

М. Г. Кадиева, Э. Т. Оганесян

СПОСОБЫ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРАНА

(ОБЗОР)

Систематизированы имеющиеся в литературе за последние 15 лет данные по способам построения бензофуранового ядра. Приведены механизмы реакций, использование их в синтезе биологически активных веществ.

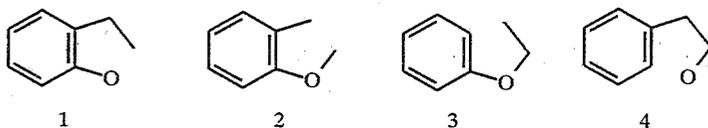
По структурному многообразию и распространенности в природе производные бензофурана значительно уступают как изоэлектронному аналогу — индолу, так и хроману. Широкий спектр фармакологических свойств отдельных бензофуранов свидетельствует о том, что поиск новых биологически активных соединений в данном ряду представляет несомненный интерес. С этих позиций синтетические методы могут оказать неоценимую помощь в целенаправленном получении структур, характеризующихся заданными фармакологическими свойствами.

Все многообразие известных методов синтеза бензофуранов можно объединить в две группы. Первая группа предполагает формирование аннелированного гетероциклического, в данном случае фуранового, цикла путем внутримолекулярной циклизации производных бензола. Вторая группа методов встречается реже и сводится к созданию аннелированного карбоциклического ядра.

В некоторых случаях производные бензофурана более целесообразно получать из других би- или трициклических структур [1].

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРАНА, ОСНОВАННЫЕ НА ПОСТРОЕНИИ ГЕТЕРОЦИКЛА

Известны синтезы бензофуранов, включающие построение фуранового фрагмента по одному из возможных четырех типов:



Из них реакции первых трех типов используются давно [2], а четвертого типа, приводящие к формированию связи между кислородом и арильным углеродом [3], предложены лишь в последнее время.

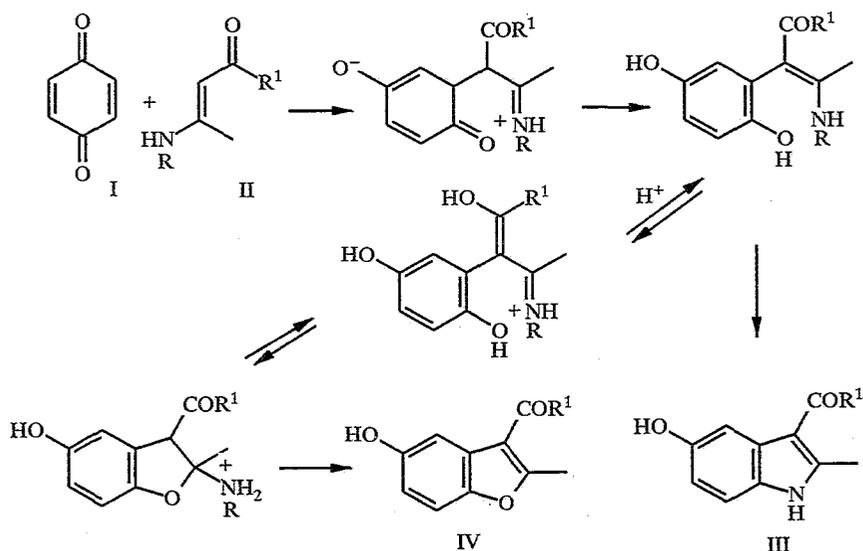
Синтезы, протекающие по типу 1

Все способы конденсации сводятся к формированию связи С—О, т. е. реализуются по первому типу. Исходными соединениями являются орто-замещенные фенолы. Заместители в орто-положении должны

содержать электронодефицитный β -углеродный атом, являющийся структурным звеном какого-нибудь ненасыщенного фрагмента либо связанный с атомом, характеризующимся достаточно сильным М-эффектом. Наиболее простой и наглядный пример данной реакции — циклодегидрирование 2-стирилфенола с получением 2-фенилбензофурана [4].

Среди известных методов синтеза, относящихся к первой группе, заслуживает внимания реакция Неницеску, заключающаяся в конденсации хинонов с енаминами по Михаэлю с последующей циклизацией [5—9]. Возможность легко варьирования структур исходных енаминов позволяет значительно расширить арсенал целевых соединений, что весьма удобно при синтезе биологически активных веществ [10—15]. Кроме замещенных хинонов в качестве исходных можно использовать и аренсульфонамиды [16]. В одних и тех же условиях данная реакция может протекать в двух или более альтернативных направлениях. В зависимости от структуры енамина могут сразу получаться бензофурановые и индольные производные, причем их соотношение увеличивается в сторону первого при переходе от N-алкил- к N-ариленаминам [12].

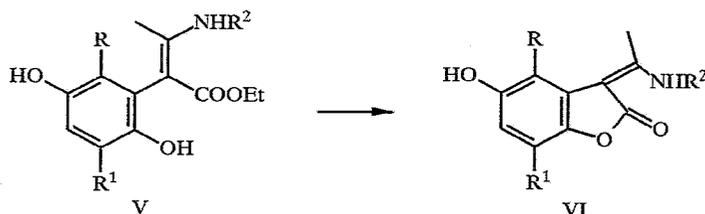
Конденсацией хинона (I) и енамина (II) в нитрометане получают индол (III). В кислой же среде аддукт протонируется по атому азота, вследствие чего остается единственный нуклеофил — кислород, поэтому имеет место замыкание фуранового (IV), а не пиррольного цикла [17].



Влияние природы растворителя на направление процесса наблюдается на примере взаимодействия 2-ацетилбензохинона-1,4 с енамином в уксусном ангидриде и толуоле [18]: в первом случае получается 4-ацетил-5-гидрокси-2-метилбензофуран, а во втором — его 2,3-насыщенный аналог.

Если исходный енаминогидрохинон (V) содержит объемные заместители в бензольном ядре и при атоме азота, то в кислой среде (CH_3COOH , H_2SO_4) имеет место формирование не фуранового, а бутиролактонного цикла (VI), что объясняется понижением скорости кислотного гидролиза енаминов из-за

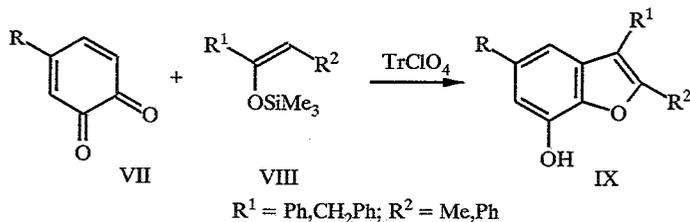
стерического ингибирования енаминового сопряжения [19] в присутствии сильных кислот.



При взаимодействии хинонов с морфолиновым енамином бензилметилкетона реакция протекает исключительно по метильной группе с образованием 2-бензилбензофурана [20].

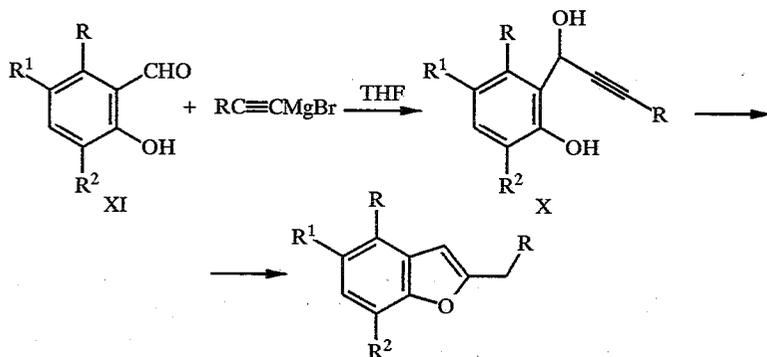
Описано получение бензофур-3-илфенилкетона в результате введения в реакцию Неницеску 1-бензоил-2-диметиламинопропена-1 [12, 21].

Имеются данные, что и 1,2-бензохинон (VII) вступает в реакцию присоединения [8, 22] с производными триметилсилилоксиэтилена (VIII) с образованием 7-гидроксibenзофурана (IX).

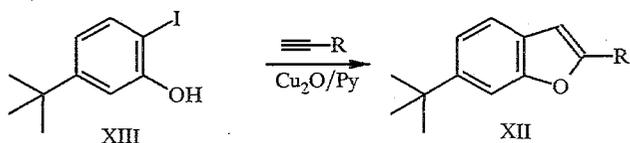


Во избежание образования смеси 5- и 6-членных бензогетероциклов исходный 2-гидроксиарил(2-метилпропенил)кетон йодируют в присутствии ацетата серебра или оксида ртути [23], что приводит к 3-гидрокси-2-(2-йод-2-пропил)бензофуранам. Подобный механизм конкурентного образования бензофурана и кумарина наблюдается и в реакции Виттига [24, 25]. Сюда же можно отнести конденсацию салицилового альдегида с изоцианидом [26] с получением 2-аминобензофурана.

Аналогично в бензофурановые производные циклизуются этинилзамещенные аналоги, в частности 3-(2-гидроксифенил)пропин-1-ол-3 (X) [27], полученный взаимодействием салицилового альдегида (XI) с реактивом Иодича.



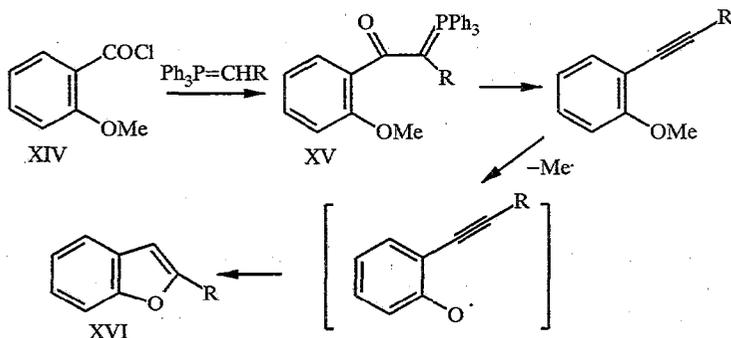
Широкое применение в качестве препаративного метода находит синтез 2-замещенных бензофуранов (XII) [28—31] из 2-галогенфенолов (XIII) и различных ацетиленидов, образующихся в реакционной смеси после добавления ацетилена и оксида меди (I) в среде азота [32].



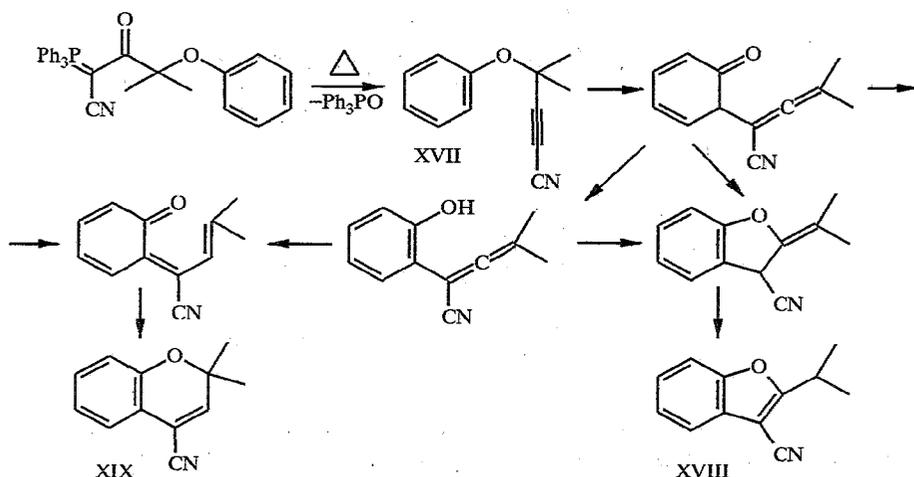
Здесь можно использовать различные катализаторы, содержащие палладий [33—36], LiCl [37], а также межфазный катализ (Bu_4NCl) [33, 37]. К сожалению, условия метода не позволяют получить 3-замещенные производные. Следует заметить, что заместители во всех других положениях не влияют на ход реакции. Данный метод применяется в синтезе эгонола [38]. Используя соответствующие *орто*-производные анилина, по этому способу можно получить производные индола или 3-фенилциннолина [36], из 2-этилметилфенола — производные хромана и др. [34].

Аминали ароматических 2-гидроксиальдегидов при нагревании реагируют с ацетиленовыми производными с образованием 2-винилиден-3-аминобензофуранов [39]. В триметилпиридине по аналогичному механизму происходит внутримолекулярная циклизация 2-метокси-1-пропаргилбензола в присутствии йодида лития [40]. Подобная реакция имеет место и при фотохимическом декарбосилировании диарилциклопропенона [31], но, как правило, здесь образуется смесь 2-фенилэтилфенола и ожидаемого продукта циклизации — 2-фенилбензофурана.

Для реализации описанного выше синтеза исходные ацетиленовые производные нередко получают реакцией Виттига при взаимодействии 2-метоксибензоилхлорида (XIV) с метилтрифенилфосфораном [41] и последующим вакуумным пиролизом промежуточного β -илида (XV), превращающегося далее в бензофуран (XVI). Авторы предполагают, что имеет место радикальное замещение.

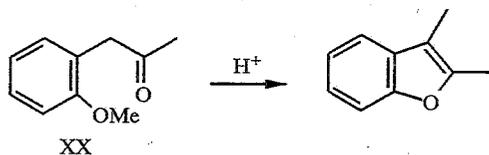


Для получения бензофуранов с использованием реакции Виттига применяют арилпропаргильные эфиры (XVII) [24, 25, 42]. В данном случае оба аллильных углерода являются одинаково электронодефицитными, поэтому наряду с бензофураном (XVIII) образуется и бензопиран (XIX).



Кляйзеновской перегруппировкой из фенолового эфира 2-(2-пропенил-фенил)изопронентиоловой кислоты [43] получен 7-аллил-2-метилбензофуран.

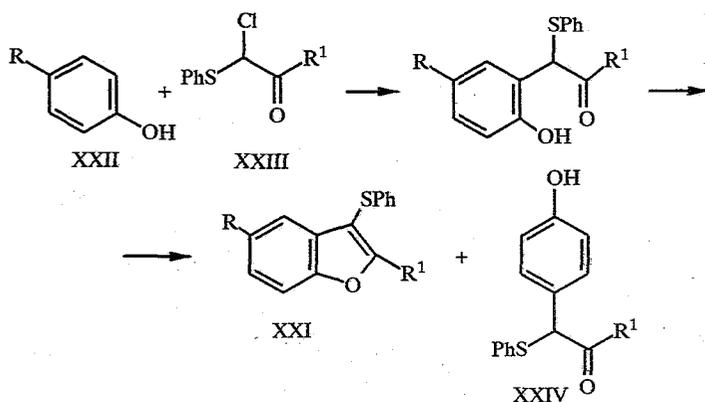
Помимо фенолов, содержащих ненасыщенные заместители, в реакцию, приводящую к формированию бензофуранового цикла, как было указано выше, могут вступать карбонильные и гидроксильные производные [44]. К примеру, циклизация производных 2-метоксифенилпропан-2-она (XX) под действием кислот Льюиса (VBg_3 в CH_2Cl_2 [45—47]), фенил-(2-*R*-оксибензил)кетона в HCl [48] или феноксипропиофенона в ПФК [49], конденсация 2-гидроксиэтилфенола с этиловым эфиром 4-гидроксибензойной кислоты при кипячении в спиртовой HCl [44] также приводят к бензофурану. Происходит типичная нуклеофильная атака поляризованного углерода карбонильной группы, в результате чего образуется связь C—O .



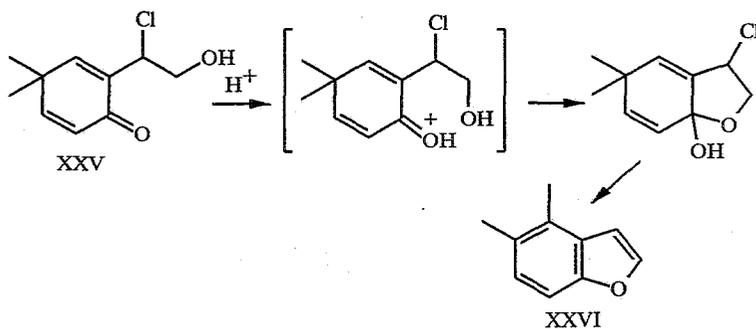
Скорость этой реакции повышается, если использовать не метилзамещенный фенол, а, к примеру, 2-(ацилбензил)тетраметилфосфорамидат [50]. Очевидно, фосфорсодержащий остаток отщепляется легче, чем метилкатион.

При взаимодействии 4-метоксифенола с 2-ацетил-2-хлоруксусной кислотой [51] в присутствии H_2SO_4 на первой стадии карбонильный углерод связывается с арильным, а затем уже менее электронодефицитный третичный углерод взаимодействует с кислородом с образованием 5-метоксибензофуран-2-карбоновой кислоты. Данный тип взаимодействия удобен для синтеза биологически активных соединений — производных бензофуран-2-карбоновой кислоты из соответствующих кетокислот [52] или диарилзамещенных аналогов [53].

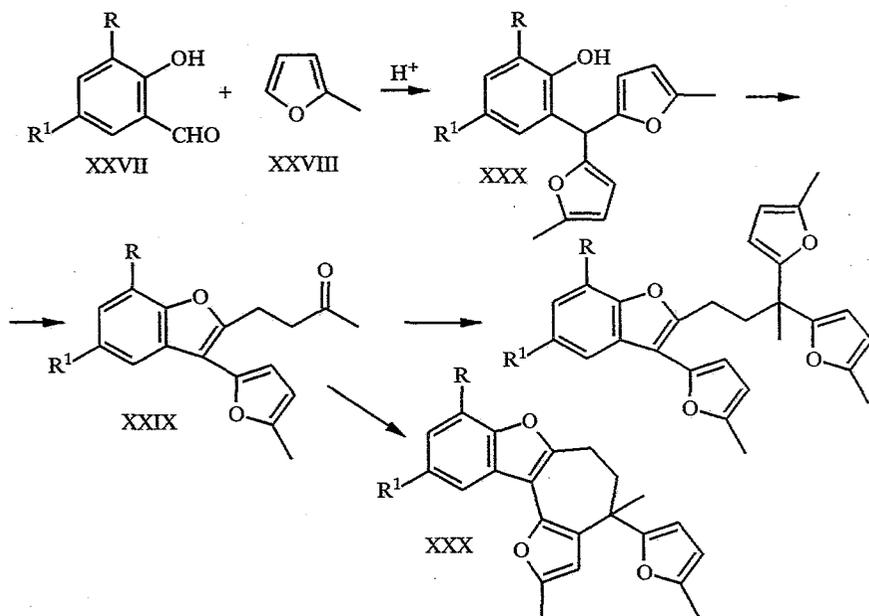
Исходные 2-гидроксиацетофеноны для синтеза бензофуранов (XXI) можно получить в результате конденсации фенолов (XXII) с замещенными фенилтиохлоркетонами (XXIII) в присутствии кислот Льюиса [54]. Если $\text{R} = \text{H}$, то наряду с основным продуктом образуется незначительное количество *n*-изомера (XXIV). Тиофенольная группа легко удаляется действием никеля Ренея.



В кислой среде внутренняя циклизация производного циклогексадиенона (XXV) приводит к замыканию бензофуранового цикла (XXVI) [55].



В результате пинакового восстановления салицилового альдегида образуется *транс*-1,2-ди-(2-гидроксифенил)этиленгликоль [56], претерпевающий в дальнейшем пинаколиновую перегруппировку, приводящую к получению бензофурилбензофуранов, 2-(2-гидроксифенил)-2,3-дигидробензофурана, 2-(2-гидроксифенил)бензофурана, соотношение которых зависит от температурного режима.



К методам конденсации можно также отнести своеобразное взаимодействие салициловых альдегидов (XXVII) с 2-метилфураном (XXVIII) в кислой среде [57—59], в результате чего получается ряд продуктов, в том числе и 3-фурилбензофуран (XXIX). Изменяя условия реакции, можно повысить выход того или иного вещества до количественного. Примечательно, что этот путь — один из немногих, позволяющих легко получить 3-гетарилзамещенные производные.

Способы получения гидроксифенилдифурилметанов (XXX) [60, 61] и их структурных аналогов [62] в условиях, идентичных описанным выше, достаточно трудоемки, но ни один из них не рассматривается как возможный метод синтеза бензофуранов [63].

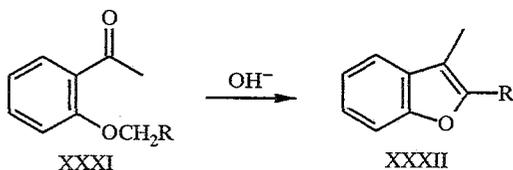
Щелочная конденсация, механизм которой достаточно хорошо изучен, используется редко. При взаимодействии, например, замещенного салицилового альдегида с метиловым эфиром 2-бром-2-фенилуксусной кислоты [64] получается 2-фенилбензофуран, а из 2-гидроксифенацилхлорида при кипячении в спирте с ацетатом натрия образуется бензофуран-3-он [65], который далее переходит в 2,3-дизамещенный бензофуран. Аналогично реагирует циклогексан-1,3-дион с этиловым эфиром 3-бром-2-оксипропионовой кислоты [66].

Йодбензолдиацетат замещает метиленовый протон в α -бензоил-2-гидроксиацетофеноне [67], способствуя тем самым образованию 2-бензоил-3-гидроксибензофурана. Циклизация 2-алкоксикоричных кислот приводит к 2,3-дигидробензофуран-3-уксусной кислоте [68].

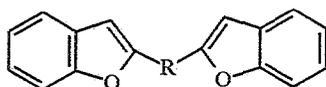
Таким образом, важнейшим условием получения бензофуранов внутримолекулярной циклизацией *орто*-замещенных фенолов является наличие заместителя, содержащего электронодефицитный β -углеродный атом. Это ограничивает применение данного типа синтезов для получения 2(3)-замещенных бензофуранов из-за возможности дезактивации атакующего центра.

Синтезы, протекающие по типу 2

Описаны различные варианты внутримолекулярной циклизации 2-алкоксиацетофенонов (XXXI), приводящей к 2-R-3-метилбензофуранам (XXXII). В качестве конденсирующего средства применяют натриевые, калиевые алкоголяты [69, 70—73] или щелочи [74—76] в полярных растворителях [77, 78].



Таким путем были получены производные, в которых два бензофурановых цикла связаны между собой [79—82].



R = связь, алкилен, карбокси, фенил, нафтил, гетарил и др.

При щелочной конденсации салицилового альдегида с 1,3-дихлорацетоном в диоксане образующийся ди(2-формилфенокси)ацетон легко трансформируется в бисбензофурилкетон [83].

Нередко циклизации предшествует конденсация [78, 84—87] замещенных бензальдегидов с метиленактивными соединениями по Перкину. Однако применение данного метода в синтезе биологически активных веществ ограничено набором заместителей, которые можно ввести в фурановый цикл [88].

Разновидностью описанного выше способа можно считать циклизацию 2-хлорметоксифенилкарбонилхлорида или метилового эфира 2-карбэтоксифеноксисукусной кислоты [89] в присутствии триэтиламина. Следует отметить, что здесь вначале образуется кетен, который далее вступает в характерное для него [2 + 2]-циклоприсоединение, приводящее к гетероциклу [84, 90, 91].

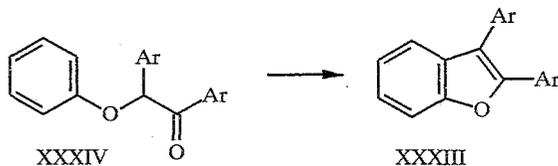
Однако реакция может протекать с образованием целого ряда продуктов [92]. Так, при циклизации 2-(4-ацетилфенокс)уксусной кислоты в диоксане помимо основного соединения образуются 2,3-дигидробензофуран [73] и 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-3,5-дион. Установлено, что при наличии электронодонорных заместителей в бензольном ядре выход последнего существенно повышается, в то время как акцепторные способствуют образованию бензофурана. Эта реакция осуществима и в условиях кислотного катализа [75, 85], о чем свидетельствует получение 3-метил-2-фенилбензофурана [93] циклизацией 2-ацетилфеноксифенилкетона в присутствии $TiCl_4$. Процесс может проходить и по радикальному механизму, что подтверждается получением 3-арил-2-винилбензофурана из 1,5-бирадикалов, генерируемых при облучении аллилоксибензилбензола [94].

Для синтеза бензофуранов этим способом применяются карбонильные соединения [79, 81, 95, 96], а также соответствующие арилцианиды [97], т. е. любые соединения, содержащие в *орто*-положении к алкоксигруппе заместители с электронодефицитным α -углеродным атомом.

Применение методов данного типа позволяет вводить любые заместители в бензольное ядро и в положение 2 бензофуранового цикла.

Синтезы, протекающие по типу 3

Для получения бензофуранов с ароматическими заместителями у $C(2)$ или $C(3)$ (XXXIII) применима реакция внутримолекулярной циклизации 2-арилокси-1,2-диарилэтанона (XXXIV) [98] или других активированных алкоксибензолов [99] при нагревании в присутствии каталитических количеств полифосфорной кислоты.

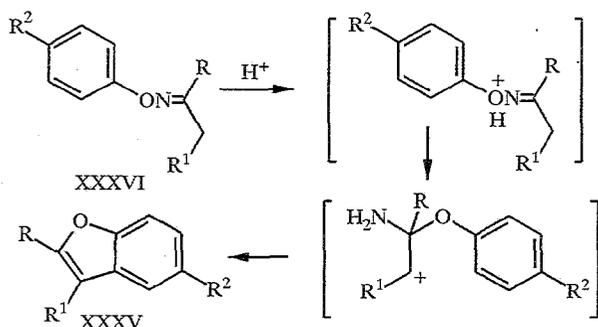


В зависимости от природы заместителей возможны два механизма реакции:

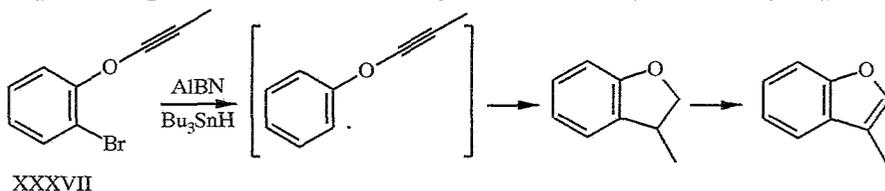
- 1) прямое электрофильное замещение;
- 2) расщепление исходного соединения с образованием ацилкарбениевого иона, который атакует атом углерода с замыканием фуранового кольца. Этот метод удобен тем, что практически можно получить бензофураны с любыми заданными заместителями в фурановом, тем более, в бензольном циклах [100, 101]. Кроме того, он является одним из немногих, успешно используемых для синтеза биологически активных гетероциклических производных карбоновых кислот. Например, в результате циклизации этил-3-оксо-2-феноксипропаноата получается эфир бензофуран-2-уксусной кислоты [102], являющийся ингибитором биосинтеза лейкотриенов.

В присутствии тионилхлорида с последующим добавлением хлорида алюминия имеет место перегруппировка 2-(3,4-дихлор-5-метокси)феноксипентановой кислоты в 4,5-дихлор-6-метокси-3-оксо-2-пропилбензофуран [100].

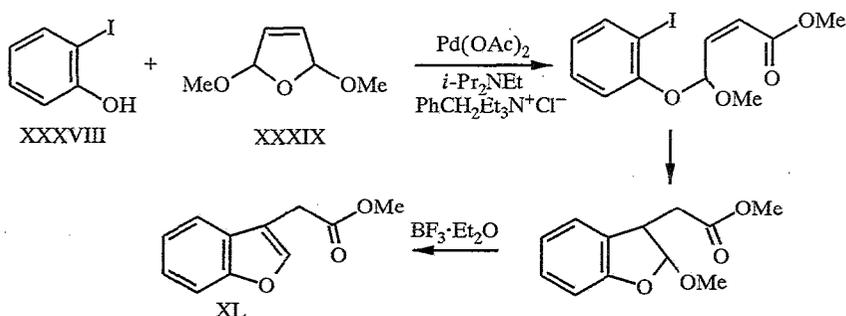
Несколько иначе происходит образование бензофуранов (XXXV) путем циклизации О-арилоксимов (XXXVI) по механизму перегруппировки Бекмана. Этот процесс приводит к формированию связи С—С с участием алифатического и ароматического атомов углерода. В качестве кислого катализатора применяют HCl [103, 104] или H₂SO₄ [105] в спирте, ДМСО, тетрагидрофуране [106] и др. [107]. В результате *анти*-перегруппировки атом азота присоединяет протон, что приводит к образованию электрондефицитного центра и тем самым создаются благоприятные условия для замыкания цикла.



Связь между алкильным и арильным атомами углерода образуется вследствие внутримолекулярной циклизации по радикальному механизму 2-бромэтинил-оксидов (XXXVII), 2-бромвинилоксибензолов [108] или бензоилметилбензолов [109]. Так, при продолжительном кипячении в присутствии динитрила азобизомасляной кислоты (AIBN) и трибутилстаннана образующиеся арильные радикалы взаимодействуют с этинильным атомом углерода.

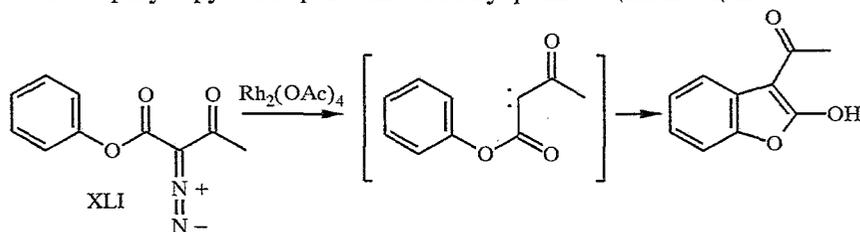


Продукт конденсации 2-йодфенола (XXXVIII) с 2,5-диметокси-2,5-дигидрофураном (XXXIX) также претерпевает перегруппировку в соответствующее производное бензофурана (XL) [110].



Для синтеза производных бензофурана часто используют промежуточно образующиеся карбениевые ионы [111], о чем свидетельствует, например, получение 2,3-дифенилбензофурана конденсацией 4-метоксифенил-(4-метоксифенилхлорметил)кетона с 4-метоксифенолом [112]. Лимитирующей стадией процесса является образование α -ацилкарбениевого иона за счет

элиминирования атома хлора. В присутствии поташа конверсия исходных соединений остается невысокой, что объясняется нейтрализацией выделяющейся в процессе конденсации хлороводородной кислоты, катализирующей процесс. При введении в реакцию резорцина вместо фенола образуется фуробензофуран. В другом случае карбен генерируют из соответствующего диазосоединения (XLI) [111] в присутствии ацетата родия, который однозначно регулирует направленность внутренней циклизации.



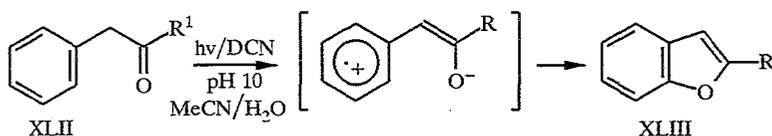
Модификации методов синтеза, относящиеся к третьему типу реакций, преимущественно реализуются по S_E -механизму. Как можно видеть, наблюдается определенная аналогия с реакциями, относящимися к типу 1, где атакующей частицей также является электронодефицитный углерод.

Синтезы, относящиеся к типу 3, не нашли широкого применения в лабораторной практике из-за использования относительно дефицитных реагентов.

Синтезы, протекающие по типу 4

Отличительным признаком реакций, протекающих по типу 4, является то, что формирование фуранового ядра осуществляется путем образования связи между кислородом и арильным углеродом.

При облучении ртутной лампой бензилкетоны (XLII) в присутствии 1,4-дигидроксибензола (DCN) [3] переходят в промежуточный радикал, который далее превращается в соответствующий бензофуран (XLIII). Замыканию фуранового цикла предшествует внутримолекулярная нуклеофильная атака карбонильным кислородом. Следует отметить, что попытка использования в качестве исходных соединений алкилбензилкарбинолов не привела к ожидаемому результату.

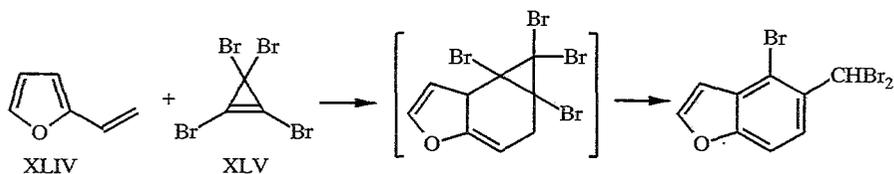


2-Бромзамещенные аналоги кетонов (XLII) также превращаются в бензофуран через стадию образования медьорганического [113] соединения. Очевидно, что синтонами для осуществления данной реакции могут служить лишь производные бензилкетона при условии достаточной электронодефицитности *орто*-положения ароматического ядра, что ограничивает применение метода в лабораторной практике.

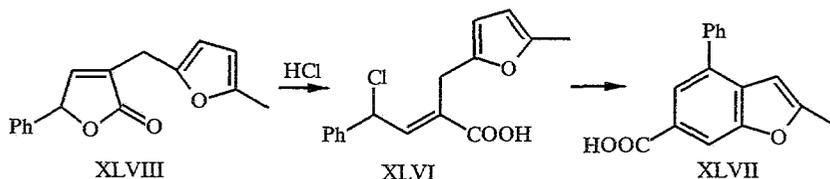
МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРАНА, ОСНОВАННЫЕ НА ПОСТРОЕНИИ БЕНЗОЛЬНОГО ЦИКЛА

Способы синтеза бензофуранов на основе производных фурана не отличаются разнообразием и сводятся к двум типам реакций — циклоприсоединение по Дильсу—Альдеру и S_E -реакции.

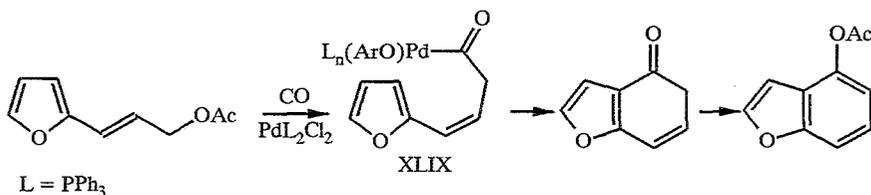
В реакции циклоприсоединения по Дильсу—Альдеру [114, 115] диеном является 2-винилфуран (XLIV). Диенофилы могут быть как алифатические, например производные этилена или акриловой кислоты [115], так и алициклические, в частности производные циклопропена (XLV) [114].



Из α -замещенных фуранов за счет внутримолекулярной S_E -реакции можно получить соответствующие бензофураны. Примером может служить циклизация 2-(5-метилфуран-2-илметил)-4-хлор-4-фенилкротоновой кислоты (XLVI), приводящая к 2-метил-4-фенилбензофуран-6-карбоновой кислоте (XLVII) [116]. Интермедиат для данной реакции получают из соответствующего лактона (XLVIII).



Описан синтез бензофуранов из 3(2)-(2-фурил)аллилацетатов (XLIX) [117]. На первой стадии исходное соединение подвергается карбонилированию, катализируемому дихлорбис(трифенилфосфин)палладием, а на второй карбонильный углерод атакует β -положение гетероцикла с последующей циклизацией. Положение заместителя в фурановом ядре не влияет на формирование связи С—С.

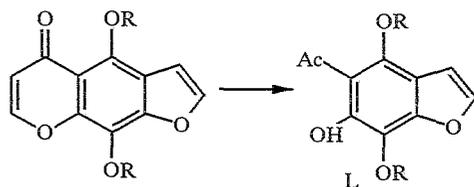


Следует отметить, что производные фурана менее доступны, чем ароматические соединения. Кроме того, существует больше препаративных методов построения гетероциклов, чем бензольных соединений, вследствие чего методы получения бензофуранов, основанные на построении арильного ядра, распространены в значительно меньшей степени, чем синтезы, рассмотренные в предыдущем разделе.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРАНА, ОСНОВАННЫЕ НА ПРЕВРАЩЕНИЯХ БИ- ИЛИ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ЦИКЛОВ

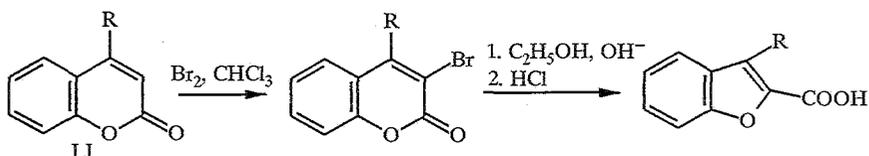
Методы получения бензофуранов из конденсированных систем были рассмотрены отдельно. Из-за относительной дефицитности исходных соединений, а также низких выходов целевых продуктов они не имеют большого препаративного значения.

Из замещенного фуорохромона под действием щелочи можно получить соответствующий бензофуран [118]. Часто в таких случаях возможно образование 5-ацил-6-гидроксибензофуранов (L) [119].



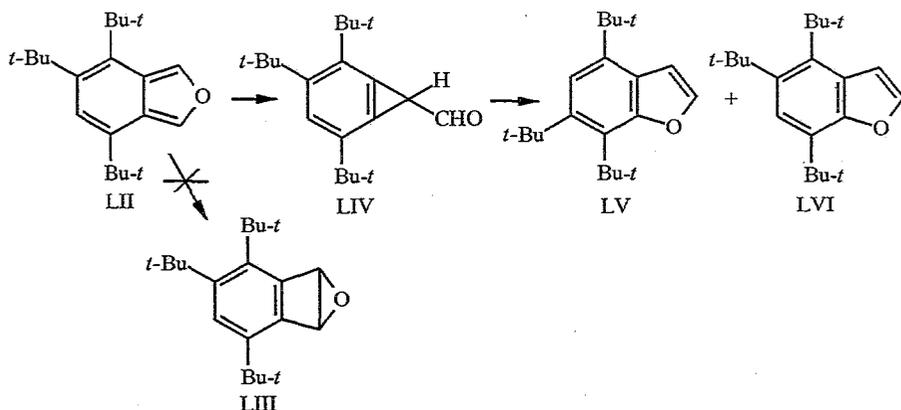
Псорален гидролизуется до 3-(6-гидроксибензофуран-5-ил)акриловой кислоты [120]. Путем фотолиза фуорокумарина был выделен нестабильный продукт 5-формил-6-гидроксибензофуран [121]. В результате взаимодействия соответствующего ароматического альдегида с келлином в спиртовом растворе щелочи были выделены 3-арил(пиридил)бензофураны [122], но, к сожалению, данный способ не может применяться в качестве препаративного для синтеза 3-гетарилпроизводных. Гидразоны ароматических альдегидов также реагируют с фуоробензопиранами с образованием 5-(N-гетарил)бензофурана [123].

Кумарины (LI) или бензопираноны могут служить синтонами для получения бензофуранов по реакции Фиттига—Эберта—Перкина [1, 124, 125] или с помощью пиролиза [126].

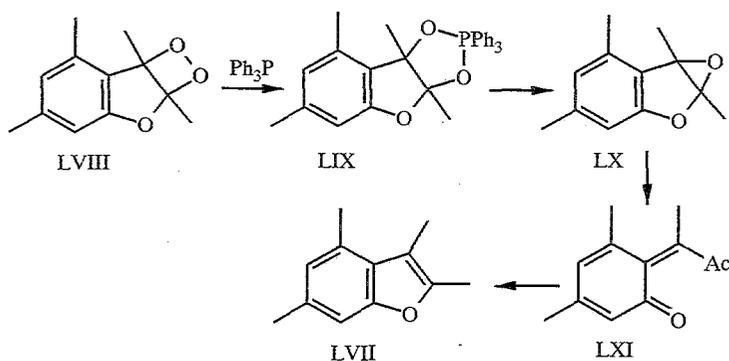


В щелочной среде 3-бромкумарин ведет себя аналогично псоралену: за счет разрыва связи С—О происходит перегруппировка в соответствующую кислоту, которая далее трансформируется в бензофуран [125]. В кислой среде в присутствии окислителя (H_2O_2) имеет место редиклизация соли бензопирилия в бензофуран [127].

Синтоном для получения бензофурана может служить и изобензофуран (LII) [128], который в результате облучения ртутной лампой высокого давления вопреки ожиданиям превращался не в соединение (LIII), а в (3,4,6-три-*tert*-бутилбензо)циклопропен-3-карбальдегид (LIV), который, в свою очередь, перегруппировывался в смесь бензофуранов (LV + LVI).



Заслуживает внимания получение бензофурана (LVII) из диоксетана (LVIII) [129] через стадии последовательных промежуточных фосфадииоксиана (LIX), эпоксида (LX), хинонметида (LXI), структура которых подтверждена встречным синтезом путем окисления конечного продукта. В принципе данный метод можно было бы отнести к типу формирования фуранового кольца за счет образования связи С—О.



Обобщая приведенные в настоящем обзоре данные, можно сделать следующие выводы: 1) к препаративным относятся методы синтеза производных бензофурана, основанные на построении гетарильного цикла; 2) наиболее удобны способы синтеза бензофуранов на основе *орто*-замещенных фенолов (2-йодфенола, эфиров 2-гидроксibenзилкетона, алкоксиацетофенона, салицилового альдегида), а также по реакции Неницеску; данный подход удобен благодаря возможности варьирования заместителей в бензольном ядре; 3) к производным бензофурана приводит дегидрирование их 2,3-насыщенных аналогов или восстановление бензофуранона, нередко являющихся промежуточными соединениями в синтезе бензофуранов из бензольных соединений; 4) существуют ограничения с введением заместителей в фурановое ядро, связанные с особенностями механизмов циклизации; наиболее выгодно с этой точки зрения использовать метод синтеза бензофуранов из производных 2-арилоксиэтанола; 5) для получения производных 5-гидроксибензофурана удобна реакция Неницеску, однако выбор целевых структур ограничивается зависимостью продуктов от природы растворителя; 6) перспективен метод синтеза бензофуранов конденсацией производных салицилового альдегида и сивлана, доступность которых позволяет путем подбора исходных соединений и изменения условий реакции значительно расширить арсенал конечных структур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. с. 639884 СССР / Голяк В. М., Алексеев Н. Н., Губарь В. И., Дуленко В. И. // Б. И. — 1978. — № 48. — С. 89.
2. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. — М.: Изд-во ИЛ, 1954. — Т. 2. — 437 с.
3. Pandey G., Krishna A., Bhalerao U. T. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30 — P. 1867.
4. Imafuki K., Fujita R. // Chem. Express. — 1991. — Vol. 6. — P. 323.
5. Граник В. Г., Любчанская В. М., Муханова Т. И. // Хим.-фарм. журн. — 1993. — Т. 27, № 6. — С. 37.
6. Гринев А. Н., Панишева Е. К., Столярчук А. А., Иванова Н. И., Пискун Р. П. // Хим.-фарм. журн. — 1979. — Т. 13, № 11. — С. 118.
7. Любчанская В. М., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — Т. 28, № 2. — С. 36.
8. Маковецкий В. П., Лукьянчук В. Д. // 3 Всесоюз. конф. «Биоантиоксидант»: Тез. докл. — Москва, 1989. — Т. 1. — С. 231.

9. Engler T. A., Combrink K. D. // 194th ACS Nat. Meet. (Amer. Chem. Soc.): Abstracts. — Washington, 1987. — P. 919.
10. А. с. 1416489 СССР / Любчанская В. М., Вележева В. С., Алексеева Л. М., Мошинец С. А., Шейнкер Ю. Н. // Б. И. — 1988. — № 30. — С. 88.
11. Зотова С. А., Гололобова Т. М., Столярчук А. А., Степанюк Г. И., Бобрук В. П., Иванова Н. И., Мостовая Н. И. // Хим.-фарм. журн. — 1988. — Т. 22, № 1. — С. 35.
12. Любчанская В. М., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // ХГС. — 1992. — № 1. — С. 40.
13. Любчанская В. М., Граник В. Г. // ХГС. — 1990. — № 5. — С. 597.
14. Любчанская В. М., Саркисова Л. С., Алексеева Л. М., Кулешова Е. Ф., Шейнкер Ю. Н., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1992. — Т. 26, № 9—10. — С. 108.
15. Любчанская В. М., Чернов Г. С., Граник В. Г. // ХГС. — 1989. — № 5. — С. 704.
16. Титов Е. А., Грищенко А. С. // ХГС. — 1972. — № 7. — С. 872.
17. Муханова Т. И., Алексеева Л. М., Кулешова Е. Ф., Шейнкер Ю. Н., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1993. — Т. 27, № 2. — С. 60.
18. Kuckländer U., Kuna K. // Arch. Pharm. — 1989. — Bd 322. — S. 183.
19. Микерова Н. И., Панишева Е. К. // ХГС. — 1990. — № 10. — С. 1428.
20. Любчанская В. М., Вележева В. С., Алексеева Л. М., Шейнкер Ю. Н. // ХГС. — 1989. — № 8. — С. 1031.
21. Муханова Т. И., Граник В. Г., Денисов А. В., Трубицина Т. К., Шварц Г. Я., Машковский М. Д. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — Т. 28, № 12. — С. 23.
22. Sagawa Y., Kobayashi Sh., Mukaiyama T. // Chem. Lett. — 1988. — N 7. — P. 1105.
23. Subramanian H., Shanmugam P., Rajendra P. K. J. // Indian J. Chem. B. — 1990. — Vol. 29. — P. 671.
24. Ahluwalia V. K., Mehta Bh. // Indian J. Chem. B. — 1986. — Vol. 25. — P. 1171.
25. Rehman H., Rao J. M. // Synth. Commun. — 1987. — Vol. 17. — P. 1119.
26. Bossio R., Marcaccini S., Paoli P., Pepino R., Polo C. // Synthesis. — 1991. — N 11. — P. 999.
27. Gray M., Parsons P. J., Nearly A. P. // Synlett. — 1992. — N 7. — P. 597.
28. Атаходжаева М. А., Махсумов А. Г. // 3-е Регион. совещ. республик Средней Азии и Казахстана по хим. реактивам: Тез. докл. — Ташкент, 1990. — С. 210.
29. Махсумов А. Г., Эргашев М. С., Афанасьева О. В. // Узб. хим. журн. — 1988. — № 1. — С. 46.
30. Doad G. J. S., Barltrop J. A., Petty C. M., Owen T. C. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 1597.
31. Eicher T., Schneider V. // Synthesis. — 1989. — N 5. — P. 372.
32. Атаходжаева М. А., Махсумов А. Г., Тажибаев В. // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Межвуз. научн. сб. — Саратов, 1992. — Ч. 1. — С. 39.
33. Kundu N. G., Pal M., Mahanty J. S., Dasgupta S. K. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1992. — N 1. — P. 41.
34. Luo Fen-Tain, Schreuder I., Wang R. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57. — P. 2213.
35. Torii S., Xu Long He, Okumoto H. // Synlett. — 1992. — N 6. — P. 515.
36. Villemain D., Goussu D. // Heterocycles. — 1989. — Vol. 29. — P. 1256.
37. Larock R. C., Yum E. K., Doty M. G., Sham K. K. C. // J. Org. Chem. — 1995. — Vol. 60. — P. 3270.
38. Общая органическая химия / Под ред. Бартона Д. и Уоллиса У. Д. — М.: Химия, 1985. — Т. 9. — 798 с.
39. Ухин Л. Ю., Комиссаров В. Н., Линдеман С. В., Хрусталева В. Н., Стручков Ю. Т. // Изв. АН. Сер. хим. — 1994. — № 3. — С. 455.
40. Buckle D. R., Rockell C. J. M. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1985. — N 11. — P. 2443.
41. Aitken R. A., Graham B. // Tetrah. Lett. — 1987. — Vol. 28. — P. 3717.
42. Rehman H., Rao J. M. // Tetrahedron. — 1987. — Vol. 43. — P. 5335.
43. Akram K. M. // Bull. Chem. Soc. Jap. — 1991. — Vol. 64. — P. 3682.
44. Ota T., Hasegawa Sh., Inoue S., Sato K. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1988. — N 11. — P. 3029.
45. Заявка 4117512 ФРГ / Angerer E., Erber S., Schneider M. // РЖХим. — 1993. — 16025П.
46. Mann J., Wilde P. D., Finch M. W. // Tetrahedron. — 1987. — Vol. 43. — P. 5431.
47. Monte A. P., Marona-Lewicka D., Cozzi N. V., Nichols D. E. // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36. — P. 3700.
48. Nogradi M., Kajtar-Peredry M. // Acta Chim. Hung. — 1988. — Vol. 125. — P. 497.
49. Гринев А. Н., Зотова С. А., Михайлова И. Н., Столярчук А. А., Степанюк Г. И. // Хим.-фарм. журн. — 1980. — Т. 14, № 3. — С. 43.
50. Date M., Kawanishi K., Hori T., Watanabe M., Furukawa S. // Chem. Pharm. Bull. — 1989. — Vol. 37. — P. 2884.
51. Заявка 1199957 Япония / Като К., Иситоку Т., Имуда Д. // РЖХим. — 1990. — 22042П.
52. Yamaguchi S., Yamamoto Y., Matsumoto Y., Ogiura S., Kawase Y. // J. Heterocycl. Chem. — 1991. — Vol. 28. — P. 129.
53. Заявка 1213276 Япония / Сираиси М., Огава С. // РЖХим. — 1991. — 4021П.
54. Lee T. V., Galan A. A., Chapleo C. B. // Tetrah. Lett. — 1987. — Vol. 28. — P. 2301.

55. Higa T. // *Tetrah. Lett.* — 1985. — Vol. 26. — P. 2335.
56. Clerici A., Porta O., Arnone A. // *J. Org. Chem.* — 1990. — Vol. 55. — P. 1240.
57. Бутин А. В., Заводник В. Е., Кульневич В. Г. // 6-е Всесоюз. совещ. по органической кристаллохимии: Тез. докл. — Киев, 1991. — С. 86.
58. Бутин А. В., Крапивин Г. Д., Заводник В. Е., Кульневич В. Г. // *ХГС.* — 1993. — № 5. — С. 616.
59. Butin A. V., Abaev V. T., Gutnov A. V., Kulnevitch V. G. // 5th Blue Danube symposium on heterocyclic Chemistry: Abstracts. — Casta-Papernicka, 1995. — P. 74.
60. Паталах И. И., Ганкин Г. Д., Караханов Р. А. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* — 1992. — Т. 35, № 9. — С. 90.
61. Riad A., Mouloungui Z., Delmas M., Gaset A. // *Synth. Commun.* — 1989. — Vol. 19. — P. 3169.
62. Jameson D. L., Hilgen S. E., Hummel C. E., Pichla S. L. // *Tetrah. Lett.* — 1989. — Vol. 30. — P. 1609.
63. Гутнов А. В., Абаев В. Т., Бутин А. В., Заводник В. Е., Кульневич В. Г. // *ХГС.* — 1996. — № 2. — С. 162.
64. Пат. 4882340 США / Iijima I., Ozeki M., Saiga Y., Ishizuka T., Nosaka K. // *РЖХим.* — 1990. — 24022П.
65. Ngsici-Choon, Kon Q., Sim K. // *Synth. Commun.* — 1993. — Vol. 23. — P. 1843.
66. Yamatuguchi S., Yamamoto K., Ueda T., Morikawa T., Kawase Y. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* — 1989. — Vol. 62. — P. 4066.
67. Prakash O., Goyal S., Pahuja S. // *Synth. Commun.* — 1990. — Vol. 20. — P. 1409.
68. Пат. 4720559 США / Welter Th. R. // *РЖХим.* — 1989. — 13Н116П.
69. Пат. 5087638 США / Belanger P. C., Scheiget J., Rokach J. // *РЖХим.* — 1993. — 8040П.
70. Пат. 4863958 США / Belanger P. C., Scheiget J., Rokach J. // *РЖХим.* — 1990. — 22040 П.
71. Пат. 4455427 США / Johnson R. A. // *РЖХим.* — 1985. — 7 О96П.
72. Akiyama Sh., Akimoto H., Nakatsuji Sh., Nakashima K. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* — 1985. — Vol. 58. — P. 2192.
73. Belenger P. C., Dufresne C., Lau C. K., Scheiget J. // *Org. Prep. Proced. Int.* — 1988. — Vol. 20. — P. 299.
74. Заявка 248524 Япония / Найто Х., Китано С., Фукумото Й., Мориона С. // *РЖХим.* — 1991. — 4020П.
75. Horaguchi T., Matsuda Sh., Tanemura K., Suzuki T. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1987. — Vol. 24. — P. 965.
76. Sastry C. V. R., Rao K. Sh., Rastorgi K., Jain M. L., Reddi G. S. // *Indian J. Chem. B.* — 1989. — Vol. 28. — P. 1096.
77. Пат. 4663347 США / Aikinson J. G., Guindon Y., Lau Ch. K. // *РЖХим.* — 1988. — 3090П.
78. Lamotte G., Demerseman P., Royer R. // *Synthesis.* — 1984. — N 12. — P. 1068.
79. Пат. 725559 СССР / Зам В. // Б. И. — 1980. — N 12. — С. 256.
80. Пат. 730305 СССР / Зам В., Хорн А. // Б. И. — 1980. — N 15. — С. 243.
81. Пат. 663304 СССР / Зам В. // Б. И. — 1979. — N 18. — С. 273.
82. Sangwan N. K., Rastorgi S. N., Kar H. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1987. — Vol. 22. — P. 153.
83. Заявка 60181081 Япония / Насахара М., Оуси Й., Такэхиса Й. // *РЖХим.* — 1986. — 18073П.
84. Brady W. T., Gu Y. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 969.
85. Lau C. K., Belanger P. C., Scheiget J., Dufresne C., Williams H. W. R., Maycock A. L., Guindon Y., Bach T., Dallob A. L., Denis D., Ford-Hutchinson A. W., Gale P. H., Hopple S. L., Letts L. G., Luell S., McFarlane C. S., MacIntyre E., Meurer R., Miller D. K., Piechuta H., Riendeau D., Rokach J., Rouzer C. // *J. Med. Chem.* — 1989. — Vol. 32. — P. 1190.
86. Ohishi Y., Mukai T., Nagahara M., Yajima M., Kajikawa N. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1989. — N 37. — P. 2398.
87. Tromelin A., Demerseman P., Royer R. // *Synthesis.* — 1985. — N 11. — P. 1074.
88. Ecker G., Fleishhacker W. // *Sci. pharm.* — 1991. — Vol. 59. — P. 10.
89. Lamotte G., Demerseman P., Royer R., Gayral P., Fourniat J. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1986. — Vol. 21. — P. 379.
90. Brady W. T., Giang Y. F. // *J. Org. Chem.* — 1986. — Vol. 51. — P. 2145.
91. Brady W. T., Giang Y. F., Marchand A. P., Wu A. // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 52. — P. 3457.
92. Suzuki T., Tanemura K., Horaguchi T., Shimizu T., Sakakibara T. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1992. — Vol. 29. — P. 423.
93. Banerji A., Nayak S. K. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1990. — N 2. — P. 150.
94. Sumathi T., Balasubramanian K. K. // *Tetrah. Lett.* — 1990. — Vol. 31. — P. 3775.
95. Заявка 324069 Япония / Камидзе Т., Цубаки А., Ямагути Т., Хирата К., Курасина М. // *РЖХим.* — 1993. — 19026П.
96. Pearson J. R., Porter Q. N. // *Austral. J. Chem.* — 1991. — Vol. 44. — P. 1085.
97. Viti G., Giannotti D., Nannicini R., Ricci R., Pestellini V. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1990. — Vol. 27. — P. 1369.
98. Montfort B., Laude B., Vebrel J., Cerutti E. // *Bull. Soc. chim. Fr.* — 1987. — N 5. — P. 848.

99. Гринев А. Н., Зотова С. А., Столярчук А. А., Гаевой В. П., Мацак В. В. // Хим.-фарм. журн. — 1979. — Т. 13, № 1. — С. 51.
100. Дуленко В. И., Толкунов С. В., Голяк В. М. / Ин-т физико-органической и углекислотной химии АН УССР. — М., 1986. — 18 с. — Деп. в ВИНИТИ 17.04.86, № 2801-В.
101. Barker P., Finck P., Thompson K. // Synth. Commun. — 1989. — Vol. 19. — P. 257.
102. Пат. 4778805 США / Adams J., Guindon Y., Belanger P. C., Belley M. L., Rokach J. // РЖХим. — 1989. — 14031П.
103. Шаркова Л. М., Загоревский В. А., Раевский К. С., Блинкова Н. Ф. // 4 Московская конф. по орган. химии и технологии: Тез. докл. — Москва, 1985. — С. 26.
104. Castellino A. J., Rapoport H. // J. Org. Chem. — 1984. — Vol. 49. — P. 4399.
105. Alemagna A., Baldoli C., Del Buttero P., Licandro E., Maiorana S. // Synthesis. — 1987. — N 2. — P. 192.
106. Majdik S., Kovendi A., Matei S., Breazu D. // Rev. Chim. — 1989. — Vol. 40. — P. 689.
107. Endo Y., Namikawa K., Shudo K. // Tetrah. Lett. — 1986. — Vol. 27. — P. 4209.
108. Inanga J., Ujikawa O., Yamaguchi M. // Tetrah. Lett. — 1991. — Vol. 32. — P. 1737.
109. Tsukazaki M., Snieckus V. // Can. J. Chem. — 1992. — Vol. 70. — P. 1486.
110. Samizu K., Ogasawa K. // Heterocycles. — 1994. — Vol. 38. — P. 1745.
111. Hrytsak M., Durst T. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1987. — N 15. — P. 1150.
112. Kulkarni G. C., Karmarkar S. N., Kelkar S. L., Wadia M. S. // Tetrahedron. — 1988. — Vol. 44. — P. 5189.
113. Grimshaw J., Thompson N. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1987. — N 4. — P. 240.
114. Keil J.-M., Kämpchen T., Seitz G. // Tetrah. Lett. — 1990. — Vol. 31. — P. 4581.
115. Kusurkar R. S., Bhosale D. K. // Synth. Commun. — 1990. — Vol. 20. — P. 101.
116. Guirguis N. R., Awad P. M., Saad H. A. // J. prakt. Chem. — 1990. — Bd 332. — S. 414.
117. Iwasaki M., Li Ji-ping, Kobayashi Y., Matsuzaka H., Ishii Y. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 95.
118. Заявка 3710469 ФРГ / Schlecker R., Rübsamen K. // РЖХим. — 1989. — 14065П.
119. Valicka E., Turlo J., Zawadowski T. // Acta pol. pharm. — 1988. — Vol. 45. — P. 47.
120. Mohammd T., Morrison H. // Photochem. Photobiol. — 1994. — Vol. 59. — P. 248.
121. Marley K. A., Larson R. A. // Photochem. Photobiol. — 1994. — Vol. 59. — P. 503.
122. Nakkady S., El-Diwanly H., Arbid M. S. S., Gohar A. K. M. N., Hishmat O. H. // Egypt. J. Pharm. Sci. — 1989. — Vol. 30. — P. 351.
123. Gohar A. M. N., Abdel-Sadek G. G. // Arch. Pharm. — 1987. — Bd 320. — S. 823.
124. Зыков Д. А., Маркова Т. А., Кирсанова З. Д., Шестаева М. М., Каверина Н. В., Загоревский В. А. // Хим.-фарм. журн. — 1971. — Т. 5, № 9. — С. 23.
125. Zawadowski T., Cholewczynski R. // Acta pol. pharm. — 1988. — Vol. 45. — P. 470.
126. Brent D. A., Hribar J. D., Dejongh D. C. // J. Org. Chem. — 1970. — Vol. 35. — P. 135.
127. Верин С. В., Кузнецов Е. В. // ХГС. — 1992. — № 2. — С. 169.
128. Sadao M., Masahiro Y., Zen-ichi Y. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 103.
129. Adam W., Ahrweiler M., Reinhardt D., Sauter M. // Tetrah. Lett. — 1994. — Vol. 35. — P. 6063.

Северо-Осетинский государственный
университет, Владикавказ 362025
Пятигорская государственная
фармацевтическая академия, Пятигорск
357533

Поступило в редакцию 17.02.97.
После переработки 20.08.97