

А. С. Дмитриев, А. С. Пилипенко, В. Т. Абаев, А. В. Бутин

НОВЫЙ СИНТЕЗ 3-(2-ФУРИЛ)ФТАЛИДОВ

Впервые осуществлен синтез 3-(2-фурил)фталидов взаимодействием 2-формилбензойных кислот, с производными фурана в присутствии кислотного катализатора. Установлено, что реакция 2-формилбензойных кислот и 2-алкилфуранов в водном диоксане в присутствии хлорной кислоты приводит к смеси 2-карбоксиирилдифурилметанов и 3-фурилфталидов, которые легко могут быть разделены методом препаративной колоночной хроматографии.

Ключевые слова: 2-алкилфуран, 2-формилбензойная кислота, 3-фурилфталид.

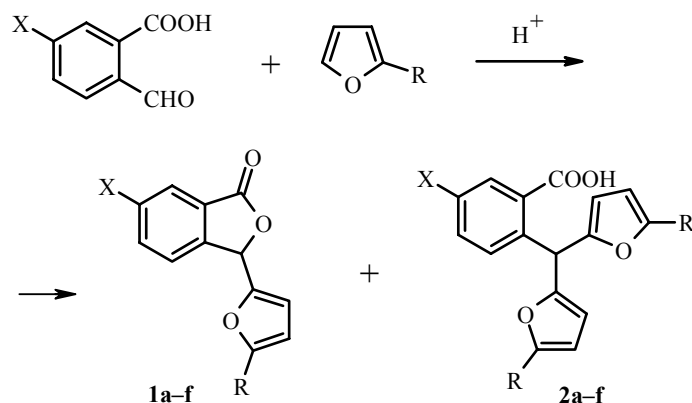
3-(2-Фурил)фталиды являются предшественниками 2-карбоксиирилдифуранов, используемых в синтезе нафто[2,3-*b*]фуран-4,9-дионов [1, 2], многие из которых были выделены из растений и проявляют цитотоксическую и другие виды фармакологической активности [3–5].

2-Карбоксиирилдифураны, как нами было показано [6], могут быть использованы в синтезе производных изокумарина, содержащих фармакофорный фрагмент и представляющих интерес для биологического скрининга.

Наиболее распространенные пути синтеза производных 3-(2-фурил)фталида [7, 8] основаны на методах элементоорганической химии, требующих особых условий проведения эксперимента. В то же время известно, что 3-арилфталиды могут быть получены с хорошими выходами путем конденсации 2-карбоксиирилкарбонильных и ароматических соединений в присутствии кислотных катализаторов [9, 10].

В этой работе приведены предварительные результаты, полученные нами в ходе изучения кислотнокатализируемой конденсации 2-формилбензойных кислот и 2-алкилфуранов. Ранее нами было показано, что взаимодействие 2-формилбензойных кислот с сиваном или 2-этилфураном в 1,4-диоксане в присутствии каталитических количеств хлорной кислоты приводит с высокими выходами к соответствующим 2-карбоксиирилдифурилметанам [6].

Теперь мы установили, что добавление воды к реакционной смеси позволяет увеличивать содержание фурилфталида **1** от следовых количеств до 50% и более от общей массы продуктов реакции. Оптимальное количество воды, необходимое для достижения наиболее высокого выхода соединений **1a–f**, составляет 12% от объема 1,4-диоксана, используемого в реакции. Уменьшение количества воды приводит к повышению содержания арилдифурилметана в смеси продуктов реакции, а увеличение ее количества – к замедлению целевой реакции или полной ее остановке.



Соединение	Выход*, %		Соединение	Выход*, %	
	А	Б		А	Б
1a	Следы	14.0	2a	68.5	15.2
1b	Следы	24.4	2b	70.2	22.9
1c	Следы	18.8	2c	70.0	17.2
1d	21.5	35	2d	14.5	13
1e	36.1	42	2e	22.7	20
1f	29.2	37	2f	16.8	14

* Выходы продуктов реакции рассчитаны на исходную 2-формилбензойную кислоту; А – реакцию проводили в отсутствие воды, Б – реакцию проводили с добавлением воды.

Неожиданным оказалось влияние алкильного заместителя в фуране на выход 3-фурилфталида. При использовании 2-метилфурана соответствующий 3-фурилфталид в отсутствие воды образуется лишь в следовых количествах, тогда как в случае 2-*трет*-бутилфурана выход 3-фурилфталида может достигать 36% даже без добавления воды в реакционную среду.

Таким образом, нами впервые осуществлен синтез 3-фурилфталидов взаимодействием 2-формилбензойных кислот с производными фурана в присутствии кислотного катализатора. Хотя выходы соединений **1**, полученных указанным методом, являются удовлетворительными, на основании предварительных результатов можно надеяться, что дальнейшая оптимизация условий реакции позволит повысить выходы целевых продуктов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker AM300 (300 МГц) в CDCl₃ (соединения **1a,c-f**) и DMSO-d₆ (соединения **1b**), внутренний стандарт ТМС.

3-(5-Метил-2-фурил)-1,3-дигидро-1-изобензофуранон (1a). К смеси 7.0 г (47 ммоль) 2-формилбензойной кислоты и 7.5 мл (84 ммоль) 2-метилфурана в 50 мл 1,4-диоксана добавляют 7 мл воды и 0.5 мл 70% HClO₄ и кипятят 1.5 ч с обратным холодильником. Полученную реакционную массу выливают в воду и экстрагируют хлористым метиленом. Экстракт сушат Na₂SO₄, упаривают, полученное масло разделяют методом колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь бензол–петролейный эфир, 1:2. Выход

2.0 г (14%), бесцветные кристаллы. Т. пл. 110–111 °С (из CH₂Cl₂–петролейный эфир). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.27 (3H, с, CH₃); 5.96 (1H, д, J = 3.2, 4-H_{Fur}); 6.24 (1H, д, J = 3.2, 3-H_{Fur}); 6.41 (1H, с, CH); 7.47–7.48 (1H, м, H_{Ar}); 7.56–7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.95–7.96 (1H, м, H_{Ar}). Найдено, %: С 72.97; Н 4.65. С₁₃H₉O₃. Вычислено, %: С 72.89; Н 4.71.

Соединения 1b–f получают аналогично соединению **1a**.

6-Иодо-3-(5-метил-2-фурил)-1,3-дигидро-1-изобензофуранон (1b). Выход 24.4%. Т. пл. 169–170 °С (из CH₂Cl₂–петролейный эфир). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.25 (3H, с, CH₃); 6.12 (1H, д, J = 3.2, 4-H_{Fur}); 6.48 (1H, д, J = 3.2, 3-H_{Fur}); 6.72 (1H, с, CH); 7.36 (1H, д, J = 8.0, H_{Ar}); 8.14 (1H, д, J = 1.4, J = 8.0, H_{Ar}); 8.23 (1H, д, J = 1.4, H_{Ar}). Найдено, %: С 46.01; Н 2.72. С₁₃H₉IO₃. Вычислено, %: С 45.91; Н 2.67.

3-(5-Метил-2-фурил)-6-нитро-1,3-дигидро-1-изобензофуранон (1c). Выход 18.8%, бесцветные кристаллы. Т. пл. 128–129 °С (из CH₂Cl₂–петролейный эфир). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.25 (3H, с, CH₃); 6.01 (1H, д, J = 3.2, 4-H_{Fur}); 6.37 (1H, д, J = 3.2, 3-H_{Fur}); 6.51 (1H, с, CH); 6.64 (1H, д, J = 8.4, H_{Ar}); 8.57 (1H, д, J = 2.0, J = 8.4, H_{Ar}); 8.78 (1H, д, J = 2.0, H_{Ar}). Найдено, %: С 60.29; Н 3.45; N 5.49. С₁₃H₉NO₅. Вычислено, %: С 60.24; Н 3.50; N 5.40.

3-(5-трет-Бутил-2-фурил)-1,3-дигидро-1-изобензофуранон (1d). Выход 35%, бесцветные кристаллы. Т. пл. 73–74 °С (из CH₂Cl₂–петролейный эфир). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.26 (9H, с, *t*-Bu); 5.94 (1H, д, J = 3.2, 4-H_{Fur}); 6.16 (1H, д, J = 3.2, 3-H_{Fur}); 6.45 (1H, с, CH); 7.47–7.72 (3H, м, H_{Ar}); 7.95–7.99 (1H, м, H_{Ar}). Найдено, %: С 74.90; Н 6.32. С₁₆H₁₆O₃. Вычислено, %: С 74.98; Н 6.29.

3-(5-трет-Бутил-2-фурил)-6-иодо-1,3-дигидро-1-изобензофуранон (1e). Выход 42%, бесцветные кристаллы. Т. пл. 111–112 °С (из CH₂Cl₂–петролейный эфир). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.25 (9H, с, *t*-Bu); 5.95 (1H, д, J = 3.2, 4-H_{Fur}); 6.19 (1H, д, J = 3.2, 3-H_{Fur}); 6.39 (1H, с, CH); 7.25 (1H, д, J = 8.0, H_{Ar}); 8.01 (1H, д, J = 1.4, J = 8.0, H_{Ar}); 8.30 (1H, д, J = 1.4, H_{Ar}). Найдено, %: С 50.18; Н 3.85. С₁₆H₁₅IO₃. Вычислено, %: С 50.28; Н 3.96.

3-(5-трет-Бутил-2-фурил)-6-нитро-1,3-дигидро-1-изобензофуранон (1f). Выход 37%, бесцветные кристаллы. Т. пл. 117–118 °С (из CH₂Cl₂–петролейный эфир). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.24 (9H, с, *t*-Bu); 5.99 (1H, д, J = 3.2, 4-H_{Fur}); 6.28 (1H, д, J = 3.2, 3-H_{Fur}); 6.55 (1H, с, CH); 7.68 (1H, д, J = 8.4, H_{Ar}); 8.57 (1H, д, J = 1.9, J = 8.4, H_{Ar}); 8.79 (1H, д, J = 1.9, H_{Ar}). Найдено, %: С 63.85; Н 5.11; N 4.59. С₁₆H₁₅NO₅. Вычислено, %: С 63.78; Н 5.02; N 4.65.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 03-03-32759) и фирмы Bayer Health Care AG.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. M. Starling, D. S. Raslan, A. B. De Oliveira, *Synth. Commun.*, **28**, 1013 (1998).
2. S. M. Starling, D. S. Raslan, A. B. De Oliveira, C. L. Zani, *Synth. Commun.*, **28**, 3567 (1998).
3. M. M. Rao, D. J. I. Kingston, *J. Nat. Prod.*, **45**, 600 (1980).
4. S. V. K. Moideen, P. J. Houghton, P. Rock, S. L. Croft, F. Aboagye-Nyame, *Planta Med.*, **65**, 536 (1999).
5. D. N. Akunyili, P. J. Houghton, *Phytochemistry*, **32**, 1015 (1993).
6. A. V. Gutnov, V. T. Abaev, A. V. Butin, A. S. Dmitriev, *J. Org. Chem.*, **66**, 8685 (2001).
7. C. L. Zani, A. B. De Oliveira, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6561 (1987).
8. P. Garibay, P. H. Toy, T. Hoeg-Jensen, K. D. Janda, *Synlett*, 1438 (1999).
9. V. W. Floutz, *J. Org. Chem.*, **25**, 643 (1960).
10. R. Al-Hamdany, J. M. Al-Rawi, S. Ibrahim, *J. Prakt. Chem.*, **329**, 126 (1987).

НИИ ХГС Кубанского государственного
технологического университета,
Краснодар 350072, Россия
e-mail: alexander_butin@mail.ru

Поступило в редакцию 17.02.2005