

## ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ 3-(2-ФУРИЛ)ФТАЛИДОВ  
В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ФРИДЕЛЯ–КРАФТСА

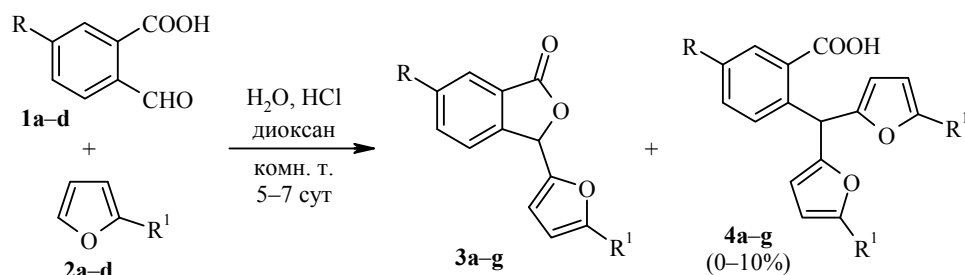
**Ключевые слова:** 2-формилбензойные кислоты, фураны, 3-(2-фурил)фталиды, конденсация, реакция Фриделя–Крафтса.

3-(2-Фурил)фталиды, или 3-(2-фурил)-2-бензофуран-1(3*H*)-оны, являются ключевыми исходными соединениями в синтезе 2-(2-карбокисбензил)-фуранов [1], которые, в свою очередь, могут быть использованы для получения целого ряда биологически активных или представляющих интерес для биологического скрининга гетероциклических систем. К ним, в частности, относятся природные нафто[2,3-*b*]фуран-4,9-дионы [2], обладающие цитотоксическим и антипаразитарным действием [3], а также производные изокумарина [4], изохинолона [5] и пиридазиноизохинолона [6]. Большинство известных на сегодняшний день методов синтеза 3-(2-фурил)фталидов основаны на применении реакции направленного *орто*-металлирования бензамидов, протекающей при использовании дорогостоящих металлоорганических реагентов в условиях низких температур (до  $-78$  °C) и инертной атмосферы [2, 7]. Указанные ограничения и связанная с ними необходимость в специальном лабораторном оборудовании препятствуют широкому распространению 3-(2-фурил)фталидов в синтетической практике.

В то же время известно, что 3-(арил)фталиды могут быть получены конденсацией 2-формилбензойных кислот и аренов в условиях реакции Фриделя–Крафтса [8–10], аналогично синтезируют и 3-(3-индолил)фталиды [11].

Ранее мы наблюдали, что в синтезе арилдифурилметанов **4** конденсацией 2-формилбензойных кислот **1** и 2-(*трет*-бутил)фурана (**2d**) в диоксане в присутствии  $\text{HClO}_4$  в качестве побочных продуктов с выходами 20–35% образуются также 3-(2-фурил)фталиды **3** [12]. Добавление к реакционной смеси воды в количестве 12% от объема растворителя позволило увеличить выходы фталидов до 35–40%, кроме того удалось получить и 3-(2-фурил)фталиды на основе 2-метилфурана (**2b**), однако в этом случае выходы продуктов не превышали 25% [13].

В ходе настоящего исследования мы обнаружили, что использование воды в качестве растворителя и соляной кислоты как катализатора, а также более мягкие условия реакции (комнатная температура) направляют процесс преимущественно по пути формирования 3-(2-фурил)фталидов **3**. В качестве побочных продуктов при этом образуются незначительные количества (не более 10%) арилдифурилметанов **4** [12], исключение составляет лишь реакция между 2-формилбензойной кислотой (**1a**) и фураном (**2a**), в ходе которой наблюдалось незначительное осмоление реакционной смеси, а продукт **4a** не был идентифицирован вовсе.



**1 a** R = H, **b** R = Cl, **c** R = Br, **d** R = I; **2 a** R<sup>1</sup> = H, **b** R<sup>1</sup> = Me, **c** R<sup>1</sup> = Et, **d** R<sup>1</sup> = *t*-Bu;  
**3, 4 a-d** R = H, **e** R = Cl, **f** R = Br, **g** R = I; **a** R<sup>1</sup> = H, **b** R<sup>1</sup> = Me, **c** R<sup>1</sup> = Et, **d** R<sup>1</sup> = *t*-Bu, **e-g** R<sup>1</sup> = Me

Если для незамещённой 2-формилбензойной кислоты (**1a**) допустимо использование воды в качестве растворителя, то в реакциях замещённых 2-формилбензойных кислот **1b-d**, ввиду их плохой растворимости в воде, потребовалась добавка небольшого количества органического растворителя, в противном случае время реакции значительно увеличивается. Серия экспериментов с различными растворителями позволила заключить, что использование смеси вода–диоксан (5:1) способствует лучшему растворению исходных кислот и практически не влияет на выходы целевых продуктов реакции. Нужно отметить, что эти же условия оказались приемлемыми и для кислоты **1a**.

Ввиду меньшей реакционной способности фурана (**2a**) и 2-*mpet*-бутилфурана (**2d**), по сравнению с 2-метилфураном (**2b**) и 2-этилфураном (**2c**), для достижения приемлемых выходов продуктов реакции потребовалось применение в этом случае большего количества соляной кислоты. Структуры соединений **3a-g** полностью подтверждены комплексом спектральных методов и данными элементного анализа.

Несмотря на то что предложенный нами метод требует длительного времени реакции, он позволяет получить 3-(2-фурил)фталиды с хорошими выходами, технологичен, не требует специальных условий и может быть воспроизведён в промышленных масштабах.

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two с использованием насадки НПВО. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Agilent 400/54 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub>, стандарт – сигналы остаточных протонов растворителя (7.26 м. д. для ядер <sup>1</sup>H, 77.2 м. д. для ядер <sup>13</sup>C). Масс-спектры записаны на спектрометре Kratos MS-30, ионизация ЭУ (70 эВ, температура камеры ионизации 200 °С). Элементный анализ выполнен на приборе Fisons EA-1108 CHNS. Температуры плавления определены на приборе SMP 40. Для ТСХ использованы пластины Sorbfil (ООО Сорб-полимер, Краснодар), элюент петролейный эфир – диоксан, 5:1, проявление раствором ванилина, полученным при растворении 6 г ванилина в 250 мл EtOH с добавлением 2.5 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Очистка продуктов осуществлена на силикагеле КСК (50–160 мкм, ООО Сорб-полимер, Краснодар). Формилбензойные кислоты **1a-d** получены согласно методам [12].

**Получение 3-(2-фурил)-2-бензофуран-1(3H)-онов 3a-g** (общая методика). К смеси 2 ммоль формилбензойной кислоты **1a-d** в 2 мл диоксана и 10 мл H<sub>2</sub>O добавляют 0.5 мл конц. HCl (в реакциях с фуранами **2a,d** – 2.5 мл) и 3 ммоль фурана **2a-d**. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5–7 сут, затем нейтрализуют NaHCO<sub>3</sub>, экстрагируют EtOAc (3 × 10 мл), сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают досуха. Остаток очищают, пропуская через слой силикагеля (*d* 40 мм, *h* 35 мм), элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:24. Продукт перекристаллизовывают из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – петролейный эфир, 1:4.

**3-(2-Фурил)-2-бензофуран-1(3H)-он (3a).** Выход 0.33 г (55%), бесцветные иглы, т. пл. 56–57 °С (т. пл. 51.8–52.8 °С (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–петролейный эфир) [14]). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1758 (C=O), 1562, 1464, 1285, 1205, 1062, 966, 944, 798, 728. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.37 (2H, д, *J* = 1.2, H Fur); 6.46 (1H, с, 3-CH); 7.43 (1H, т, *J* = 1.2, H Fur); 7.45–7.47 (1H, м, H Ar); 7.57–7.61 (1H, м, H Ar); 7.68–7.73 (1H, м, H Ar); 7.94–7.97 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 75.5; 110.5; 110.6; 123.0; 125.7; 126.3; 129.8; 134.2; 144.2; 146.4; 148.8; 169.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 200 [M]<sup>+</sup> (12), 172 (20), 156 (37), 128 (60), 106 (100), 75 (32), 51 (37), 43 (13).

**3-(5-Метилфуран-2-ил)-2-бензофуран-1(3H)-он (3b).** Выход 0.47 г (73%), бесцветные призмы, т. пл. 115–116 °С (т. пл. 110–111 °С (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–петролейный эфир) [13]). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1753 (C=O), 1564, 1467, 1286, 1209, 1066, 1011, 951, 939, 777, 730. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.24 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 5.94 (1H, д, *J* = 3.2, H Fur); 6.23 (1H, д, *J* = 3.2, H Fur); 6.39 (1H, с, 3-CH); 7.43–7.46 (1H, м, H Ar); 7.55–7.60 (1H, м, H Ar); 7.67–7.71 (1H, м, H Ar); 7.92–7.95 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.5; 75.9; 106.6; 111.8; 123.0; 125.6; 126.5; 129.6; 134.1; 146.5; 146.8; 154.3; 169.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 214 [M]<sup>+</sup> (83), 170 (100), 141 (26), 133 (35), 115 (37), 106 (32), 105 (75), 77 (58), 51 (36), 49 (46), 43 (45).

**3-(5-Этилфуран-2-ил)-2-бензофуран-1(3H)-он (3c).** Выход 0.42 г (61%), бесцветные иглы, т. пл. 88–89 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1754 (C=O), 1554, 1469, 1285, 1187, 1069, 1022, 941, 812, 732. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3H, т, *J* = 7.6, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.60 (2H, к, *J* = 7.6, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.95 (1H, д, *J* = 3.2, H Fur); 6.22 (1H, д, *J* = 3.2, H Fur); 6.41 (1H, с, 3-CH); 7.44–7.48 (1H, м, H Ar); 7.56–7.61 (1H, м, H Ar); 7.67–7.72 (1H, м, H Ar); 7.93–7.96 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 11.8; 21.3; 75.9; 105.0; 111.5; 123.0; 125.6; 126.6; 129.6; 134.1; 146.5; 146.7; 160.0; 169.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 228 [M]<sup>+</sup> (80), 199 (35), 184 (28), 169 (64), 156 (40), 155 (100), 141 (32), 128 (30), 115 (74), 106 (53), 77 (30), 63 (38), 51 (73), 49 (30), 43 (55). Найдено, %: C 73.74; H 5.25. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 73.67; H 5.30.

**3-(5-трет-Бутилфуран-2-ил)-2-бензофуран-1(3H)-он (3d).** Выход 0.61 г (79%), белый порошок, т. пл. 77–78 °С (т. пл. 73–74 °С (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–петролейный эфир) [13]). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1751 (C=O), 1502, 1469, 1286, 1152, 1064, 1013, 961, 931, 731. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.24 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 5.92 (1H, д, *J* = 3.2, H Fur); 6.14 (1H, д, *J* = 3.2, H Fur); 6.43 (1H, с, 3-CH); 7.47–7.50 (1H, м, H Ar); 7.56–7.61 (1H, м, H Ar); 7.67–7.72 (1H, м, H Ar); 7.93–7.96 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 28.9 (3C); 32.8; 76.0; 103.0; 110.9; 123.0; 125.6; 126.6; 129.6; 134.0; 146.6; 146.8; 166.3; 170.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 256 [M]<sup>+</sup> (32), 242 (27), 241 (100), 133 (41), 111 (28), 77 (28), 57 (22), 51 (20), 43 (37), 41 (33).

**3-(5-Метилфуран-2-ил)-6-хлор-2-бензофуран-1(3H)-он (3e).** Выход 0.34 г (68%), бесцветные призмы, т. пл. 119–120 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1751 (C=O), 1562, 1467, 1422, 1291, 1204, 1059, 961, 794, 755. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.24 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 5.96 (1H, д, *J* = 3.2, H Fur); 6.27 (1H, д, *J* = 3.2, H Fur); 6.38 (1H, с, 3-CH); 7.39 (1H, д, *J* = 8.0, H-4); 7.65 (1H, д, *J* = 8.0, *J* = 2.0, H-5); 7.90 (1H, д, *J* = 2.0, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.5; 75.8; 106.7; 112.2; 124.3; 125.6; 128.4; 134.4; 136.0; 144.7; 146.1; 154.6; 168.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 250 [M(<sup>37</sup>Cl)]<sup>+</sup> (10), 248 [M(<sup>35</sup>Cl)]<sup>+</sup> (30), 204 (23), 191 (12), 189 (36), 169 (72), 141 (29), 139 (31), 126 (29), 111 (62), 75 (100), 74 (53), 53 (28), 43 (28). Найдено, %: C 62.70; H 3.72. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 62.79; H 3.65.

**6-Бром-3-(5-метилфуран-2-ил)-2-бензофуран-1(3H)-он (3f).** Выход 0.38 г (65%), бесцветные призмы, т. пл. 150–151 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1750 (C=O), 1562, 1471, 1417, 1289, 1203, 1078, 960, 793, 753. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.24 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 5.96 (1H, д, *J* = 3.2, H Fur); 6.27 (1H, д, *J* = 3.2, H Fur); 6.35 (1H, с, 3-CH); 7.33 (1H, д, *J* = 8.0, H-4); 7.80 (1H, д, *J* = 8.0, *J* = 2.0, H-5); 8.06 (1H, д, *J* = 2.0, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.5; 75.8; 106.7; 112.2; 123.7; 124.6; 128.6 (2C); 137.2; 145.2; 146.0; 154.6; 168.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 294 [M(<sup>81</sup>Br)]<sup>+</sup> (27), 292 [M(<sup>79</sup>Br)]<sup>+</sup> (27), 250 (32), 248 (33), 185 (31), 183 (30), 115 (52), 111 (58), 75 (47), 63

(68), 58 (58), 53 (56), 51 (100), 43 (56). Найдено, %: С 53.18; Н 3.15. С<sub>13</sub>Н<sub>9</sub>ВrО<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 53.27; Н 3.09.

**6-Иод-3-(5-метилфуран-2-ил)-2-бензофуран-1(3H)-он (3g).** Выход 0.43 г (64%), белый порошок, т. пл. 173–174 °С (т. пл. 169–170 °С (СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>-петролейный эфир) [13]). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1749 (C=O), 1562, 1468, 1410, 1285, 1202, 1073, 956, 791, 752. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.24 (3H, с, СH<sub>3</sub>); 5.96 (1H, д, *J* = 3.2, H Fur); 6.26 (1H, д, *J* = 3.2, H Fur); 6.34 (1H, с, 3-СH); 7.21 (1H, д, *J* = 8.0, H-4); 7.99 (1H, д, *J* = 8.0, *J* = 1.2, H-5); 8.28 (1H, д, *J* = 1.2, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.6; 75.9; 94.7; 106.7; 112.2; 124.7; 128.7; 134.7; 142.9; 145.9; 146.0; 154.6; 168.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 340 [M]<sup>+</sup> (100), 325 (21), 296 (87), 281 (27), 230 (34), 141 (26), 115 (44), 111 (31), 75 (35), 58 (24), 53 (26), 51 (24), 43 (38).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (субсидия 2515) и федеральной целевой программы "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы" (RFMEFI57714X0046).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. C. Lopes, E. L. S. Lima, A. J. Monteiro, P. R. R. Costa, *Synth. Commun.*, **18**, 1731 (1988).
2. C. L. Zani, A. B. de Oliveira, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6561 (1987).
3. R. Ribeiro-Rodrigues, W. G. dos Santos, A. B. Oliveira, V. Snieckus, C. L. Zani, A. J. Romanha, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 1509 (1995).
4. A. V. Butin, A. S. Dmitriev, M. G. Uchuskin, V. T. Abaev, I. V. Trushkov, *Synth. Commun.*, **38**, 1569 (2008).
5. A. S. Dmitriev, V. T. Abaev, W. Bender, A. V. Butin, *Tetrahedron*, **63**, 9437 (2007).
6. A. V. Butin, A. S. Dmitriev, O. N. Kostyukova, V. T. Abaev, I. V. Trushkov, *Synthesis*, 2208 (2007).
7. S. M. Starling, D. S. Raslan, A. B. de Oliveira, *Synth. Commun.*, **28**, 1013 (1998).
8. R. Al-Hamdany, J. M. Al-Rawi, S. Ibrahim, *J. Prakt. Chem.*, **329**, 126 (1987).
9. M. V. Paradkar, A. A. Ranade, M. S. Kulkarni, H. M. Godbole, A. R. Joseph, *J. Chem. Res., Synop.*, 332 (1998).
10. S. T. Meek, E. E. Nesterov, T. M. Swager, *Org. Lett.*, **10**, 2991 (2008).
11. H. Lin, X.-W. Sun *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5343 (2008).
12. V. T. Abaev, A. S. Dmitriev, A. V. Gutnov, S. A. Podelyakin, A. V. Butin, *J. Heterocycl. Chem.*, **43**, 1195 (2006).
13. A. S. Dmitriev, A. S. Pilipenko, V. T. Abaev, A. V. Butin, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 1102 (2005). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1302 (2005).]
14. S. M. Starling, D. S. Raslan, A. B. de Oliveira, C. L. Zani, *Synth. Commun.*, **28**, 3567 (1998).

**П. М. Шпунтов<sup>1</sup>, В. А. Щербинин<sup>1</sup>, А. В. Бутин<sup>1,2\*</sup>**

<sup>1</sup> Кубанский государственный  
технологический университет,  
ул. Московская, 2, Краснодар 350072, Россия  
e-mail: pasfreak@hotmail.com

Поступило 3.11.2014

<sup>2</sup> Пермский государственный национальный  
исследовательский университет,  
ул. Букирева, 15, Пермь 614990, Россия  
e-mail: alexander\_butin@mail.ru