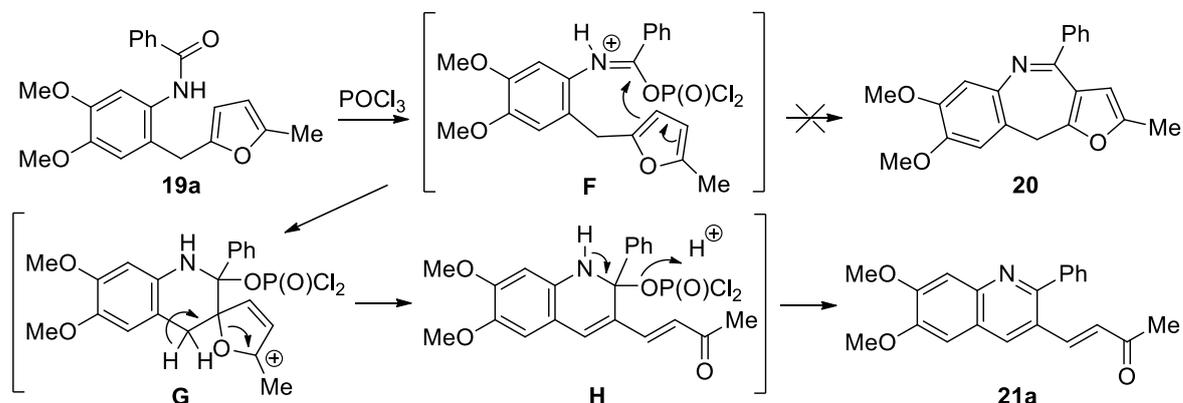


Используя в качестве модельного субстрата бензилфуран **19a**, мы изучили его превращения под действием POCl_3 . Возможно два направления атаки образующегося катиона **F**: атака по *орто*-положению фурана, с образованием к фуробензазепину **20**, и атака по *инсо*-положению, приводящая к катиону **G**, который превращается в хинолин **21a** в результате раскрытия фуранового цикла и ароматизации интермедиата **H** (Схема 6).

При кипячении реакционной смеси в бензоле реализуется именно последний процесс, который не только является предпочтительным в условиях кинетического

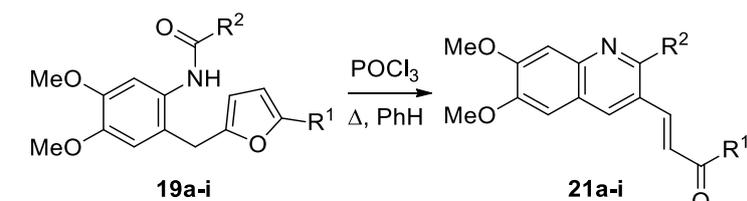
контроля, но и приводит к термодинамически более стабильному хинолину **21**. Структура продукта **21a** была доказана методом РСА (Рис. 2).

Схема 6



Для определения сферы применимости данной домино-реакции мы изучили поведение серии 2-(2-ациламинобензил)фуранов **19** в условиях реакции Бишлера-Напиральского и нашли, что электронные требования заместителей в ацильной группе не оказывают значительного влияния на выход хинолинов **21** (Таблица 6).

Таблица 6. Синтез хинолинов **21** в условиях реакции Бишлера-Напиральского.



19	R ¹	R ²	21	Выход, %
a	Me	Ph	a	61
b	Me	Me	b	34
c	Me	2-O ₂ NC ₆ H ₄	c	68
d	Me	2-тиенил	d	56
e	<i>t</i> -Bu	Ph	e	82
f	<i>t</i> -Bu	Vn	f	42
g	<i>t</i> -Bu	ClCH ₂	g	45
h	4-BrC ₆ H ₄	Ph	h	75
i	4-BrC ₆ H ₄	PhthNCH ₂ CH ₂ ^a	i	72

^a PhthN - фталимидо

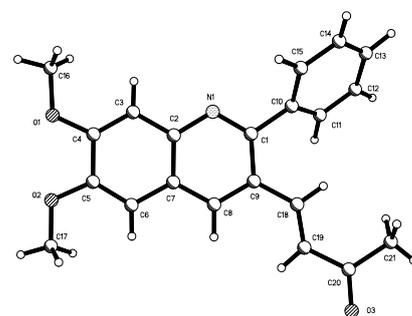
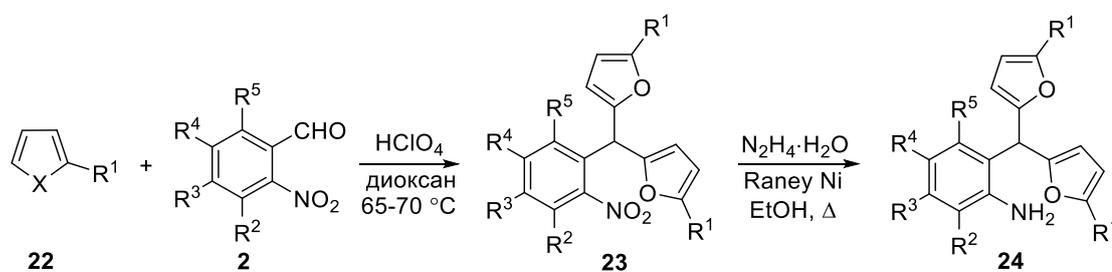


Рис. 2. Структура соединения **21a**.

В реакцию вступают также амиды алифатических кислот (**19b,f,g**), хотя выходы хинолинов для них существенно ниже (34–45%), что можно объяснить депротонированием алкильной группы в хинолине **21**, что приводит к осмолению смеси. Исключением является реакция 3-фталимидопропионамида (**19i**), в которой хинолин **21i** удалось выделить с выходом 72%. Замена метильного заместителя в фуране на *трет*-бутильный или на ароматический фрагмент приводит к увеличению выхода **21**, что можно объяснить частичным

депротонированием метильной группы в интермедиате **G** с образованием побочных продуктов. Подобное депротонирование невозможно в случае субстратов **19e–i**. Далее реакцией фуранов **22** с *o*-нитробензальдегидами **2f–h,l–n,p–s** в присутствии HClO_4 мы получили (2-нитрофенил)дифурилметаны **23**, которые превратили в (2-аминофенил)дифурилметаны **24** действием гидрата гидразина в присутствии никеля Ренея (Таблица 7).

Таблица 7. Синтез арилдифурилметанов **23** и **24**



22	X	R ¹	2	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	23	Выход, %	24	Выход, %
a	O	Me	f	H	H	H	H	a	87	a	88
b	O	<i>t</i> -Bu	f	H	H	H	H	b	92	b	86
b	O	<i>t</i> -Bu	h	H	MeO	MeO	H	c	94	c	83
b	O	<i>t</i> -Bu	l	H	OCH ₂ O		H	d	90	d	89
b	O	<i>t</i> -Bu	p	H	OCH ₂ CH ₂ O		H	e	88	e	81
b	O	<i>t</i> -Bu	g	H	H	MeO	H	f	81		
b	O	<i>t</i> -Bu	n	H	H	Br	H	g	73		
b	O	<i>t</i> -Bu	m	H	H	Cl	H	h	76		
b	O	<i>t</i> -Bu	q	H	Br	H	H	i	71		
b	O	<i>t</i> -Bu	r	H	CO ₂ Me	H	H	j	72		
b	O	<i>t</i> -Bu	s	MeO	H	Me	MeO	k	87		
a	O	Me	s	MeO	H	Me	MeO	l	70		
c	O	Et	s	MeO	H	Me	MeO	m	76		
c	O	Et	f	H	H	H	H	n	72		
d	S	Me	f	H	H	H	H	o	78		
e	S	<i>t</i> -Bu	f	H	H	H	H	p	88		

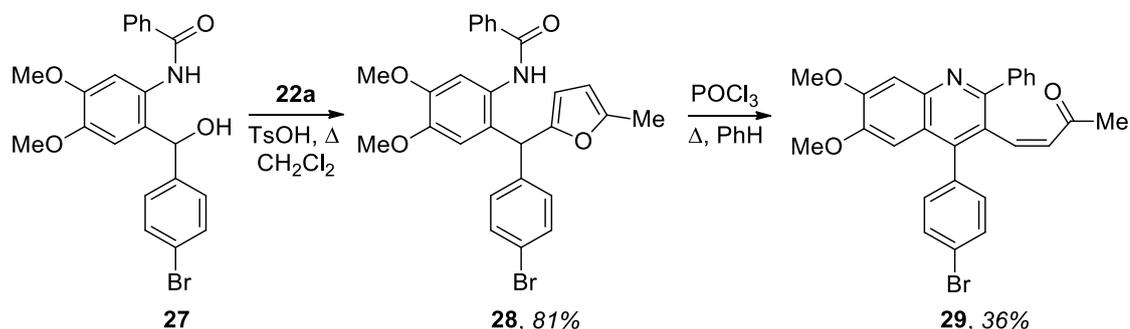
Синтезированные анилины ацилировали. При обработке полученных бензамидов **25** POCl_3 были получены соответствующие 4-фурилхинолины **26** (Таблица 8). Мы нашли, что амиды **25a–c** превращаются в хинолины **26** с удовлетворительными выходами, в то время как в случае **25d** выход хинолина составил только 25%. Это обусловлено, видимо, протеканием вторичного процесса внутримолекулярной циклизации **26d** в результате катализируемой кислотой Льюиса атаки карбонильной группы на второй фурановый цикл. Такие процессы наиболее эффективно протекают для электронообогащенных субстратов (**25e,f**) и в случае 5-метилфурильных производных (в данном случае **25g**), для которых вторичная циклизация имеет малые стерические требования.

Чтобы подтвердить данное предположение, мы получили бензгидрол **27** и превратили его в диарил(фурил)метан **28**, содержащий менее нуклеофильный 4-бромфенильный заместитель. Действительно, при взаимодействии **28** с POCl_3 в тех же условиях мы получили, хотя и с невысоким выходом, хинолин **29** (Схема 7). В отличие от хинолинов **21**, продукты рециклизации тиарилметанов **25** и **28** образуются в виде *Z*-изомеров. Мы полагаем, что это объясняется более высоким барьером для *цис/транс*-изомеризации в случае соединений **26** и **29**, поскольку ароматический заместитель в положении 4 хинолинового ядра создаёт стерические препятствия для вращения вокруг связи $\text{C}(sp^2)\text{--C}(sp^2)$.

Таблица 8. Синтез [2-(ароиламино)фенил]дифурилметанов **25** и их превращение в 4-фурилхинолины **26** в условиях реакции Бишлера-Напиральского

R ¹	R ²	Ar	25, 26	Выход 25 , %	Выход 26 , %
<i>t</i> -Bu	H	Ph	a	79	52
<i>t</i> -Bu	H	4-BrC ₆ H ₄	b	87	69
<i>t</i> -Bu	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄	c	84	54
<i>t</i> -Bu	H	4-MeOC ₆ H ₄	d	76	25
<i>t</i> -Bu	MeO	4-O ₂ NC ₆ H ₄	e	85	-
<i>t</i> -Bu	MeO	4-MeC ₆ H ₄	f	90	-
Me	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄	g	73	-

Схема 7



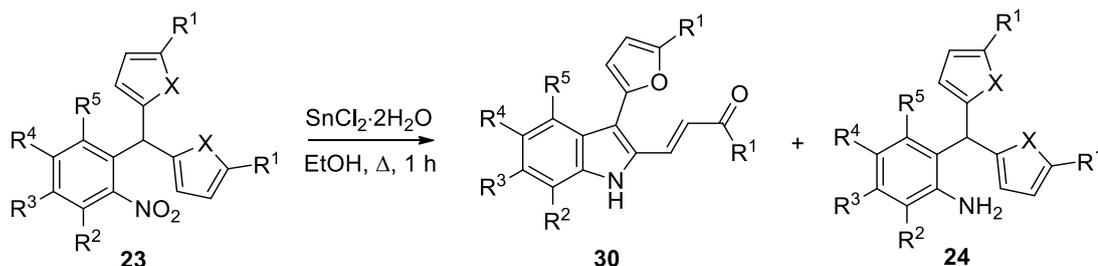
1.6. Синтез индолов восстановительной рециклизацией (2-нитрофенил)дифурилметанов

При восстановлении соединений **23a-c** действием SnCl_2 амин **24** образуется только из **23c**, причём с невысоким выходом. Напротив, при восстановлении **23a,b**

в качестве основных продуктов образуются индолы **30**. Для детального изучения этой реакции мы получили серию соединений **23f-p** методом, описанным выше.

Полученные триарилметаны **23** обрабатывали $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в этаноле при кипячении. Мы нашли, что из всех изученных (2-нитрофенил)дифурилметанов только **23c,f** дают соответствующие анилины. Анилины образуются также при восстановлении (2-нитрофенил)дитиенилметанов **23o,p**. Остальные субстраты превращаются в этих условиях в индолы **30** (Таблица 9).

Таблица 9. Взаимодействие триарилметанов **23** с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

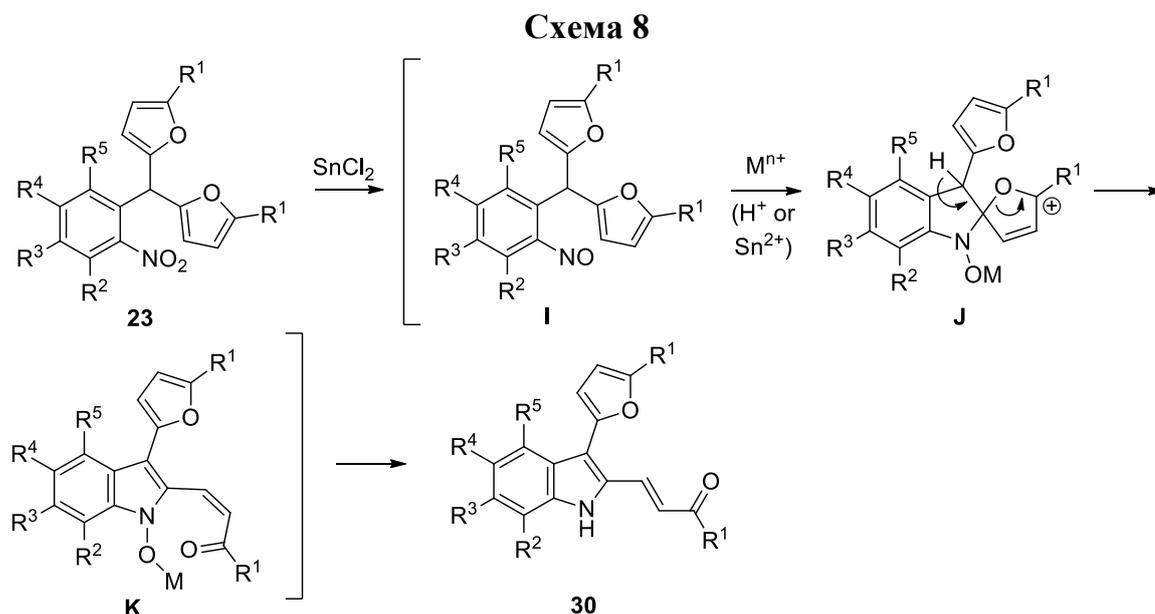


23	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %	
							30	24
a	O	Me	H	H	H	H	37	-
b	O	<i>t</i> -Bu	H	H	H	H	60	-
c	O	<i>t</i> -Bu	H	MeO	MeO	H	-	51
f	O	<i>t</i> -Bu	H	H	MeO	H	-	55
g	O	<i>t</i> -Bu	H	H	Br	H	65	-
h	O	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	73	-
i	O	<i>t</i> -Bu	H	Br	H	H	61	-
j	O	<i>t</i> -Bu	H	CO ₂ Me	H	H	62	-
k	O	<i>t</i> -Bu	MeO	H	Me	MeO	67	-
l	O	Me	MeO	H	Me	MeO	30	-
m	O	Et	MeO	H	Me	MeO	44	-
n	O	Et	H	H	H	H	40	-
o	S	Me	H	H	H	H	-	63
p	S	<i>t</i> -Bu	H	H	H	H	-	54

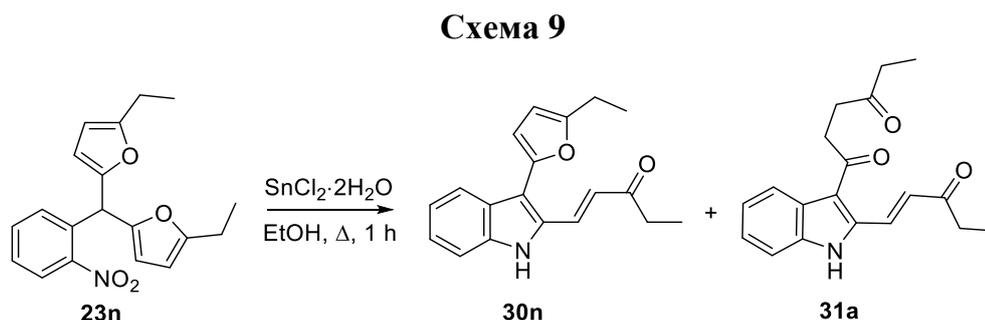
Полученные данные позволяют предположить, что образование индолов **30** протекает через восстановление нитрогруппы в нитрозогруппу или гидросиламин, активация которых кислотой Брэнстеда или Льюиса приводит к генерации нитрениевого катиона, атакующего как электрофил по α -положению фурана. Получающийся σ -комплекс подвергается раскрытию фуранового цикла и ароматизации с образованием индола аналогично тому, как это наблюдается в реакциях, обсуждённых выше. В пользу данного механизма говорят следующие факты: 1) электронодонорная метокси группа в *para*-положении к нитрогруппе подавляет образование индола, что, очевидно, обусловлено дезактивацией нитрениевого иона; напротив, электроноакцепторные группы в *para*-положении облегчают циклизацию, вследствие чего выходы индолов увеличиваются; 2) менее активные производные тиофе-

на не превращаются в индолы, а дают только продукты восстановления нитрогруппы в соответствующие амины.

Контрольные эксперименты показали, что [2-(гидроксиамино)фенил]дифурилметаны в использованных условиях не превращаются в индолы **30**, в то время как нитропроизводные действительно циклизуются с образованием индолов. Таким образом, для этой домино-реакции образования индолов **30** мы предлагаем механизм, представленный на схеме 8. Восстановление нитрогруппы даёт нитрозо-соединение **I**, активация которого протоном или хлоридом олова увеличивает электрофильность нитрозогруппы, атакующей по атому С(2) фурана с образованием катиона **J**. Дальнейшее раскрытие фуранового цикла приводит к *N*-гидроксииндолу **K**, который восстанавливается с образованием **30**.



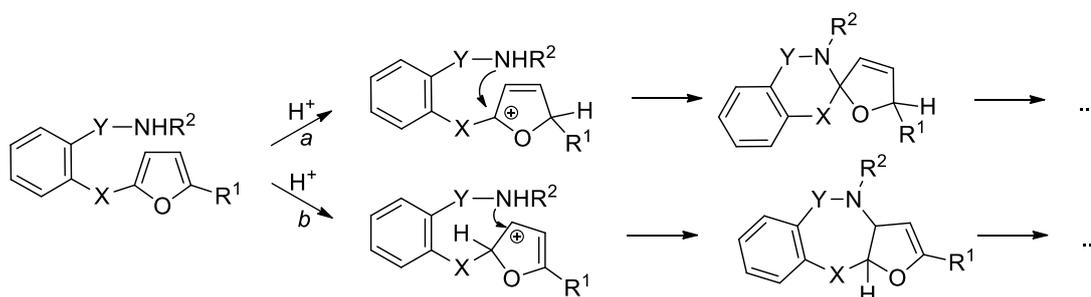
Нужно отметить, что, замена метильной или этильной группы на *трет*-бутильную приводит, как и в случае образования хинолинов **21**, к значительному увеличению выхода продукта вследствие невозможности депротонирования 5-алкильной группы на стадии образования катиона **J**. Кроме того, тщательное изучение реакционной смеси, полученной при восстановлении хлоридом олова(II) соединения **23n**, показало, что наряду с основным индолом **30n** с небольшим выходом образуется индол **31a** (Схема 9). Подобное раскрытие второго фуранового цикла отмечалось и в других реакциях (см. далее).



2. Синтез азагетероциклов кислотнo-катализируемыми рециклизациями фуранов под действием нуклеофильных агентов

Обсуждавшиеся выше методы синтеза азагетероциклов основаны на внутримолекулярной электрофильной атаке азотсодержащего фрагмента по α -положению фурана. Другой подход к превращению фуранов в азагетероциклы заключается в рециклизации фуранов, содержащих в подходящем положении не электрофильную, а нуклеофильную азотсодержащую группу. Реакция протекает через протонирование фурана с образованием электрофильного катионного центра, который далее взаимодействует с *N*-нуклеофилом (Схема 10).

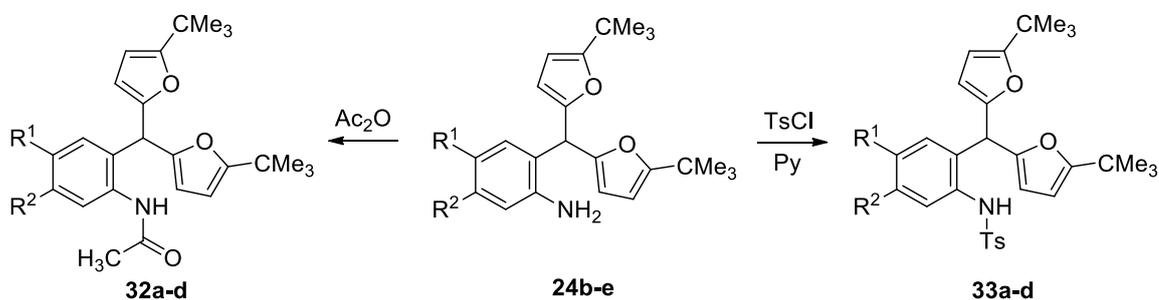
Схема 10



2.1. Синтез индолов кислотнo-катализируемой рециклизацией (2-аминофенил)дифурилметанов. Влияние заместителя на атоме азота и условий проведения реакции на направление рециклизации

Мы нашли, что направление кислотнo-катализируемой рециклизации (2-аминофенил)дифурилметанов зависит от природы заместителя на атоме азота и условий проведения реакции. При обработке анилинов **24b-e** ацетилхлоридом и тозилхлоридом в присутствии основания мы получили ацетамиды **32** и тозиламиды **33**, соответственно (Схема 11, Таблица 10).

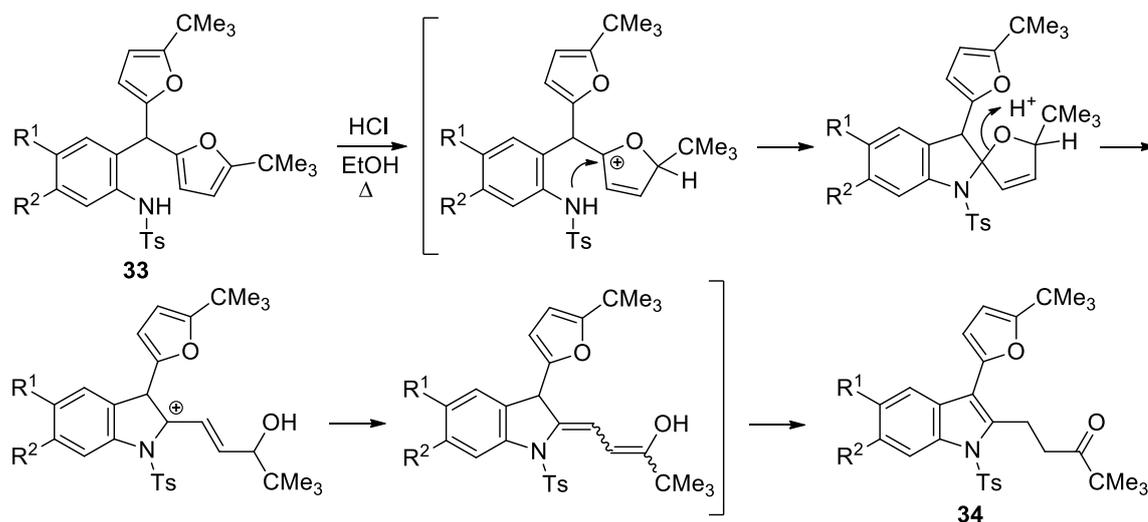
Схема 11



При кипячении [2-(тозиламино)фенил]дифурилметанов **33** с этанольным раствором HCl образуются исключительно 3-фурил-2-(3-*tert*-бутил-3-оксоалкил)индолы **34** (Схема 12).

Таблица 10. Синтез *N*-замещенных (2-аминофенил)дифурилметанов **32** и **33**

24	R ¹	R ²	32, 33	Выход 32 , %	Выход 33 , %
b	H	H	a	58	53
c	MeO	MeO	b	61	57
d	OCH ₂ O		c	65	58
e	OCH ₂ CH ₂ O		d	68	62

Схема 12

Напротив, при действии этанольного раствора HCl или соляной кислоты в уксусной кислоте *N*-незамещённые анилины **24** и ацетамиды **32** превращаются в трикетониндолы **35** (Таблица 11). Нужно отметить, что даже при продолжительном нагревании тозиламинов **33** с этанольным раствором HCl реакционная смесь не содержит трикетониндолы **35**, то есть *N*-тозил-3-фурилиндолы **34** стабильны по отношению к протолитическому раскрытию фуранового цикла.

Таблица 11. Результаты рециклизации 2-(аминофенил)дифурилметанов **24**, **32**, **33**

The reaction scheme shows the recyclization of **32a-d** to **35a-d** and **24**. **32a-d** reacts with HCl in EtOH to form **35a-d**. **35a-d** then reacts with HCl in AcOH to form **24**.

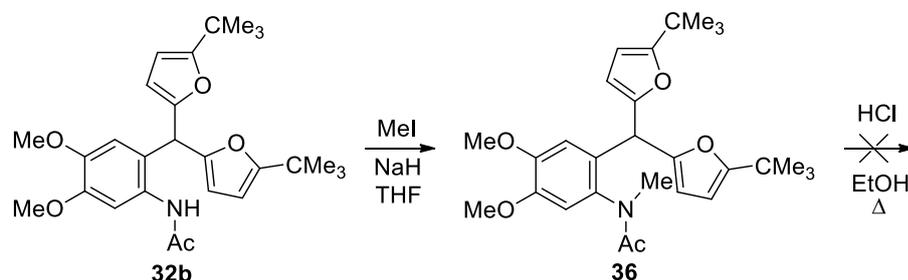
R ¹	R ²	34, 35	Выход 34 , %	Выход 35 , %
H	H	a	59	42
MeO	MeO	b	62	51 (43) ^a
OCH ₂ O		c	61	56
OCH ₂ CH ₂ O		d	65	49

^a Выход при рециклизации **24c**

Возможное объяснение образования **35** в случае использования [2-(ацетиламино)фенил]дифурилметанов **32** заключается в деацетилировании **32** с последующей

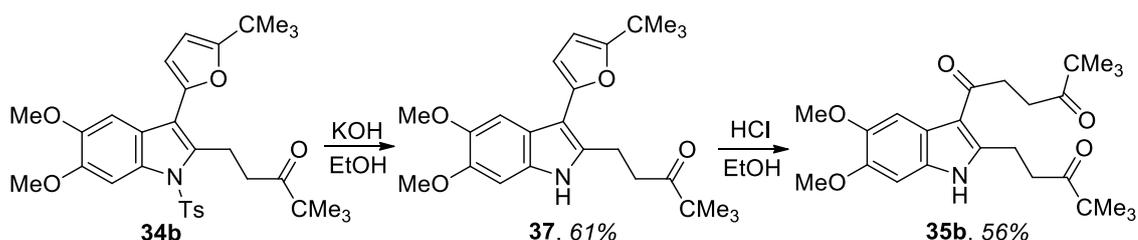
рециклизацией образующихся (2-аминофенил)дифурилметанов **24**. Однако было найдено, что соответствующее *N*-метильное производное **36** является стабильным даже при продолжительном нагревании с этанольным раствором HCl (Схема 13).

Схема 13



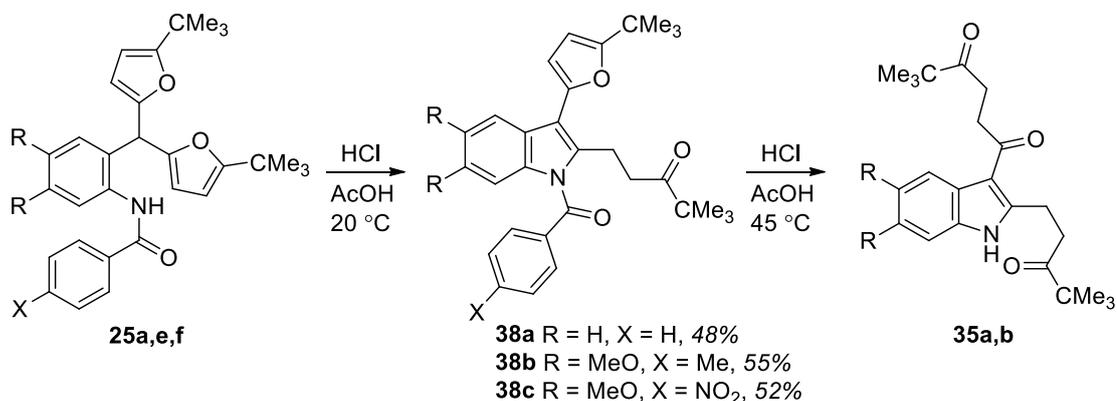
Образование трикетоиндола **35b** при рециклизации анилина **24c** позволяет утверждать, что *N*-незамещённые 3-фурилиндолы подвергаются раскрытию фуранового цикла под действием кислот. Действительно, детоцилированием **34b** действием спиртовой щелочи мы синтезировали индол **37** и показали, что при обработке этанольным раствором HCl он превращается в трикетоиндол **35b** (Схема 14).

Схема 14



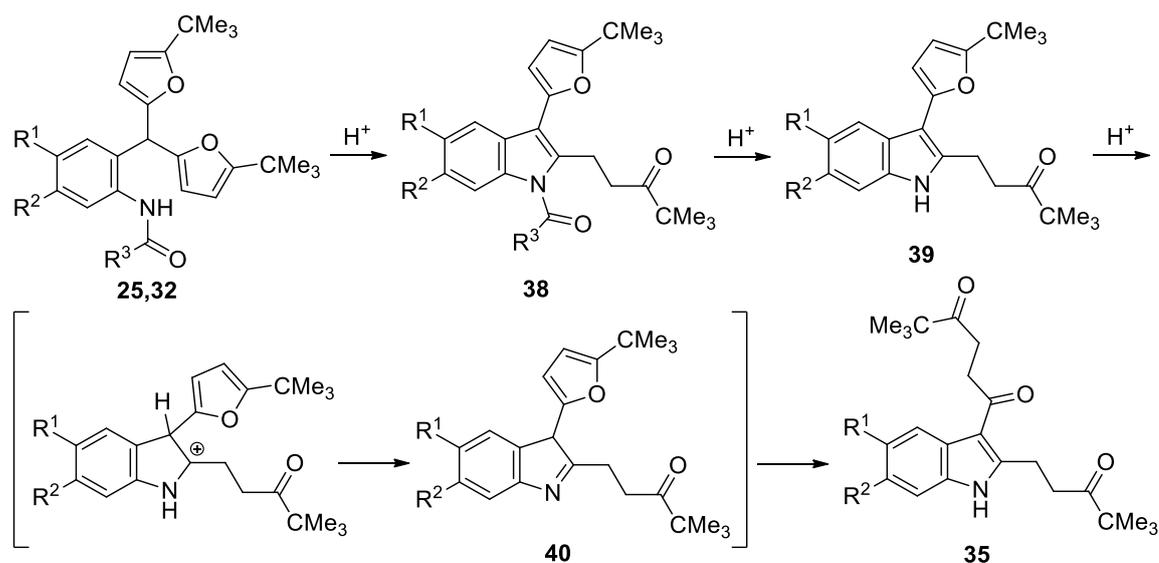
Для дальнейшего изучения влияния заместителей при атоме азота в (2-аминофенил)дифурилметанах на направление кислотно-катализируемой рециклизации мы использовали серию *N*-ароильных производных **25**. Мы нашли, что при обработке конц. HCl в AcOH при комнатной температуре **25** превращаются в 1-бензоил-3-фурилиндолы **38**, а при умеренном нагревании образуются трикетоиндолы **35**. Последние можно получить также из фурилиндолов **38** (Схема 15).

Схема 15



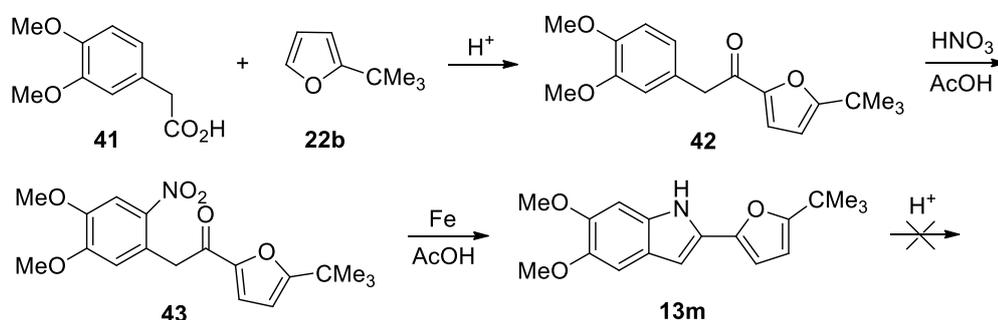
Совокупность всех данных позволяет предложить механизм превращения [2-(ациламино)фенил]дифурилметанов **25** и **32** в трикетоиндолы **35**, включающий в себя изомеризацию **25** (**32**) в 1-ацил-3-фурилиндолы **38**. *N*-Замещенные 3-(5-*tert*-бутил-2-фурил)индолы устойчивы к действию кислот, но деацилирование **38** приводит к *NH*-индолам **39**, протонирование которых по атому С3 индольного фрагмента ведет к образованию изомерных 3*H*-индолов **40**, которые, в отличие от 2-арил-5-*tert*-бутилфуранов, достаточно легко подвергаются протолитическому раскрытию фуранового цикла (Схема 16).

Схема 16



Чтобы подтвердить это предположение, мы синтезировали индол **13m** ацилированием 2-*tert*-бутилфурана (**22b**) 2-(3,4-диметоксифенил)уксусной кислотой (**41**), нитрованием образующегося бензилфурилкетона **42** и последующей восстановительной циклизацией нитрокетона **43**. Действительно, кипячение индола **13m** с этанольным раствором HCl не приводит к каким-либо превращениям (Схема 17).

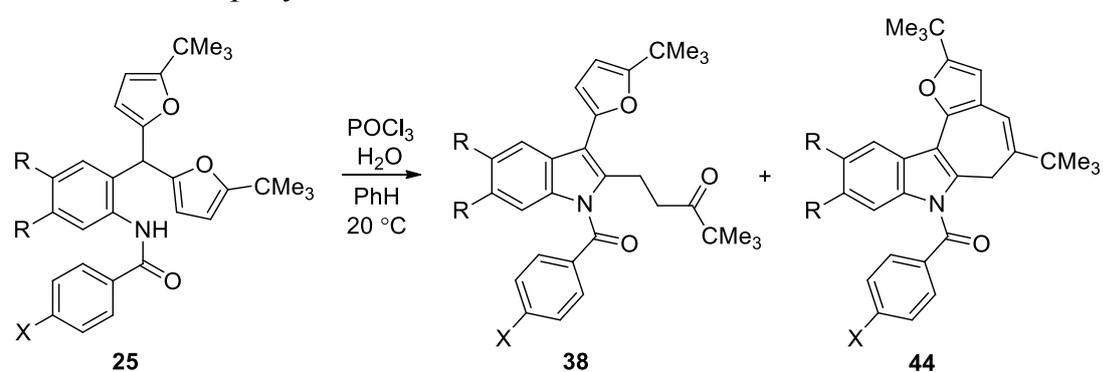
Схема 17



На направление рециклизации влияют также условия проведения реакции. Так, при обработке [2-(бензоиламино)фенил]дифурилметанов **25a-d** $POCl_3$ в присутствии капли воды при комнатной температуре протекает вторичная циклизация в результате атаки оксоалкильного заместителя по второму фурановому циклу с

образованием тетрациклических соединений **44** (Таблица 12). В случае 4-нитробензоильного производного **25c** соединение **44c** было выделено в качестве минорного продукта реакции, а основным продуктом являлся индол **38d**. Мы полагаем, что это вызвано уменьшением реакционной способности фуранового цикла благодаря эффекту нитрогруппы в результате эффективного сопряжения между бензоильным и фурановым фрагментами. Напротив, введение метоксигрупп (**25e**) повышает реакционную способность субстрата, что приводит к образованию сложной смеси продуктов. Уменьшение концентрации POCl_3 позволило подавить побочные процессы, однако в этом случае образовывался исключительно индол **38b**.

Таблица 12. Рециклизация [2-(ароиламино)фенил]дифурилметанов **25** под действием POCl_3 в присутствии капли воды



25	R	X	38	Выход, %	44	Выход, %
a	H	H		0	a	49
b	H	Br		0	b	41
d	H	MeO		0	c	34
c	H	NO_2	d	35	d	21
e	MeO	Me	b	54		0

Структура **44b** доказана методом РСА (Рис. 3).

Тетрацикл **44a** был идентифицирован в качестве побочного продукта (наряду с **38a**) также при обработке **25a** конц. HCl в AcOH при $45\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3 ч. При увеличении времени реакции до 9 часов единственным выделенным продуктом был трикетон **35a**. Это показывает, что тетрацикл **44a** нестабилен в условиях реакции и подвергается медленному разложению.

В отличие от бензанилидов **38**, соответствующие *N*-тозиланилины **33a,b** не дают тетрациклических продуктов, образуя исключительно 3-фурилиндолы **34a,b** (Схема 18). Это связано с уменьшением реакционной способности фурана из-за эффекта акцепторной тозильной группы, передающегося через индольный цикл.

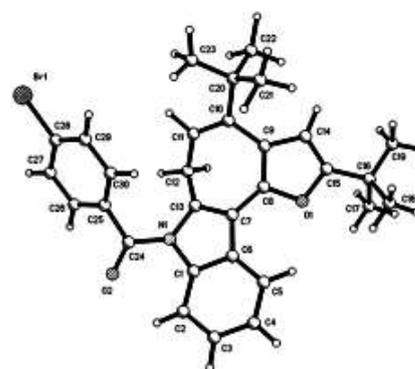
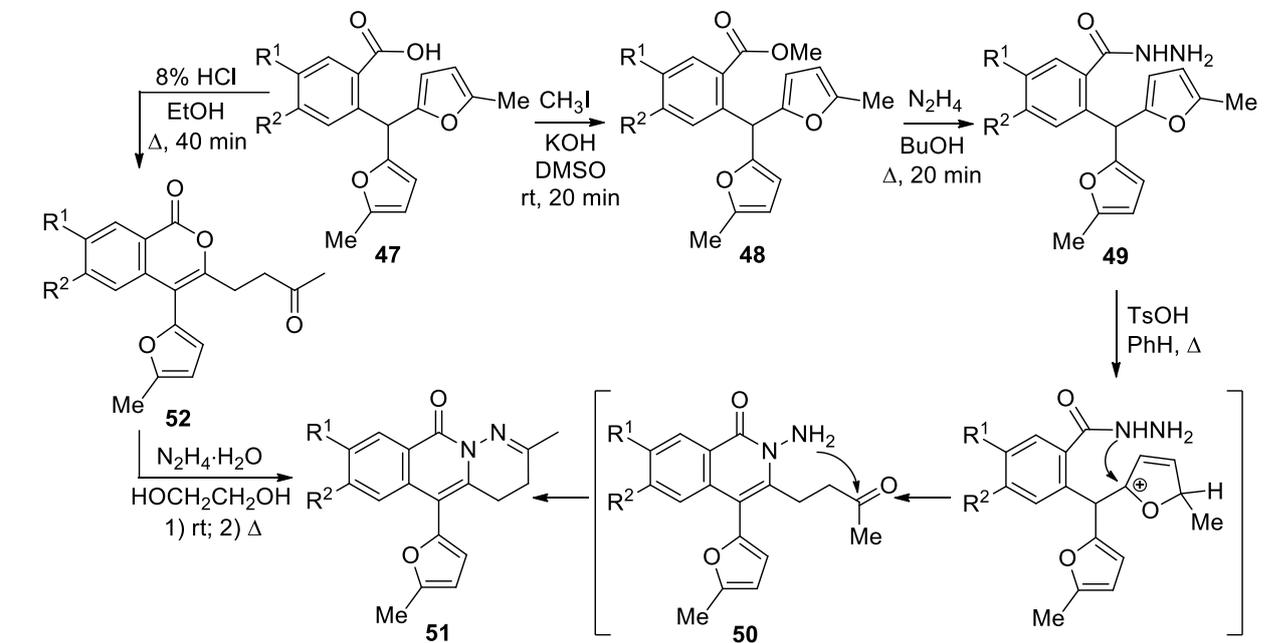


Рис. 3. Структура **44b**.

комнатной температуре их превращали в гидразоны, которые без выделения нагревали в том же растворителе до кипения в течение 15 мин, что приводило к пиридазино[1,6-*b*]изохинолонам **51** с выходами 49–59% (Таблица 13).

Таблица 13. Синтез 2-(дифурилметил)бензгидразидов **49**, изокумаринов **52** и 3,4-дигидро-10*H*-пиридазино[1,6-*b*]изохинолин-10-онов **51**

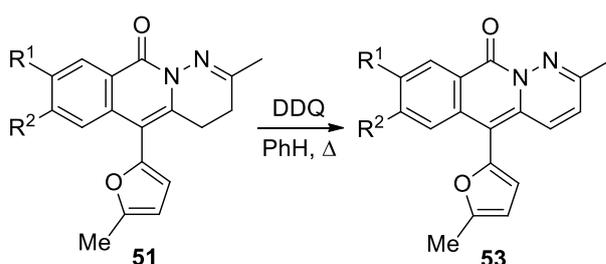


47-51	R ¹	R ²	Выход, %				
			48	49	51 (из 49)	52	51 (из 52)
a	H	H	86	72	40	55	59
b	Cl	H	80	70	54	68	52
c	Br	H	83	65	59	70	54
d	I	H	87	71	50	-	54 ^a
e	H	Cl	85	60	69	-	49 ^a
f	H	Br	82	68	59	75	51
g	H	I	87	62	52	-	51 ^a

^a – Выход на две стадии

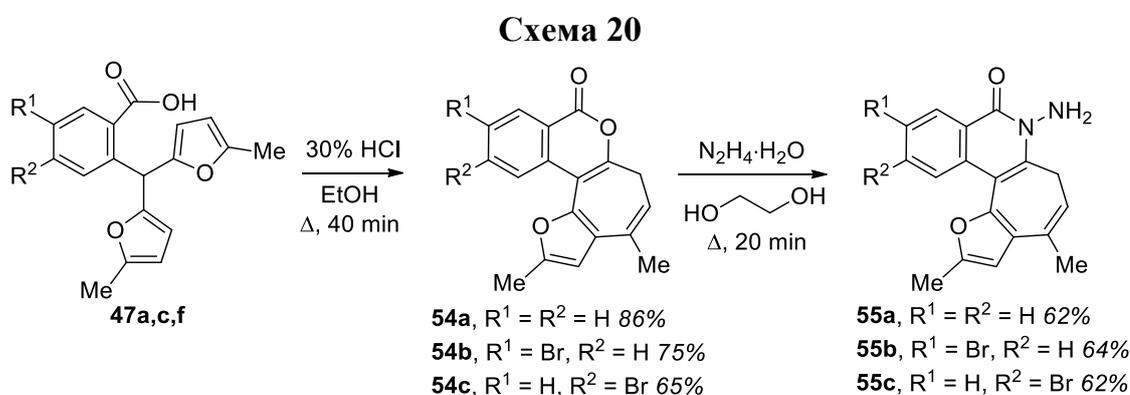
Окисление продуктов **51** 2,3-дициано-5,6-дихлоро-1,4-бензохиноном (DDQ) даёт соответствующие пиридазиноизохинолоны **53** (Таблица 14).

Таблица 14. Окисление 3,4-дигидро-10*H*-пиридазино[1,6-*b*]изохинолин-10-онов **51**



51	R ¹	R ²	53	Выход 53, %
a	H	H	a	59
b	Cl	H	b	61
c	Br	H	c	60
e	H	Cl	d	58
f	H	Br	e	57

При действии на **47** 30% HCl в этаноле наблюдается вторичная циклизация в результате электрофильной атаки кетогруппы по второму фурановому циклу с образованием фуро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-с]изокумаринов **54**. Обработкой этих соединений гидразином мы получили фуро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-с]изохинолин-8-оны **55** (Схема 20).



Концентрация HCl не влияет на направление реакции в случае 2-(2-фурилметил)бензойных кислот **57**, синтезированных восстановлением соответствующих фталидов **56** цинком в водном аммиаке: при кипячении **57** с 30% HCl в этаноле также образуются изокумарины **58** (Таблица 15).

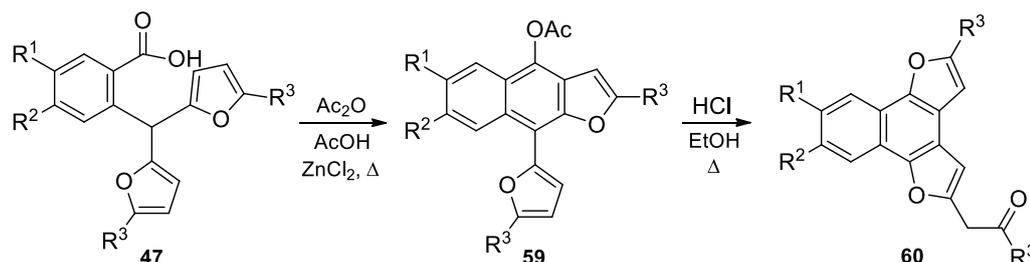
Таблица 15. Синтез изокумаринов **58**

57 , 58	R ¹	R ²	R ³	Выход, %	
				57	58
a	Me	H	H	51	70
b	Me	H	Cl	46	72
c	Me	MeO	MeO	58	75
d	<i>t</i> -Bu	H	H	55	65
e	<i>t</i> -Bu	H	Cl	48	68

Обработкой 2-(дифурилметил)бензойных кислот **47** смесью уксусного ангидрида и уксусной кислоты в присутствии ZnCl₂ были получены 4-ацетокси-9-фурилнафто[2,3-*b*]фураны **59**, которые при кипячении с этанольным раствором HCl превращаются в нафто[1,2-*b*:3,4-*b'*]дифураны **60** (Таблица 16).

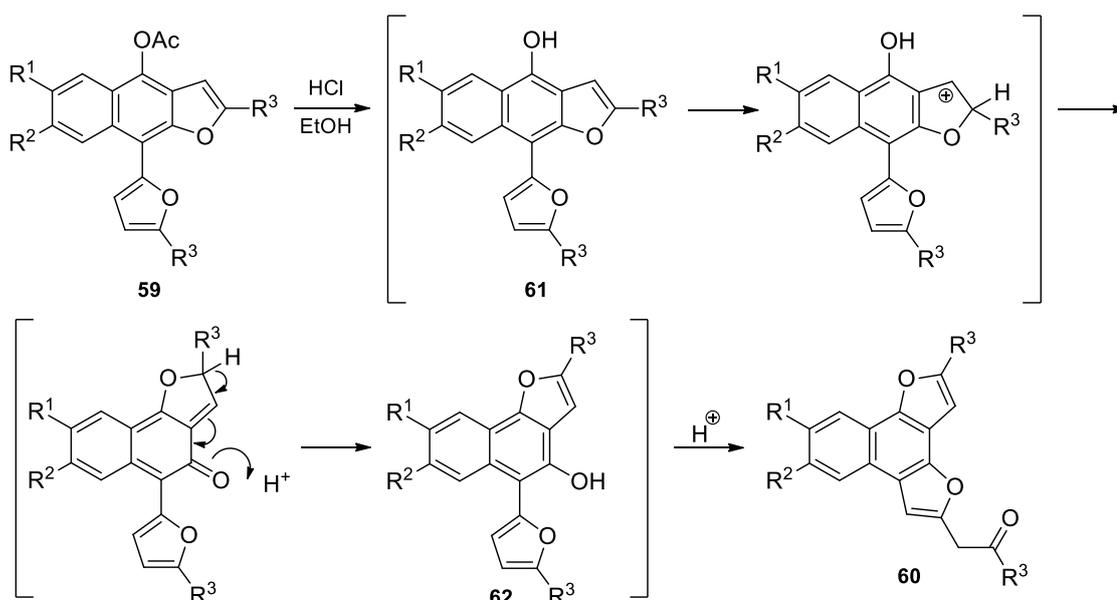
Мы полагаем, что превращение **59** в **60** протекает через образование 4-гидрокси-9-фурилнафто[2,3-*b*]фуранов **61**, которые в результате протонирования по атому C2, приводящему к раскрытию фуранового цикла, изомеризуются в ангулярные 4-гидрокси-5-фурилнафто[1,2-*b*]фураны **62**, а далее – в нафтодифураны **60** (схема 21).

Таблица 16. Получение 4-ацетокси-9-фурилнафто[2,3-*b*]фуранов **59** и их кислотно-катализируемая рециклизация с образованием нафто[1,2-*b*:3,4-*b'*]дифуранов **60**.



47	R^1	R^2	R^3	59, 60	Выход 59 , %	Выход 60 , %
a	H	H	Me	a	31	40
b	Cl	H	Me	b	31	42
c	Br	H	Me	c	33	42
h	Br	H	Et	d	28	37
e	H	Cl	Me	e	31	41
i	MeO	H	Me	f	40	48
j	MeO	MeO	Me	g	37	55

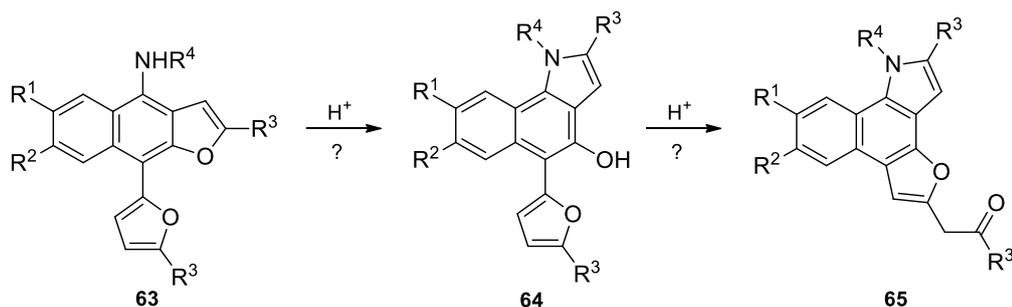
Схема 21



Предложенный механизм поддерживают результаты квантово-химических расчётов методом B3LYP/6-311G**, согласно которым нафто[2,3-*b*]фуран **61a** ($R^1 = R^2 = R^3 = H$) на 24.3 кДж/моль менее стабилен, чем изомерный нафто[1,2-*b*]фуран **62a**. В свою очередь **62a** на 9.1 кДж/моль менее стабилен, чем нафтодифуран **60h**.

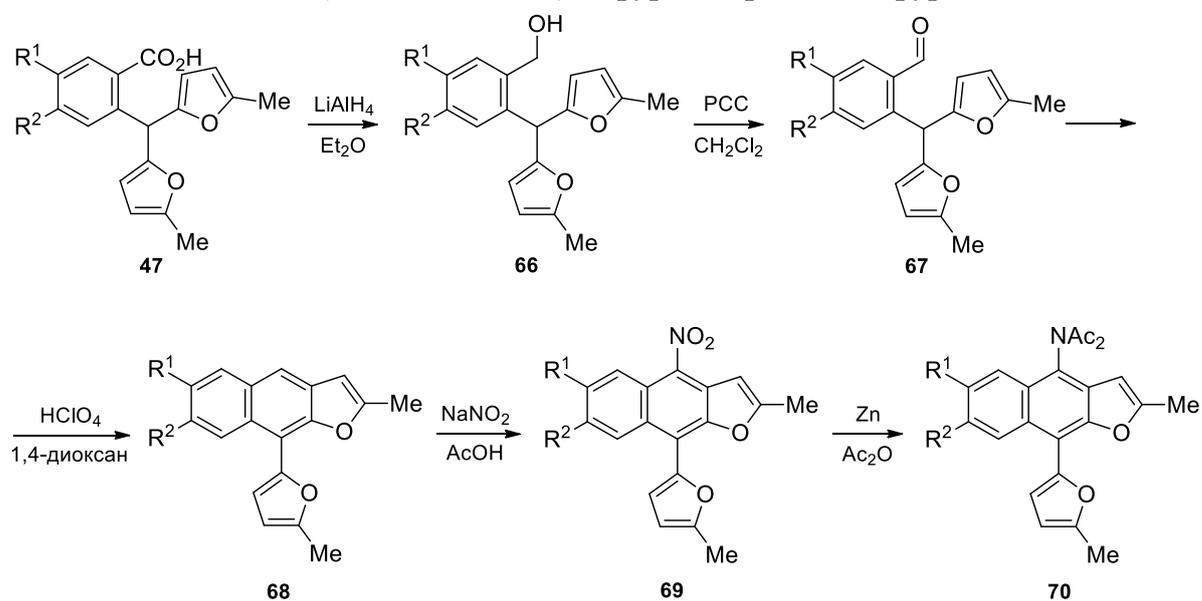
Поскольку основная цель данной работы состояла в разработке методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, мы решили изучить возможность рециклизации 4-амино-9-фурилнафто[2,3-*b*]фуранов **63** (аналогов фенолов **60**) в 4-гидрокси-5-фурилбензо[*g*]индолы **64** и далее в бензо[*g*]фуро[2,3-*e*]индолы **65** (Схема 22).

Схема 22



Для этого мы синтезировали серию *N,N*-диацетилариламинов **70** из бензойных кислот **47** через превращение их в соответствующие бензальдегиды **67** с последующей циклизацией в нафтофураны **72**, нитрование и восстановление цинком в уксусном ангидриде (Таблица 17).

Таблица 17. Синтез 4-(диацетиламино)-9-фурилнафто[2,3-*b*]фуранов **70**



47	R ¹	R ²	66-70	Выход, %				
				66	67	68	69	70
a	H	H	a	92	70	59	30	67
b	Cl	H	b	98	68	63	33	72
c	Br	H	c	93	66	60	32	71
j	MeO	MeO	d	90	65	55	24	60

Структура соединения **70b** была установлена методом РСА (Рис. 4).

Полученные диацетилариламины **70** были превращены в моноацетильные производные **63a-d** и (через *N*-ацетил-*N*-тозиланилин **71**) в *N*-тозилный аналог **63e** (Схема 23). При кипячении соединений

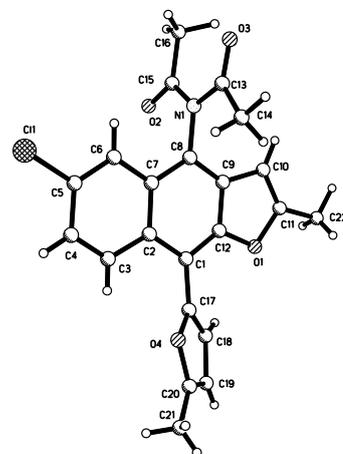
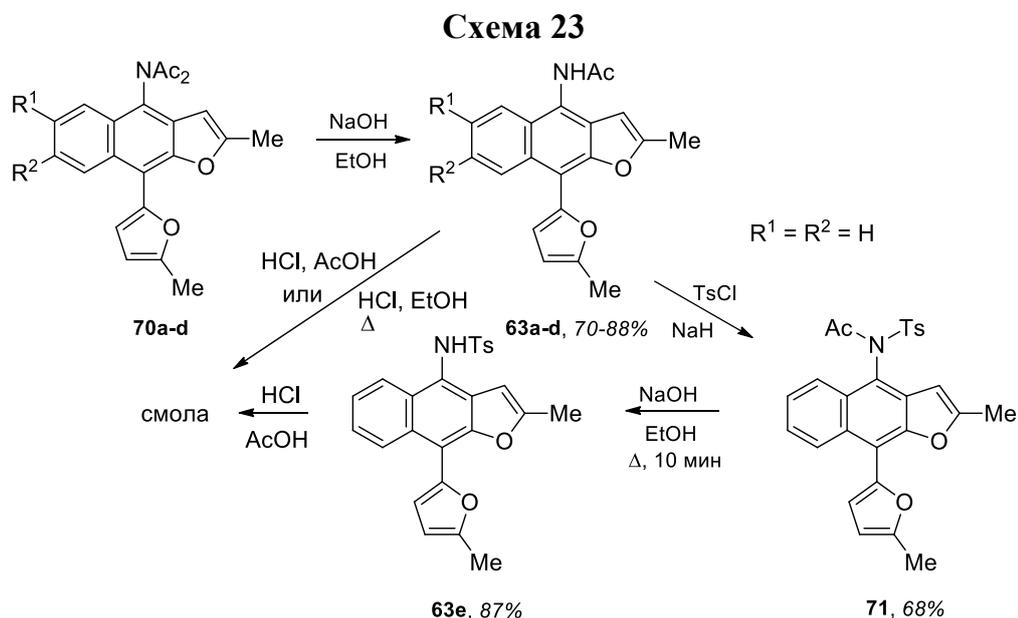


Рис. 4. Структура **70b**

63 с этанольным раствором хлороводорода или при действии соляной кислоты в уксусной кислоте полная конверсия наблюдалась примерно через 45 минут, однако значительное осмоление реакционной смеси препятствует выделению и идентификации целевых продуктов **64** или **65**.



Для объяснения полученных результатов мы провели квантово-химические расчеты методом B3LYP/6-311G** возможных продуктов протонирования 4-гидрокси- и 4-амино-9-фурилнафто[2,3-*b*]фурана (**61a** и **72**, соответственно; Рис. 5).

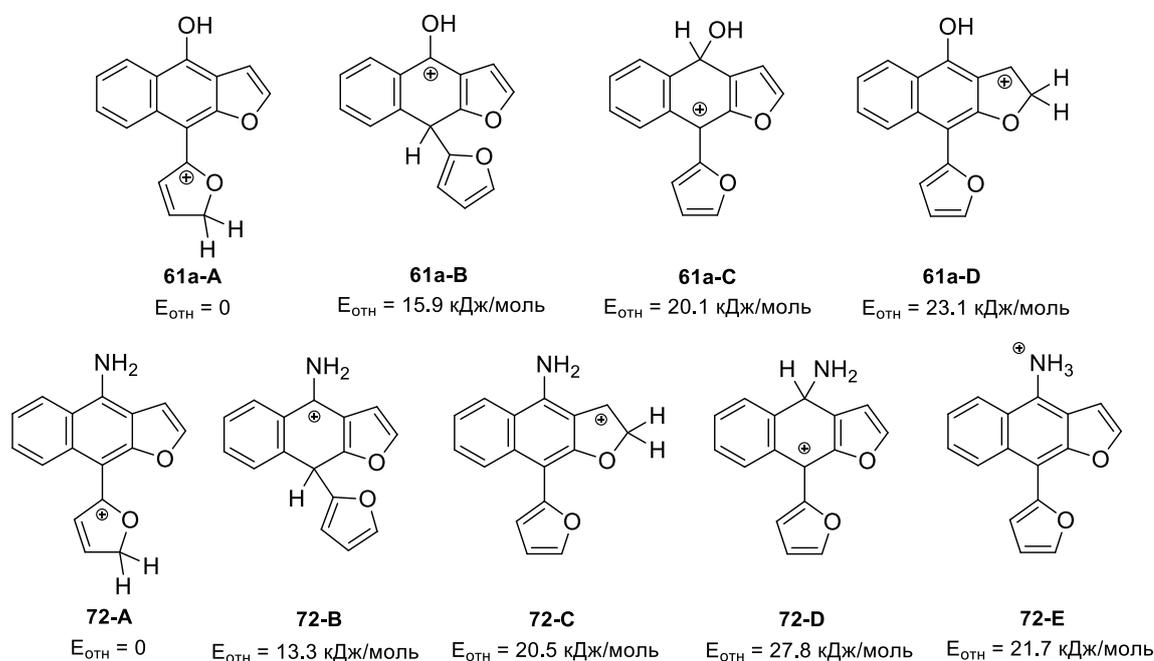


Рис. 5. Относительные энергии возможных продуктов протонирования **61a** и **72**.

Полученные результаты качественно подобны и не позволяют объяснить различие в поведении соединений **59** и **63**. Нужно отметить, что протонирование по 9-фурильной группе (катионы **61a-A** и **72-A**) не должно вести к значительному раз-

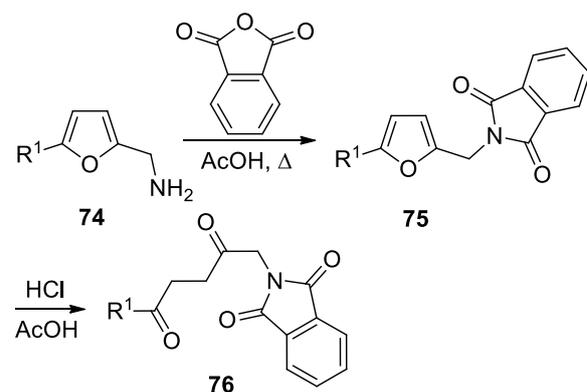
ложению соединения, так как известно, что 2-арил-5-алкилфураны довольно стабильны к действию кислот. Вероятно, указанное различие связано с тем, что катион **72-B**, особенно если атом азота связан с электроноакцепторной группой, может в условиях реакции образовывать относительно стабильные полуаминалы **73** (схема 24). Их время жизни достаточно для протекания побочных реакций, связанных с протонированием фуранового цикла, что ведёт к осмолению смеси. Напротив, полуацетали, образующиеся из **61a-B**, слишком нестабильны, и побочные реакции протекают лишь в незначительной степени.

Таким образом, из 2-(2-карбоксивензил)фуранов **57** мы получили изокумарины **58**. Соответствующие (2-карбоксивензил)дифурилметаны **47** были превращены в 4-фурилизокумарины **52** и фуро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-с]изокумарины **54**, при действии на которые гидразина были получены пиридазино[1,6-*b*]изохинолоны **51** (**53**) и фуро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-с]изохинолоны **55**. Обработкой соединений **47** уксусным ангидридом в уксусной кислоте были синтезированы 4-ацетокси-9-фурилнафто[2,3-*b*]фураны **59**, кислотнo-катализируемая рециклизация которых приводит к нафто[1,2-*b*:3,4-*b'*]дифуранам **60**. В то же время все попытки осуществить аналогичную рециклизацию для 4-аминонафто[2,3-*b*]фуранов **63** оказались безуспешными.

2.3. Получение 5-алкил-2-(аминометил)пирролов рециклизацией 5-алкилфурфуриламинов

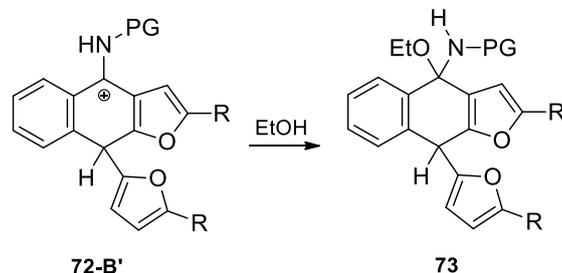
2-(Аминометил)пирролы – важные интермедиаты в синтезе физиологически активных соединений, однако имеющиеся методы их синтеза не очень эффективны. Мы решили разработать метод синтеза 5-алкил-2-(аминометил)пирролов из 5-алкилфурфуриламинов **74**, для чего защитили аминогруппу в **74** реакцией с фталевым ангидридом; полученные *N*-фурфурилфталимиды **75** превращали в 1,4-дикетоны **76** обработкой HCl/AcOH при комнатной температуре (Таблица 18).

Таблица 18. Синтез 1,4-дикетонов **76**



74-76	R ¹	Выход, %	
		75	76
a	H	79	0
b	Me	74	92
c	Et	72	88
d	<i>t</i> -Bu	71	90
e	4-ClC ₆ H ₄	65	15

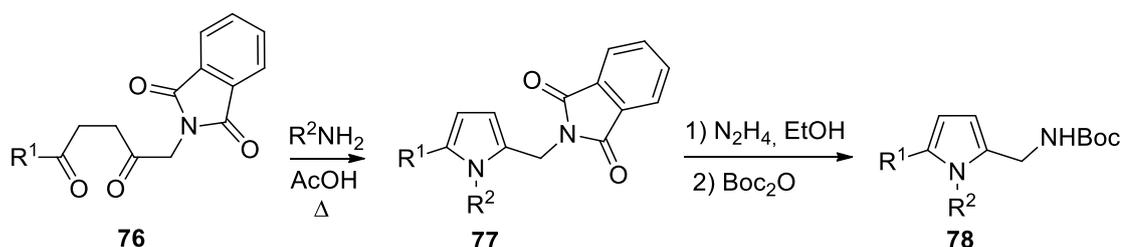
Схема 24



Мы нашли, что **76** не образуется в случае 5-незамещенного фурфуриламина, что объясняется известной нестабильностью α -незамещенных фуранов в присутствии кислот. Кроме того, реакция протекает слишком медленно для 5-арилзамещенного фурана **75e**. При нагревании **75e** медленно превращался в **76e**, тем не менее выход 1,4-дикетона был низким даже после 24 ч кипячения.

Кипячением смеси дикетонов **76** с аминами в уксусной кислоте получены *N*-[(пиррол-2-ил)метил]фталимиды **77a-r**. Фталимиды **77a-g** при действии гидразина превращали в целевые 5-алкил-2-(аминометил)пирролы, которые выделяли после превращения в *tert*-бутилкарbamаты **78** (Таблица 19).

Таблица 19. Синтез 5-алкил-2-[(*tert*-бутоксикарбониламино)метил]пирролов **78**

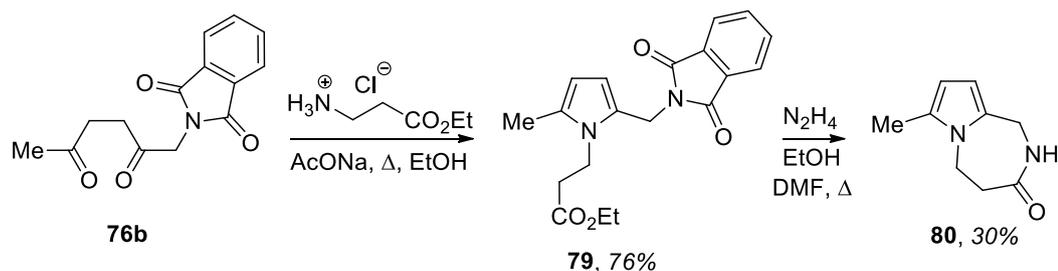


76	R ¹	R ²	77,78	Выход 77 , %	Выход 78 , %
b	Me	5-метилфурфурил	a	85	82
b	Me	PhCH ₂	b	90	89
b	Me	4-F ₃ CC ₆ H ₄	c	83	72
b	Me	<i>n</i> -C ₄ H ₉	d	78	63
b	Me	изобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он-6-ил	e	80	67
b	Me	PhC(O)NH	f	90	76
b	Me	4-ClC ₆ H ₄	g	85	88
b	Me	HO ₂ CCH ₂ CH ₂	h	55	
b	Me	2-F ₃ CC ₆ H ₄	i	83	
b	Me	4-O ₂ NC ₆ H ₄	j	68	
b	Me	4-MeOC ₆ H ₄	k	84	
b	Me	3-MeOC ₆ H ₄	l	71	
b	Me	2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	m	80	
b	Me	2-(5-метил-2-фурил)фенил	n	73	
b	Me	TsNH	o	82	
b	Me	2-(5-метил-2-фурил)этил	p	65	
c	Et	4-ClC ₆ H ₄	q	78	
d	<i>t</i> -Bu	4-ClC ₆ H ₄	r	85	

2.4. Получение пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинов

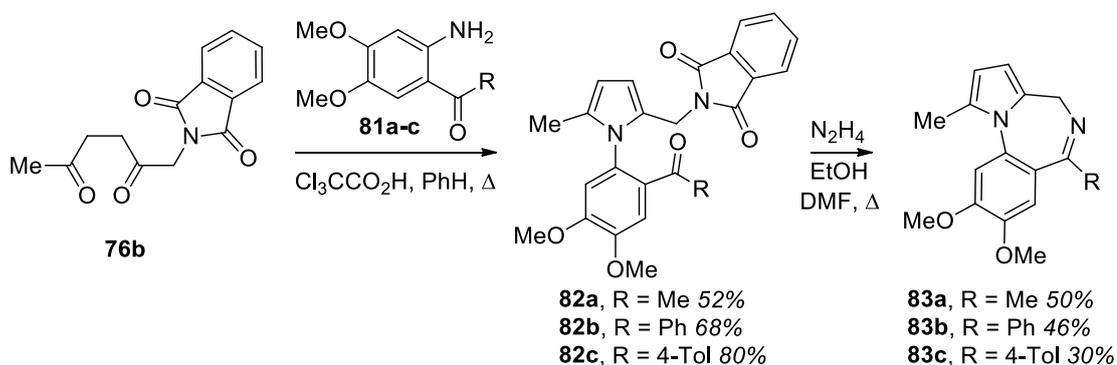
Разработанный метод синтеза 2-(аминометил)пирролов был использован для получения пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинов. Для этого соединение **76b** обрабатывали этиловым эфиром β -аланина. При снятии фталимидной защиты в образующемся продукте **79** был получен тетрагидропирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинон **80** (Схема 25).

Схема 25



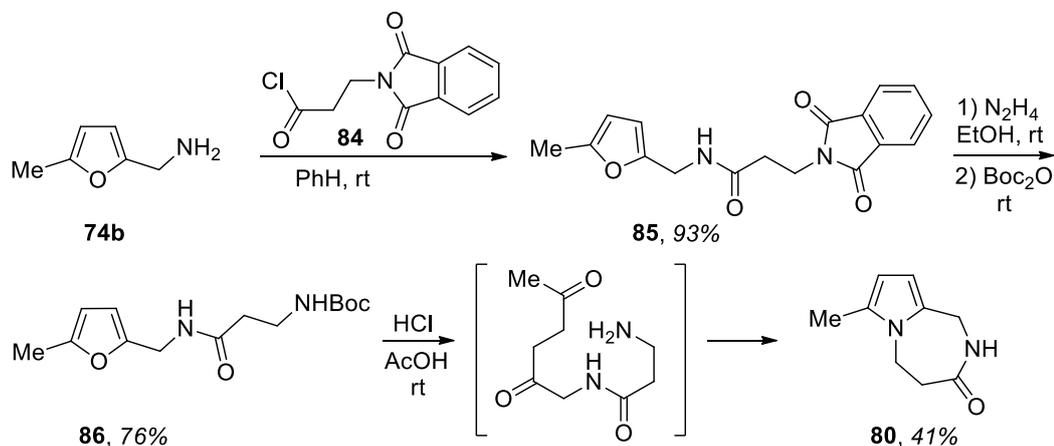
Аналогично, реакцией **76b** с 2-ациланилинами **81** были получены *N*-арил-2-(фталимидометил)пирролы **82**, которые при удалении защитной группы циклизуются с образованием пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **83** (Схема 26).

Схема 26

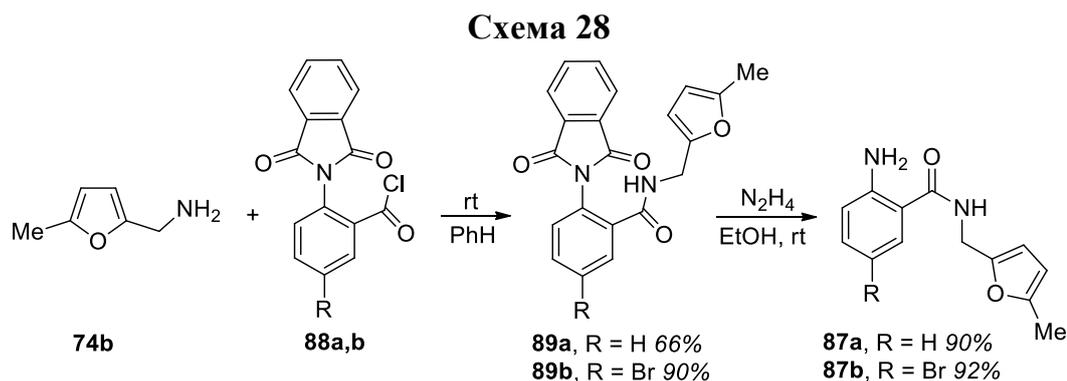


При указанной последовательности реакций «введение защитной группы – раскрытие фурана – реакция Пааля-Кнорра – снятие защиты – ацилирование» соединение **80** было получено из 5-метилфурфуриламина (**74b**) с суммарным выходом 21%. Мы предположили, что выход **80** может быть увеличен при использовании конвергентного подхода и изменении последовательности стадий. Для этого мы использовали реакцию **74b** с пропионилхлоридом **84** с последующей заменой фталимидной защиты в **85** на *tert*-бутоксикарбонильную и обработкой продукта **86** системой HCl/AcOH (Схема 27). В результате 5-метилфурфуриламин был превращён в тетрагидропирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинон **80** с суммарным выходом 29%.

Схема 27

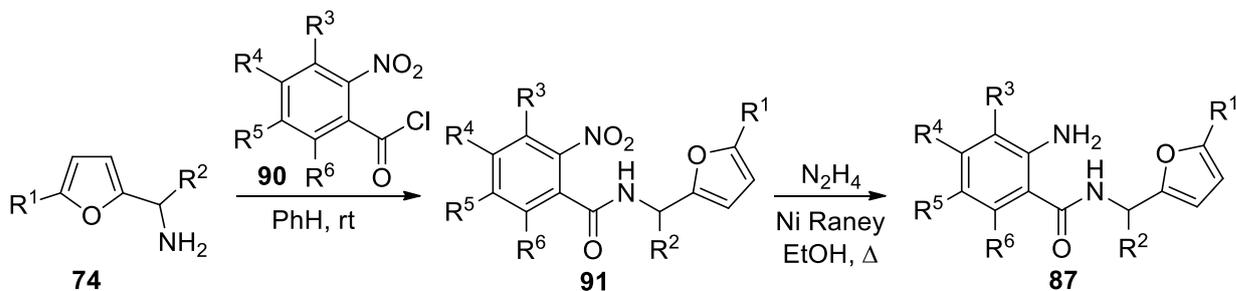


Полученные результаты позволили предположить, что аналогичная последовательность превращений может быть высокоэффективной при замене **84** на производные антраниловой кислоты, т.к. продуктами рециклизации в этом случае должны быть более стабильные по отношению к кислотам пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепиноны. Для изучения этого превращения мы синтезировали серию замещенных *N*-фурфурилантраниламидов **87**. Антраниламиды **87a,b** получали ацилированием 5-метилфурфуриламина **74b** 2-(фталимидо)бензоилхлоридами **88a,b** с последующим снятием фталимидной защиты с образующихся амидов **89a,b** (Схема 28).



Антраниламид **87a**, а также серия его производных **87c-l** были получены реакцией фурфуриламинов **74** с *o*-нитробензоилхлоридами **90** с последующим восстановлением нитрогруппы в **91** обработкой гидразином в присутствии никеля Ренея (Таблица 20).

Таблица 20. Синтез *N*-фурфурилантраниламидов **87a,c-l**



74	R ¹	R ²	90	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	91,87	Выход 91	Выход 87
b	Me	H	a	H	H	H	H	a	94	95
b	Me	H	b	H	H	Cl	H	c	91	89
b	Me	H	c	H	MeO	MeO	H	d	84	89
b	Me	H	d	Me	H	H	H	e	73	75
b	Me	H	e	MeO	H	H	MeO	f	68	89
c	Et	H	a	H	H	H	H	g	82	94
d	<i>t</i> -Bu	H	a	H	H	H	H	h	86	92
a	H	H	a	H	H	H	H	i	92	90
e	4-ClC ₆ H ₄	H	a	H	H	H	H	j	82	93
f	Me	Me	a	H	H	H	H	k	63	96
g	Me	Ph	a	H	H	H	H	l	90	91

Действительно, мы нашли, что модельный *N*-фурфурилантриламида **87a** при действии кислот превращается в пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинон **92a**, структура которого была доказана методом РСА (Рис. 6), причем максимальный выход получается при действии соляной кислоты в уксусной кислоте при комнатной температуре. Полная конверсия **87a** достигается в этих условиях только через 24 ч; повышение температуры ускоряет реакцию, но приводит к понижению выхода продукта.

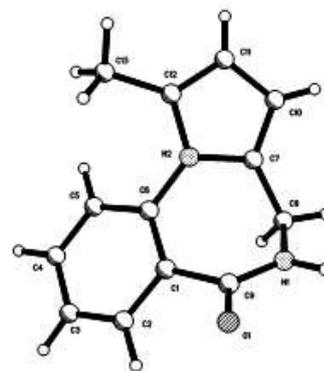
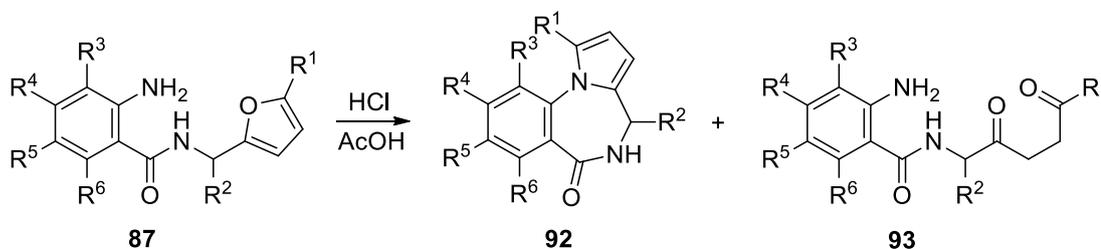


Рис. 6. Структура **92a**

В оптимизированных условиях мы изучили превращения синтезированной серии соединений **87**. Результаты исследований представлены в таблице 21.

Таблица 21. Кислотно-катализируемые превращения *N*-фурфурилантриламинов

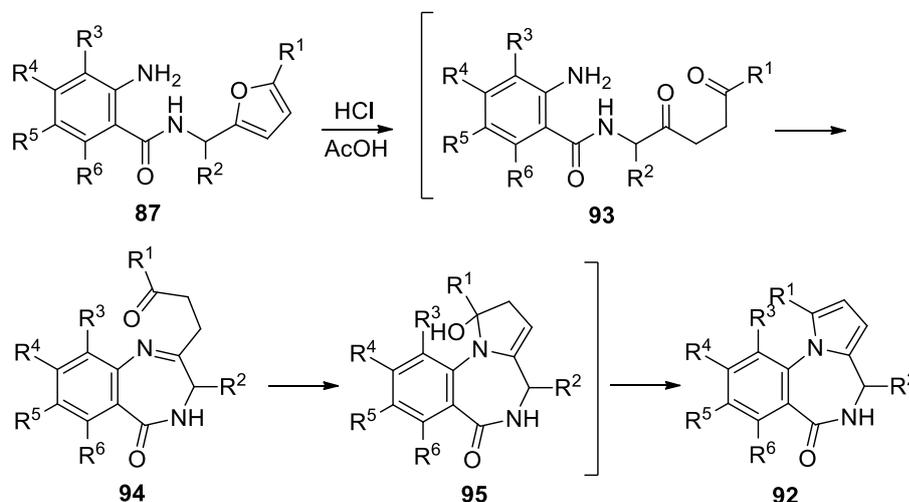


87	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	92	Выход 92 , %	93	Выход 93 , %
a	Me	H	H	H	H	H	a	72	a	-
b	Me	H	H	H	Br	H	b	65	b	-
c	Me	H	H	H	Cl	H	c	75	c	-
d	Me	H	H	MeO	MeO	H	d	78	d	-
e	Me	H	Me	H	H	H	e	11	e	20
f	Me	H	MeO	H	H	MeO	f	следы	f	32
g	Et	H	H	H	H	H	g	70	g	-
h	<i>t</i> -Bu	H	H	H	H	H	h	-	h	57

Мы нашли, что соединения **87a-d,g** превращаются в пирролобензодиазепины **92** с хорошими выходами, однако в случае субстрата **87e**, содержащего метильную группу при С3 атоме фрагмента антрилиновой кислоты, выход целевого продукта **92e** составил только 11%, а преобладающим продуктом оказался промежуточный дикетон **93**. В случае **87f,h** соответствующие дикетоны **93** были единственными выделенными продуктами. Этот результат можно объяснить на основе механизма реакции, представленного на схеме 29. На первой стадии наблюдается протолитическое раскрытие фуранового цикла в **87** с образованием дикетона **93**, одна карбонильная группа которого взаимодействует с *орто*-аминогруппой с образованием имина **94**. Реакция завершается атакой аминогруппы таутомерного енамина на вторую карбонильную группу и дегидратацией **95**, давая пирролобензодиазепин **92**. При

наличии в положении 3 антраниламида заместителя циклизация **94** → **95** затруднена (**87e,f**). Аналогично, стерические затруднения препятствуют такой циклизации для **87h** ($R^1 = t\text{-Bu}$).

Схема 29



Образование **93** в качестве интермедиата этой домино-реакции было нами доказано выделением **93c** при неполной конверсии **87c** и превращением этого дикетона в **92c** в условиях реакции. Используя **93c** в качестве стандарта, мы показали, что реакционные смеси для всех использованных субстратов содержали соответствующие дикетоны.

Напротив, мы не смогли выделить из реакционных смесей имины **94**. Мы полагаем, что в условиях реакции они либо подвергаются быстрой циклизации в **92**, либо распадаются с образованием **93**, если имеются препятствия для циклизации. Мы провели квантово-химические расчеты иминов **94**, продуктов **92** и тетраэдрических интермедиатов **95** методом MP2/6-311G**. Выбор данного метода был обусловлен тем, что его использование позволило с хорошей точностью воспроизвести длины и углы связей в **92a**, полученные методом РСА. Мы нашли, что циклизация **94a** в **95a** является слабо экзотермической ($\Delta E = -2.8$ кДж/моль), в то время как циклизации **94e** и **94h** – слабо эндотермические (+5.5 и +0.4 кДж/моль). Напротив, дегидратация **95** с образованием **92** – экзотермический процесс для всех субстратов (–17.5, –17.8 и –9.7 кДж/моль, соответственно). То есть стерические эффекты могут замедлять образование **95**, но процесс образования **92** в целом является термодинамически разрешённым.

На основании этих данных мы предположили, что в отсутствие соляной кислоты гидролиз иминов **94** не будет конкурировать с процессом циклизации. Действительно, обработка выделенных дикетонов **93e,f** ледяной уксусной кислотой привела к образованию **92e,f** с хорошим выходом (Схема 30).

При использовании *N*-фурфурилантраниламидов **87i-l** не удалось выделить ни соответствующих пирролобензодиазепинов **92**, ни дикетонов **93**; реакционная

смесь содержала только смолу и продукты деструкции исходных субстратов. Этот результат можно объяснить ацидофобностью фуранов, не содержащих заместителя в α -положении (**87i**) и повышенной лёгкостью элиминирования фурфурильного катиона **96**

для **87j-l** (Рис. 7). Такое элиминирование является причиной низких выходов продуктов также в реакциях **87e,f**. Для этих субстратов из-за низкой скорости циклизации **94** становится важным гидролиз имина с образованием аминокетона **93**, который постепенно подвергается разложению в результате протонирования по амидному атому кислорода и отщеплению антраниламидов, которые действительно были выделены из реакционной смеси.

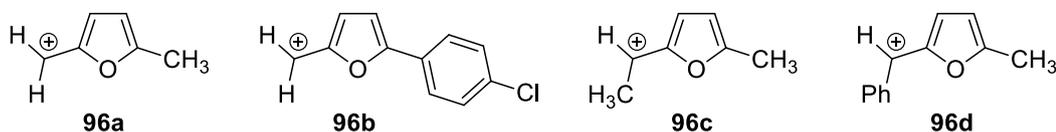
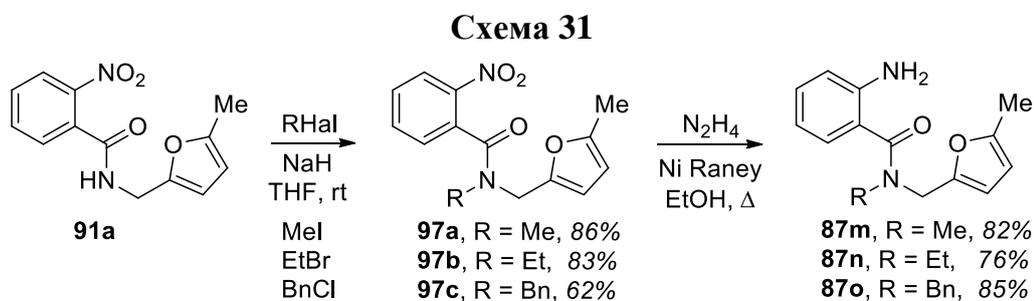


Рис. 7. Фурфурильные катионы, образующиеся из **87a-f** (**96a**), **87j-l** (**96b-d**).

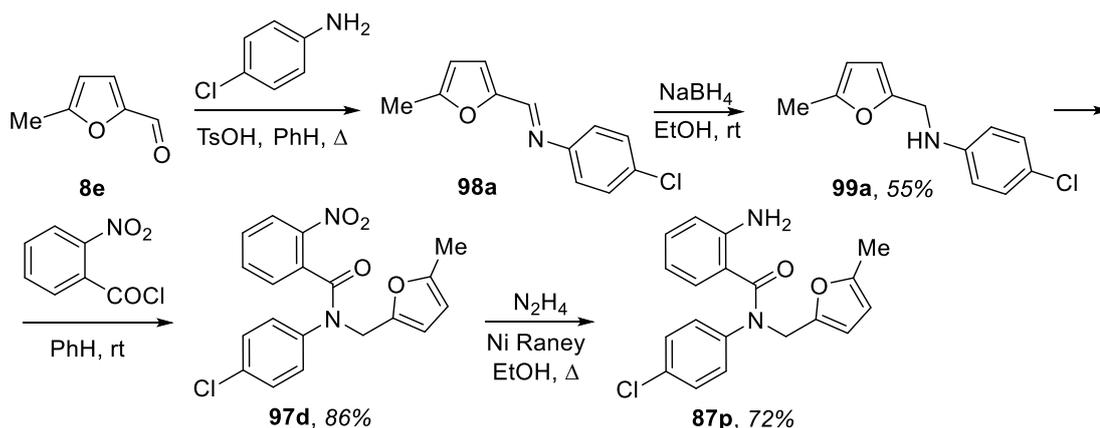
Для дальнейшего изучения сферы применимости открытой домино-реакции мы получили серию *N*-алкил-*N*-фурфурилантраниламидов **87m-o** алкилированием **91a** алкилгалогенидами при действии NaH и восстановлением образующихся при этом нитроамидов **97** гидразином в присутствии никеля Ренея (Схема 31).



Кроме того, *N*-арил-*N*-фурфурилантраниламид **87p** был получен из 5-метилфурфуrolа (**8e**) в результате последовательности превращений, приведенной на схеме 32.

Мы обработали субстраты **87m-p** конц. HCl в AcOH аналогично субстратам **87a-h**, но нам не удалось выделить ни соответствующих пирролобензодиазепинов **92**, ни дикетонов **93**. Тщательное изучение реакционной смеси, полученной в реакции **87n**, позволило выделить только *N*-этилантраниламид. Это также вызвано лёгким элиминированием фурфурильного катиона, поскольку протонированные амиды **87a-h** содержат протон у атома азота, отщепление которого дает гидроксимиин, таутомеризующийся назад в **87**, но **87m-p** не имеют такого протона, и основным направлением их превращения становится отщепление фурфурильного катиона.

Схема 32



Проблема синтеза *N*-алкилированных пирролобензодиазепинонов **100** была решена наиболее простым способом: мы показали, что депротонирование *NH*-аналогов **92** гидридом натрия с последующим добавлением алкилирующего агента приводит к целевым *N*-алкильным производным с выходом 67–95% (Таблица 22).

Таблица 22. Синтез *N*-алкилпирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **100**

RX	<i>t</i> , ч	100	Выход 100 , %
MeI	6	a	95
EtBr	6	b	93
BnCl	48	c	85
ICH ₂ CO ₂ Et	24	d	67

Выше отмечалось, что низкая эффективность рециклизации субстратов **87e,f,h-l** связана с протонированием атома кислорода амидной группы. Мы смогли подавить это протонирование, осуществляя гидролиз фуранового цикла у нитробензаминов **91**. Полученные при этом нитродикетоны **101** при действии Fe/AcOH превращаются в целевые пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепиноны **92** (Таблица 23).

Данная последовательность превращений позволяет получить стерически затруднённые пирролобензодиазепиноны **92e,h**, а также содержащие заместитель в положении 4 или 5 **92k,l,n,p**, не образующиеся из антраниламидов **87**. Структура соединения **92h** была доказана методом РСА (Рис. 8). Нужно отметить, что наличие *трет*-бутильной группы вызывает значительное удлинение некоторых связей в **92h** по сравнению с **92a**. Наиболее ярко это проявляется при сравнении длин связей C–CH₃ в **92a** (1.486 Å) и C–CMe₃ в **92h** (1.528 Å).

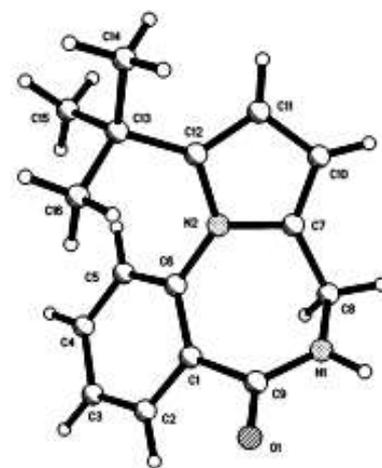
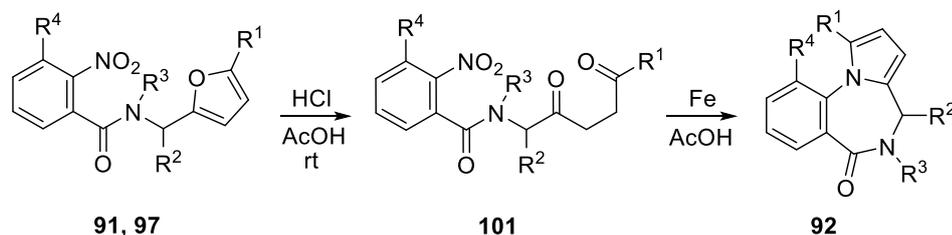


Рис. 8. Структура **92h**

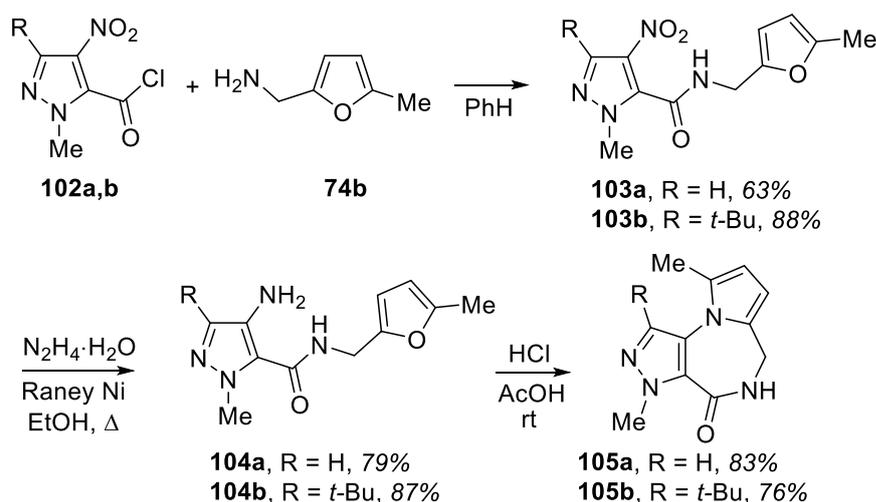
Таблица 23. Синтез пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **92** из *N*-фурфурил-2-нитробензамидов **91** и **97**.



91/97	R¹	R²	R³	R⁴	101	Выход 101, %	92	Выход 92, %
91a	Me	H	H	H	a	75	a	81
91f	Me	H	H	Me	b	79	e	80
91d	<i>t</i> -Bu	H	H	H	c	43	h	19
91k	Me	Me	H	H	d	42	k	81
91l	Me	Ph	H	H	e	40	l	67
97a	Me	H	Me	H	f	70	n	63
97d	Me	H	4-ClC ₆ H ₄	H	g	80	p	77

Мы показали также, что предложенный метод может быть применён для синтеза пирролодизаепинов, аннелированных к гетероциклам. Для этого из 5-метилфурфуриламина (**74b**) и 4-нитропиразол-5-карбонилхлоридов **102** мы получили соответствующие амиды **103**, которые восстанавливали в 4-аминопиразол-5-карбоксамиды **104**. Обработка последних соляной кислотой в уксусной кислоте позволила нам с хорошими выходами получить 5,6-дигидропиразоло[3,4-*f*]пирроло[1,2-*a*]дизаепин-4(3*H*)-оны **105** (Схема 33).

Схема 33

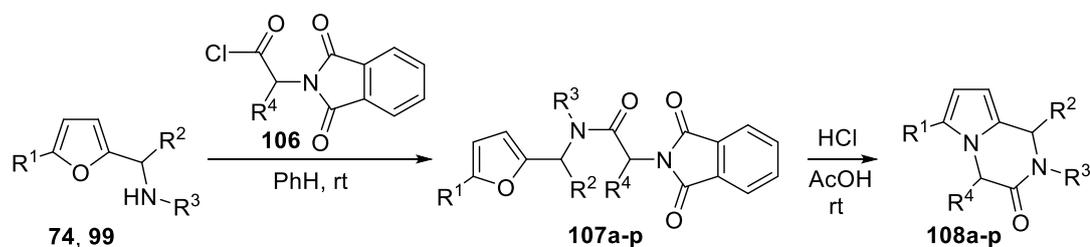


2.5. Синтез тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазинов

Далее мы показали, что при обработке системой HCl/AcOH *N*-фурфуриламинов защищённых α -аминокислот образуются производные пирроло[1,2-*a*]пиазина. Для получения исходных амидов мы проацилировали соединения **74a-h** 2-(фтали-

мидо)ацилхлоридами **106** и получили серию амидов **107**. Кроме того, используя ранее описанный метод (Схема 30), мы получили *N*-фурфуриланилины **99a-g**, которые также превратили в амиды действием **106a**. Обработка синтезированных амидов **107** в условиях, использованных для синтеза пирроло[1,2-*a*]диазепинов, инициирует домино-реакцию, в результате которой амиды **107** превращаются в 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-3-оны **108** (Таблица 24).

Таблица 24. Синтез 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-3-онов **108**



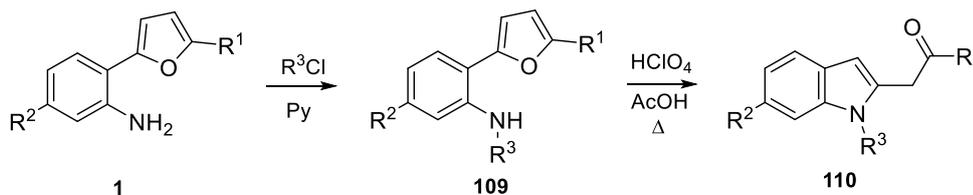
74/99	R ¹	R ²	R ³	106	R ⁴	107, 108	Выход 107, %	Выход 108, %
74a	H	H	H	a	H	a	79	0 (смола)
74b	Me	H	H	a	H	b	82	67
74c	Et	H	H	a	H	c	90	65
74d	<i>t</i> -Bu	H	H	a	H	d	88	73
74f	Me	Me	H	a	H	e	82	32
74g	Me	Ph	H	a	H	f	80	15
74h	Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	H	a	H	g	88	0 (смола)
99a	Me	H	4-ClC ₆ H ₄	a	H	h	91	69
99b	Me	H	2-FC ₆ H ₄	a	H	i	81	74
99c	Me	H	4-MeC ₆ H ₄	a	H	j	79	69
99d	Me	H	4-MeOC ₆ H ₄	a	H	k	84	62
99e	Me	H	4-FC ₆ H ₄	a	H	l	95	67
99f	Me	H	4-F ₃ CC ₆ H ₄	a	H	m	76	70
99g	Me	H	3-F ₃ CC ₆ H ₄	a	H	n	85	59
74b	Me	H	H	b	Me	o	82	65
74b	Me	H	H	c	<i>i</i> -Pr	p	84	57

Реакция образования пирроло[1,2-*a*]пиазинов **108** протекает с хорошими выходами, за исключением реакций 5-незамещенного фурана **93a**, что согласуется с общей тенденцией осмоления 5-незамещенных фуранов в кислотных условиях, и амидов **107e-g**, полученных из вторичных фурфуриламинов **74f-h**. Аналогичная тенденция наблюдалась для превращения соответствующих амидов **87** в пирролодиазепины. Нужно отметить, что амиды **107e,f**, полученные из **74f,g**, всё-таки образуют с невысокими выходами целевые пирролопиазины **108**, но увеличение стабилизации фурфурильного катиона введением в фенильное кольцо метоксигрупп приводит к полному осмолению реакционной смеси в случае **107g**.

2.6. Рециклизация 2-(2-аминофенил)фуранов в 2-(2-оксоалкил)индолы

В обсуждавшихся реакциях в качестве электрофильного центра выступал α -атом фурана (путь *a* на схеме 10). Мы показали, что фураны могут также вступать в реакцию с нуклеофилами по β -положению (путь *b*), выступая таким образом в качестве синтетического эквивалента 1,3-дикетона. При обработке 2-(2-аминофенил)-фуранов **1** сульфониалогенидами были получены сульфиамиды **109**, которые под действием кислот превращались в 2-(2-оксоалкил)индолы **110** (Таблица 25).

Таблица 25. Синтез сульфиамидов **109** и 2-(2-оксоалкил)индолов **110**



1	R ¹	R ²	R ³	109, 110	Выход, %	
					109	110
a	Me	H	Ts	a	65	83
b	Et	H	Ts	b	68	80
c	Me	Me	Ts	c	65	75
d	Me	Cl	Ts	d	69	85
e	Me	MeO	Ts	e	57	64
f	Et	Cl	Ts	f	73	73
g	Bn	H	Ts	g	72	56
h	4-MeC ₆ H ₄ CH ₂	H	Ts	h	78	60
i	CO ₂ C ₂ H ₅	H	Ts	i	80	-
j	H	H	Ts	j	70	-
k	CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	Cl	Ts	k	62	45*
l	CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	Me	Ts	l	64	43*
m	Me	Me	Ms	m	55	68
n	Me	Me	Ac	n	52	-
o	Me	Me	Bz	o	68	-

*Продукты были выделены в виде соответствующих 5-индолил-4-оксокислот.

Структура **110a** была доказана методом РСА (Рис. 9). Механизм реакции включает протонирование фурана по атому С2 с последующей нуклеофильной атакой *орто*-аминогруппы в катионе **L** по атому С3 фурана. Параллельно протекает протонирование фурана по атому С5 с образованием катиона **N** и далее 1,4-дикетон **111**, которые были выделены при использовании насыщенного раствора HCl в этаноле.

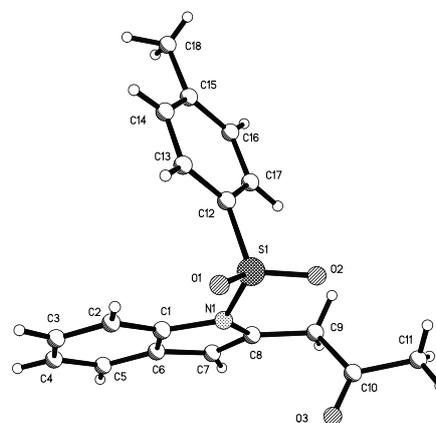
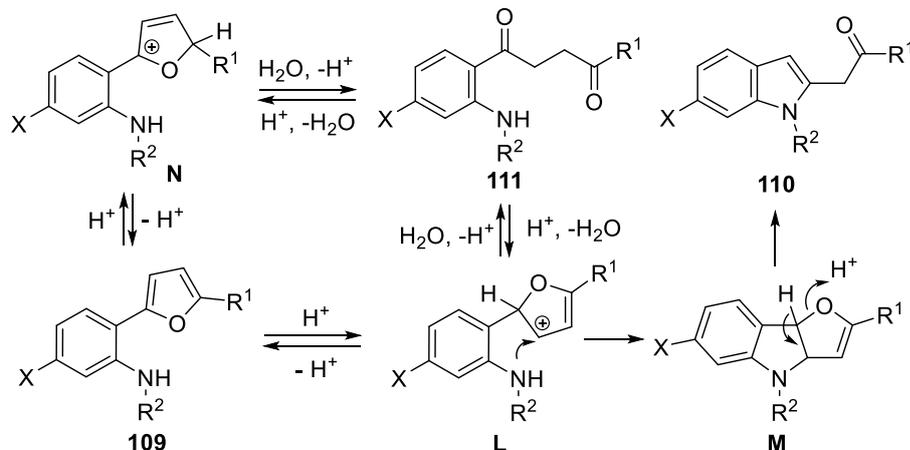


Рис. 9. Структура **110a**.

Образование **111** является обратимым процессом; при обработке **111с-е** 70% HClO_4 в AcOH с высоким выходом образуются индолы **110с-е** (Схема 34).

Схема 34

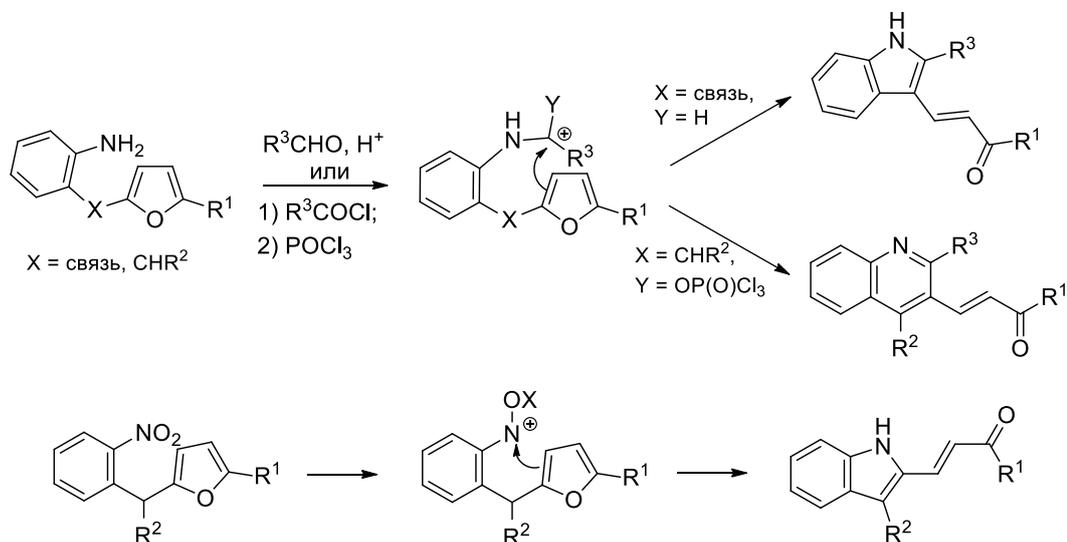


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной работе разработаны и оптимизированы методы превращения простых производных фурана, легко получаемых при переработке биомассы, в различные азгетероциклы: полизамещённые индолы и хинолины, замещённые $5H$ - и $11H$ -индоло[3,2- c]хинолины, пирроло[1,2- a]пиразины, пирроло[1,2- a][1,4]дiazепины, их бензо- и гетарен-аннелированные производные, $10H$ -пирдазино[1,6- b]изохинолины, 2-(аминометил)пирролы, фууро[2',3':3,4]циклогепта[1,2- b]индолы и фууро[2',3':3,4]циклогепта[1,2- c]изохинолины, а также в 3-(3-оксоалкил)изокумарины и нафто[1,2- b :3,4- b']дифураны.

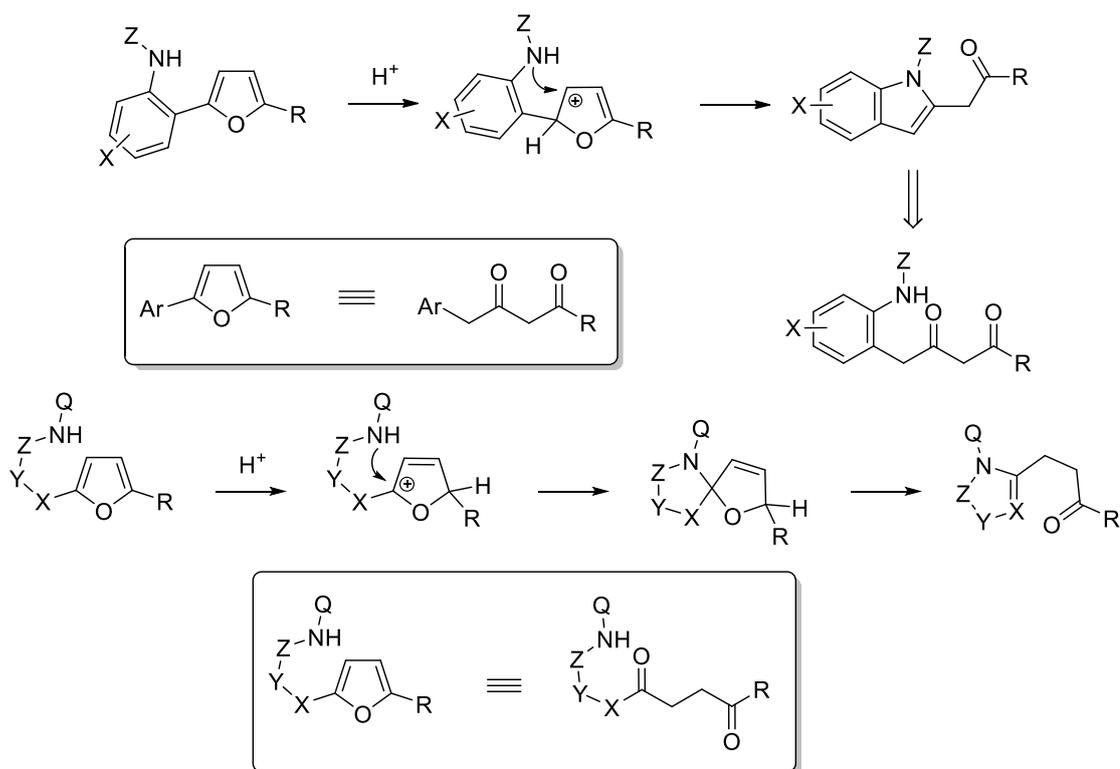
Разработанные методы можно разделить на две большие группы. В первой фурановый цикл выступает в роли нуклеофила, а электрофилом является либо аминоалкильный катион, получаемый в условиях реакций Пикте-Шпенглера или Бишлера-Напиральского, либо нитрениевый ион (схема 35).

Схема 35



Вторую группу образуют превращения, в которых протонирование фуранового цикла превращает его в электрофил, взаимодействующий с нуклеофильной аминогруппой, соединённой с α -атомом углерода фурана линкером. Линкер может содержать два, три или четыре атома, причём в первом случае фуран выступает в необычной роли синтетического эквивалента 1,3-дикетона; в остальных реакциях фуран реагирует как синтетический эквивалент 1,4-дикетона (схема 36). Если линкер образован исключительно атомами углерода, образующийся азатетрацикл содержит только один гетероатом; при использовании линкеров, содержащих не только углеродные атомы, можно получать гетероциклы, содержащие более одного гетероатома.

Схема 36



В ходе исследования определены факторы, влияющие на направление протекания изученных процессов, найдены условия, позволяющие селективно получать один из возможных продуктов соответствующей реакции; выявлены сферы применимости разработанных подходов, найдены ограничения для их использования. Кроме того, продемонстрирована возможность использования разработанных методов в полном синтезе природных соединений, а также их синтетических аналогов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработка эффективных методов переработки биомассы в продукты тонкого химического синтеза является одной из глобальных тенденций развития химии и технологии последних лет. В данной работе показано, что производные фура-

на, легко получаемые из фурфурола или 5-(гидроксиметил)фурфурола, первичных продуктов переработки биомассы («молекулярных синтетических платформ»), могут быть превращены в разнообразные азагетероциклы (пирролы, индолы, хинолины, diaзепины, их бензо- и гетарен-аннелированные производные). При этом фурановый цикл предоставляет от одного до четырёх атомов углерода для образования новой циклической системы.

2. Открыта новая реакция синтеза индолов, основанная на катализируемом кислотой взаимодействии 2-(2-аминофенил)фуранов с альдегидами и приводящая к образованию 2-арил-3-(2-ацилвинил)индолов, представляющих интерес в качестве физиологически активных соединений, а также в качестве интермедиатов для дальнейших превращений благодаря наличию в молекуле легко функционализируемых групп. Определена сфера применимости открытой реакции, показаны её возможные ограничения. На основе этой реакции разработан новый простой и эффективный метод синтеза индоло[3,2-*c*]хинолинов, алкалоида изокриптолепина, проявляющего противомаларийные свойства, а также его производных.
3. Обнаружена необычная реакция деацилалкенилирования 2-арил-3-(2-ацилвинил)индолов при действии гидрохлорида фенилгидразина. В сочетании с открытой реакцией синтеза этих индолов этот процесс можно рассматривать как метод получения 6-замещённых-2-арилиндолов, трудно доступных иными методами.
4. Открыта новая реакция синтеза полифункционализированных хинолинов, основанная на катализируемой кислотой перегруппировке 2-[(2-ациламино)бензил]-фуранов. Определена сфера применимости этой реакции. Показано, что диастереоселективность реакции определяется заместителем при атоме С(4) образующегося хинолинового ядра: в случае (гетеро)ароматического заместителя фрагмент α,β -ненасыщенного кетона в хинолине имеет *Z*-конфигурацию, а при отсутствии заместителя (атом водорода) – *E*-конфигурацию.
5. Показано, что реакция восстановительной рециклизации 2-(2-нитробензил)фуранов в 2-(3-оксоалкил)-3-фурилиндолы при действии SnCl_2 протекает через катализируемую кислотой Льюиса (Брэнстеда) электрофильную атаку промежуточно образующегося нитрозосоединения на α атом углерода фурана. Установлено влияние заместителей в субстрате на хемоселективность процесса.
6. Определено влияние заместителей как в ароматическом, так и в фурановом цикле, а также условий проведения реакции на направление кислотно-катализируемой рециклизации (2-аминофенил)дифурилметанов. Выявлены сходство и различие в поведении (2-аминофенил)дифурилметанов, 2-гидроксифенильных аналогов и других (2-аминофенил)ди(гетарил)метанов. Определены условия селек-

- тивного образования 2-(3-оксоалкил)-3-фурилиндолов, 2-(3-оксоалкил)-3-(1,4-диоксоалкил)индолов, фууро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-*b*]индолов.
7. Показано, что кислотнo-катализируемая рециклизация 2-фурфурилбензойных кислот приводит к образованию 3-(3-оксоалкил)изокумаринов; в случае 2-(дифурилметил)бензойных кислот первоначально образующийся продукт вступает во вторичную реакцию циклизации с образованием фууро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-*c*]изокумаринов. Реакцией 3-(3-оксоалкил)изокумаринов с гидразином впервые получена новая гетероциклическая система пиридазино[1,6-*b*]изохинолина. Взаимодействием гидразина с фууро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-*c*]изокумаринами были получены ранее неизвестные тетрациклические производные фууро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-*c*]изохинолина.
 8. Разработан простой и эффективный метод синтеза труднодоступных производных 2-(аминометил)пиррола, основанный на рециклизации соответствующих фурфуриламинов через последовательность превращений «защита аминoгруппы – гидролиз фурана в 1,4-дикетон – реакция Пааля-Кнорра – снятие защитной группы».
 9. Предложен общий подход к синтезу производных пиррола, аннелированных к азагетероциклическим системам – частично гидрированным пирроло[1,2-*a*][1,4]-диазепинам, их бензо- и гетероарен-аннелированным производным, а также тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиразинам. Предложен и успешно реализован способ решения проблемы низкой эффективности процесса при наличии стерических препятствий циклизации с образованием азепинового цикла, основанный на изучении механизма этих реакций, в том числе с использованием неэмпирических квантово-химических расчётов высокого уровня.
 10. Разработан метод получения из производных 2-(2-аминофенил)фурана соответствующих 2-(2-оксоалкил)индолов, основанный на использовании необычной реакционной способности фуранов как синтетических эквивалентов 1,3-дикетонов.

**Основное содержание диссертационной работы
изложено в следующих публикациях**

1. Butin A. V. Synthesis of the 4,10-Dihydro-3H-pyridazino[1,6-*b*]isoquinolin-10-one System by a Furan Recyclization Reaction / A. V. Butin, A. S. Dmitriev, O. N. Kostyukova, V. T. Abaev, I. V. Trushkov // *Synthesis* – 2007. – № 14. – P. 2208-2214.
2. Butin A. V. The effect of *N*-substituent on recyclization of (2-aminoaryl)bis(5-*tert*-butyl-2-furyl)methanes: synthesis of 3-furylindoles and triketoindoles / A. V. Butin, S. K. Smirnov, I. V. Trushkov // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – № 1. – P. 20-24.

3. Butin A. V. Simple and Convenient Synthesis of 4-Unsubstituted-3-(3-oxoalkyl)-isocoumarins / A. V. Butin, A. S. Dmitriev, M. G. Uchushkin, V. T. Abaev, I. V. Trushkov // *Synth. Commun.* – 2008. – V. 38. – № 10. – P. 1569-1578.
4. Butin A. V. Recyclization of (2-Aminophenyl)bis(5-*tert*-butyl-2-furyl)methanes into Indole Derivatives: Unusual Dependence on Substituent at Nitrogen Atom / A. V. Butin, S. K. Smirnov, F. A. Tsiunchik, M. G. Uchushkin, I. V. Trushkov // *Synthesis* – 2008. – № 18. – P. 2943-2952.
5. Бутин А. В. Первый пример синтеза тетрациклической 2,4-ди(*т*ерм-бутил)-6,7-дигидрофуоро[2',3':3,4]циклопента[1,2-*b*]индола / А. В. Бутин, Н. О. Костюкова, Ф. А. Циунчик, С. А. Лысенко, И. В. Трушков // *XTC* – 2010. № 1. – с. 137-139.
6. Butin A. V. Furan Ring-Opening/Indole Ring-Closure: Pictet-Spengler-Like Reaction of 2-(*o*-Aminophenyl)furans with Aldehydes / A. V. Butin, M. G. Uchuskin, A. S. Pilipenko, F. A. Tsiunchik, D. A. Cheshkov, I. V. Trushkov // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – № 5. – P. 920-926.
7. Butin A. V. Furan ring opening – pyrrole ring closure: a new synthetic route to aryl(heteroaryl)-annulated pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepines / A. V. Butin, T. A. Nevolina, V. A. Shcherbinin, I. V. Trushkov, D. A. Cheshkov, G. D. Krapivin // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – V. 8. – № 14. – P. 3316-3327.
8. Butin A. V. Furan Ring Opening – Pyrrole Ring Closure: Simple Route to 5-Alkyl-2-(aminomethyl)pyrroles / A. V. Butin, T. A. Nevolina, V. A. Shcherbinin, M. G. Uchuskin, O. V. Serdyuk, I. V. Trushkov // *Synthesis* – 2010. – № 17. – P. 2969-2978.
9. Бутин А. В. Новый путь к хинолинам через рециклизацию фуранов / А. В. Бутин, Ф. А. Циунчик, О. Н. Костюкова, И. В. Трушков // *XTC* – 2010. – № 12. – P. 1900-1903.
10. Butin A. V. Synthesis of Tetracyclic System of 2,4-Di(*tert*-Butyl)-6,7-Dihydrofuro[2',3':3,4]cyclohepta[1,2-*b*]indole / A. V. Butin, O. N. Kostyukova, F. A. Tsiunchik, M. G. Uchuskin, O. V. Serdyuk, I. V. Trushkov // *J. Heterocycl. Chem.* – 2011. – V. 48. – № 3. – P. 684-690.
11. Butin A. V. Furan Ring Opening – Pyridine Ring Closure: New Route to Quinolines under the Bischler-Napieralski Reaction Conditions / A. V. Butin, F. A. Tsiunchik, O. N. Kostyukova, M. G. Uchuskin, I. V. Trushkov // *Synthesis* – 2011. – № 16. – P. 2629-2638.
12. Butin A. V. Unusual Reactivity of β -(3-indolyl)- α,β -unsaturated ketones. 2-Acylvinyl group removal by phenylhydrazine hydrochloride / A. V. Butin, M. G. Uchuskin, A. S. Pilipenko, O. V. Serdyuk, I. V. Trushkov // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – № 41. – P. 5255-5258.
13. Pilipenko A. S. Furan Ring Opening – Indole Ring Closure: Recyclization of 2-(2-aminophenyl)furans into 2-(2-oxoalkyl)indoles / A. S. Pilipenko, V. M. Mel'chin, I.

- V. Trushkov, D. A. Cheshkov, A. V. Butin // *Tetrahedron* – 2012. – V. 68. – № 2. – P. 619-627.
14. Uchuskin M. G. Furan ring opening – indole ring closure: SnCl₂-induced reductive transformation of difuryl(2-nitroaryl)methanes into 2-(2-acylvinyl)indoles / M. G. Uchuskin, N. V. Molodtsova, V. T. Abaev, I. V. Trushkov, A. V. Butin // *Tetrahedron* – 2012. – V. 68. – № 22. – P. 4252-4258.
15. Uchuskin M. G. From Biomass to Medicines. A Simple Synthesis of indolo[3,2-c]quinolines, antimalarial alkaloid isocryptolepine, and its derivatives / M. G. Uchuskin, A. S. Pilipenko, O. V. Serdyuk, I. V. Trushkov, A. V. Butin // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – № 36. – P. 7262-7265.
16. Trushkov I. V. Furan ring opening – pyrrole ring closure. A simple route to 1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-3-ones / I. V. Trushkov, T. A. Nevolina, V. A. Shcherbinin, L. N. Sorotskaya, A. V. Butin // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – № 30. – P. 3974-3976.
17. Fin'ko A. V. Acid-catalyzed cascade rearrangement of 4-acetoxy-9-furylnaphtho[2,3-*b*]furans / A. V. Fin'ko, V. O. Babikov, A. S. Pilipenko, V. T. Abaev, I. V. Trushkov, A. V. Butin // *Monatsh. Chem.* – 2013. – V. 144. – № 11. – P. 1711-1723.
18. Butin A. V. Fluorinated Furans and Benzofurans / A. V. Butin, I. V. Trushkov, O. V. Serdyuk, V. T. Abaev // *Fluorine in Heterocyclic Chemistry* (ed. by V. Nenajdenko) – Springer: Heidelberg. – 2014. – V. 1: 5-Membered Heterocycles and Macrocycles. – P. 181-231.
19. Трушков И. В. 7-Бензоил-2,4-ди(*трет*-бутил)-6,7-дигидрофуоро[2',3':3,4]циклопента[1,2-*b*]индол / И. В. Трушков, А. В. Бутин // *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты* (под ред. В. Г. Карцева). – М.: МБФНП. – 2014. – т. 2. – с. 528-529.
20. Трушков И. В. 1-[2-(4,4-Диметил-3-оксопентил)-5,6-диметокси-1*H*-индол-3-ил]-5,5-диметилгексан-1,4-дион / И. В. Трушков, А. В. Бутин // *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты* (под ред. В. Г. Карцева). – М.: МБФНП. – 2014. – т. 2. – с. 530-531.
21. Трушков И. В. (1*E*)-1-(6,7-Диметокси-2-фенилхинолин-3-ил)-4,4-диметилпент-1-ен-3-он / И. В. Трушков, А. В. Бутин // *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты* (под ред. В. Г. Карцева). – М.: МБФНП. – 2014. – т. 2. – с. 532.
22. Трушков И. В. 1-{6-Хлор-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1*H*-индол-2-ил}ацетон / И. В. Трушков, А. В. Бутин // *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты* (под ред. В. Г. Карцева). – М.: МБФНП. – 2014. – т. 2. – с. 533.
23. Костюкова О. Н. Способ получения производных (*E*)-4-(6,7-диметокси-2-метил-3-хинолил)-3-бутен-2-она / О. Н. Костюкова, Ф. А. Циунчик, С. А. Лысенко, И.

- В. Трушков, А. В. Бутин // Патент РФ 2425034 рег. в Госреестре 27.07.2011. по заявке N 2010100048 от 11.01.2010 г.
24. Бутин А. В. Способ получения производных 5,6-дигидро-4*H*-бензо[*f*]пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-6-она / А. В., Т. А. Неволина, В. А. Щербинин, И. В. Трушков, Г. Д. Крапивин // Патент РФ 2425037 рег. В Госреестре 27.07.2011. по заявке N 2010100309 от 11.01.2010 г.
25. Учускин М. Г. Способ получения производных 4-{1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1*H*-индол-2-ил}бут-3-ен-2-она / М. Г. Учускин, С. А. Лысенко, Н. В. Молодцова, И. В. Трушков, А. В. Бутин // Патент РФ 2488581 рег. в Госреестре 27.07.2013. по заявке N 20121119343 от 11.05.2012 г.
26. Butin A. V. Recyclization of ortho-Substituted Benzylfurans and Arylfurans. Furan as 1,4- and 1,3-Diketone Equivalent / A. V. Butin, V. T. Abaev, I. V. Trushkov // 23rd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Abstracts of papers. Antwerp, Belgium, 2008, p. 66.
27. Butin A. V. Unusual Transformation of 2-(2-Acylaminobenzyl)furans into Quinolines Under the Bischler-Napieralski Conditions / A. V. Butin, O. N. Kostyukova, F. A. Tsiunchik, S. A. Lysenko, I. V. Trushkov // 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry. Abstracts of papers Bled, Slovenia, 2009, p. 71.
28. Костюкова О. Н. Необычная трансформация 2-(2-ациламинобензил)фуранов в хинолины в условиях реакции Бишлера-Напиральского / О. Н. Костюкова, А. В. Бутин, Ф. А. Циунчик, С. А. Лысенко, И. В. Трушков // Всероссийская конференция по органической химии, посвященная 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН. Сборник тезисов докладов. Москва, 2009, с. 232.
29. Butin A. V. New route to 5*H*-indolo[3,2-*c*]quinolines / A. V. Butin, A. S. Pilipenko, M. G. Uchuskin, I. V. Trushkov // XXIVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Abstracts of papers. Vienna, Austria, 2010, PO-103.
30. Трушков И. В. Индолы из фуранов / И. В. Трушков, А. В. Бутин // Всероссийская конференция «Органический синтез: химия и технология» Сборник тезисов. 2012, Екатеринбург, П-4.
31. Учускин М. Г. Реакция псевдоокислительного раскрытия фурана в синтезе функционализированных индолов / М. Г. Учускин, Н. В. Молодцова, С. А. Лысенко, И. В. Трушков, А. В. Бутин // Всероссийская конференция «Органический синтез: химия и технология» Сборник тезисов. 2012, Екатеринбург, С-109.
32. Trushkov I. V. Furans as synthons of 1,3-diketones. Recyclization of 2-furylanilines into 2-(2-oxoalkyl)indoles / I. V. Trushkov, A. S. Pilipenko, A. V. Butin // XXVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry. Book of Abstracts. Reading, United Kingdom. 2012, PP-8.

33. Uchuskin M. G. Furan ring opening – indole ring closure: SnCl₂-induced reductive transformation of difuryl(2-nitroaryl)methanes into 2-(2-acylvinyl)indoles / M. G. Uchuskin, N. V. Molodtsova, V. T. Abaev, I. V. Trushkov, A. V. Butin // XXVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry. Book of Abstracts. Reading, United Kingdom. 2012, PO-9.
34. Fin'ko A. V. 4-Acetoxy-9-furylnaphtho[2,3-b]furans into naphthodifurans recyclization: scope of applicability / A. V. Fin'ko, A. Yu. Semka, V. O. Babikov, I. V. Trushkov, A. V. Butin // XXVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry. Book of Abstracts. Reading, United Kingdom. 2012, Book of Abstracts, PO-13.
35. Бутин А. В. Фуран как эквивалент 1,4- или 1,3-дикетона в реакциях рециклизации в производные индола / А. В. Бутин, И. В. Трушков // III Международная конференция «Техническая химия от теории к практике», г. Пермь, 2012. – Сборник статей. – Том 1. – С. 15.
36. Trushkov I. Furan Recyclizations as a Route to Nitrogen Heterocycles / I. Trushkov, A. Butin // XVth International Conference “Heterocycles in Bio-organic Chemistry” Program and Abstract Book, Riga, Latvia, 2013, p. 40.
37. Uchuskin M. Unusual Furan Recyclization in the Indole Synthesis / M. Uchuskin, N. Molodtsova, I. Trushkov, A. Butin // XVth International Conference “Heterocycles in Bio-organic Chemistry” Program and Abstract Book, Riga, Latvia, 2013, p. 122.
38. Бутин А. В. Производные фурана в синтезе азаетероциклов / А. В. Бутин, И. В. Трушков // Новые направления в химии гетероциклических соединений. Третья Международная конференция. Сборник тезисов докладов Пятигорск, Россия, 2013, с. 63.