

Синтез карбонилсодержащих нитрофуранов (микрообзор)

Кирилл А. Гомонов^{1*}, Василий В. Пелипко¹

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, наб. р. Мойки, 48, Санкт-Петербург 191186, Россия; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Поступило 9.01.2024
Принято 8.02.2024



В микрообзоре проанализированы и обобщены последние достижения в синтезе карбонилсодержащих нитрофуранов, включающие методы нитрования, окисления, этерификации соответствующих производных фурана, описанные с 2017 г.

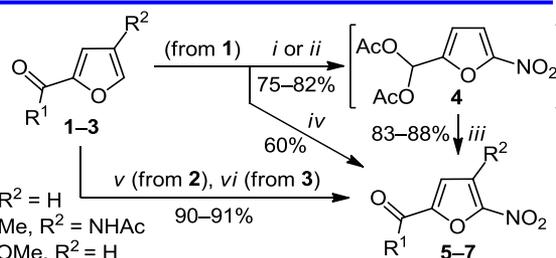
Введение

В настоящее время фуран и его замещенные производные являются объектами многочисленных исследований.^{1–4} Несомненный теоретический и практический интерес представляют нитрофураны. Их яркими представителями являются карбонилсодержащие нитрофураны, применяемые в синтезе биологически активных веществ.⁵ Основными подходами к получению

этих соединений является введение нитрогруппы в карбонилсодержащий фурановый цикл, образование карбонильной, карбоксильной или алкоксикарбонильной группы в фуране, уже содержащем нитрогруппу, а также формирование ароматического фуранового цикла на основе карбонилсодержащих дигидронитрофуранов.

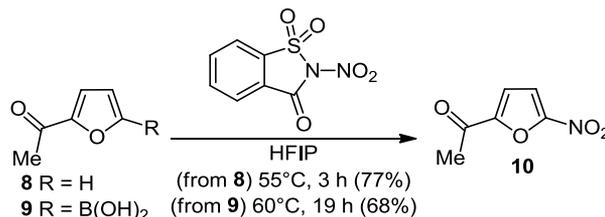
Введение нитрогруппы в фурановый цикл

Этот подход реализуется в реакциях нитрования при использовании различных нитрующих агентов. Так, 5-нитрофуран-2-карбальдегид (**5**) получен из фурфурола (**1**) при действии смеси азотной кислоты и уксусного ангидрида в присутствии серной кислоты с выходом 60%.⁵ Кроме того, нитрофуран **5** получен с выходами 83 и 88% гидролизом (5-нитрофуран-2-ил)метандиилацетата (**4**), синтезированного нитрованием фурфурола (**1**) с выходом 75–82%.^{6,7} Смесь азотной кислоты и уксусного ангидрида использована для синтеза *N*-(5-ацетил-2-нитрофуран-3-ил)ацетамида (**6**) с выходом 91% из *N*-(5-ацетилфуран-3-ил)ацетамида (**2**),⁸ а также в синтезе метил-5-нитрофуран-2-карбоксилата (**7**) с выходом 90% из метил(фуран-2-карбоксилата) (**3**).⁹ 2-Ацетил-5-нитрофуран (**10**) получен с выходом 77 или 68% нитрованием соответственно 2-ацетилфурана (**8**)¹⁰ или (5-ацетилфуран-2-ил)борной кислоты (**9**)¹¹ под действием *N*-нитросахарина (1,1-диоксида 2-нитро-1,2-бензотиазол-3(2*H*)-она) в присутствии 1,1,1,3,3,3-гексафторо-2-пропанола (HFIP).



- 1, 5 R¹ = R² = H
2, 6 R¹ = Me, R² = NHAc
3, 7 R¹ = OMe, R² = H

i: 1. HNO₃, H₂SO₄, Ac₂O, 0°→25°C; 2. H₂O, pH 2.5–2.7, 55°C
ii: HNO₃, H₂SO₄, Ac₂O, 0°C, 1 h. iii: 50% H₂SO₄, 100°C, 2–10 min
iv: HNO₃, H₂SO₄, Ac₂O, 0°C, 0.5 h. v: HNO₃, Ac₂O, 0°C, 0.5 h
vi: 1. HNO₃, Ac₂O, 5°C, 2 h; 2. EtN(*i*-Pr)₂, CH₂Cl₂, –5°C→rt, 15 h



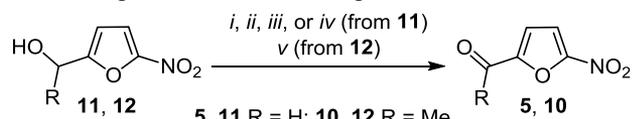
Кирилл Александрович Гомонов, магистр химии (2022 г.), ассистент кафедры органической химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена. В настоящее время аспирант кафедры органической химии, научный руководитель д. х. н., доцент С. В. Макаренко. Области научных интересов: галогеннитроалкены, производные фурана.



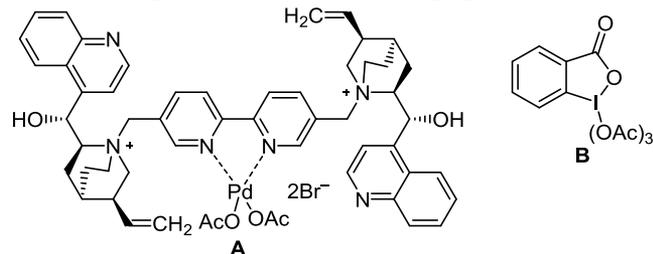
Василий Васильевич Пелипко, к. х. н. (2020 г.), старший научный сотрудник лаборатории нитросоединений Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена. Области научных интересов: нитроалкены, галогеннитроалкены, гетероциклические соединения, физико-химические методы исследования.

Образование карбонильной, карбоксильной или алкоксикарбонильной группы

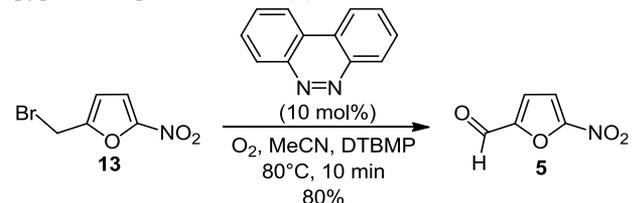
Этот подход представлен реакциями окисления нитрофуранов, содержащих гидроксильную функцию, реакциями гидролиза и этерификации. Так, (5-нитрофуран-2-ил)метанол (**11**) окисляется в 5-нитрофурфурол (**5**) с выходами 45–99% в присутствии палладиевого катализатора **A** в толуоле,¹² медного катализатора CuBr₂@g-C₃N₄ в толуоле,¹³ *N*-оксида пиридина и молибденового катализатора Mo@C в анизоле¹⁴ или родиевого катализатора Rh/C в среде суперкритического диоксида углерода (scCO₂)¹⁵. Нитрофуран **10** получен окислением вторичного спирта 1-(5-нитрофуран-2-ил)этанола (**12**) под действием периодинана Десса–Мартина **B** с выходом 76%.¹⁶



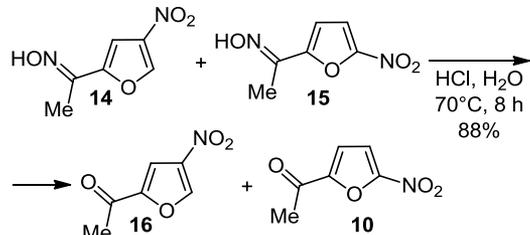
i: **A**, K₂CO₃, PhMe, 80°C, 8 h (68%)
ii: CuBr₂@g-C₃N₄, PhMe, 120°C, 3 h (92%)
iii: Pyridine-*N*-oxide, Mo@C, N₂, anisole, 120°C, 6 h (99%)
iv: Rh/C, scCO₂, 150°C, 4 h (45%). *v*: **B**, CH₂Cl₂, 1 h (76%)



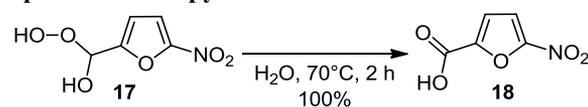
Окисление 2-(бромметил)-5-нитрофурана (**13**) бензо[*c*]циннолином в присутствии 2,6-ди-*tert*-бутил-4-метилпиридина (DTBMP) завершается образованием 5-нитрофуран-2-карбальдегида (**5**) с выходом 80%.¹⁷



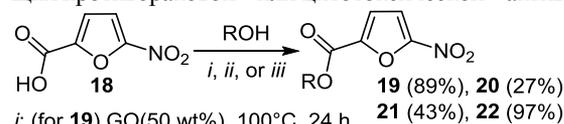
Выдержка смеси оксимов 2-ацетил-4-нитрофурана (**14**) и 2-ацетил-5-нитрофурана (**15**), полученных нитрованием оксима 2-ацетилфурана, в растворе 25% соляной кислоты при нагревании приводила к образованию смеси 2-ацетил-4-нитрофурана (**16**) и 2-ацетил-5-нитрофурана (**10**), разделяемых методом колоночной хроматографии на силикагеле.¹⁸



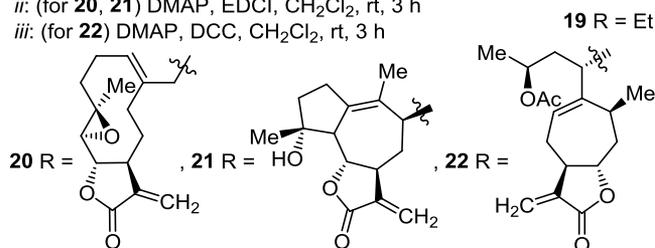
5-Нитро-2-фуранкарбоновая кислота (**18**) образуется с количественным выходом из α-гидрокси-γ-перокси-2-фуранкарбоновой кислоты (17), выдерживаемого в воде при 70°C в течение 2 ч.¹⁹



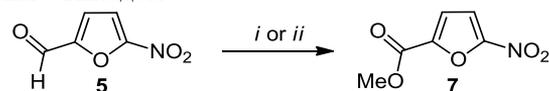
Этил-5-нитрофуран-2-карбоксилат (**19**) получен с выходом 89% этерификацией 5-нитрофуран-2-карбоновой кислоты (**18**) этанолом с использованием оксида графена (GO) в качестве катализатора.²⁰ Использование в реакции этерификации нитрофурановой кислоты **18** и производных природных сексвитерпеновых лактонов (партенолида²¹ или изоксантанола²²) в присутствии диметилпиридин-4-амина (DMAP) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида (EDCI) или *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC) в дихлорметане завершается образованием соответствующих 5-нитрофуран-2-карбоксилатов **20–22** с выходами 27–97%, потенциально обладающих противораковой²¹ или цитотоксической²² активностью.



i: (for **19**) GO (50 wt%), 100°C, 24 h
ii: (for **20, 21**) DMAP, EDCI, CH₂Cl₂, rt, 3 h
iii: (for **22**) DMAP, DCC, CH₂Cl₂, rt, 3 h

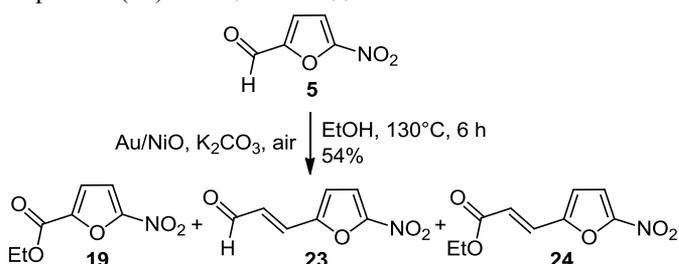


Метил-5-нитрофуран-2-карбоксилат (**7**) получен из нитрофурфурола **5** путем окислительной этерификации в метаноле в присутствии нанокластера золота и карбоната натрия с выходом 98%²³ или каталитической системы из карбида меди и нитрида кобальта на пористом углероде (CuC₄/CoN₄@HC) и карбоната калия с выходом 88%.²⁴



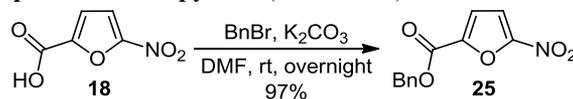
i: Au₂₅@UiO-66-NH₂, Na₂CO₃, MeOH, 100°C, 12 h (98%)
ii: CuC₄/CoN₄@HC, K₂CO₃, MeOH, 50°C, 36 h (88%)

Использование композита золота на оксиде никеля с карбонатом калия в реакциях окислительной этерификации и альдольной конденсации нитрофурфурола **5** с этанолом приводит к образованию смеси этил-5-нитрофуран-2-карбоксилата (**19**), (*E*)-3-(5-нитрофуран-2-ил)-акриальдегида (**23**) и этил-(*E*)-3-(5-нитрофуран-2-ил)-акрилата (**24**) с общим выходом 54%.²⁵



Образование карбонильной, карбоксильной или алкоксикарбонильной группы (окончание)

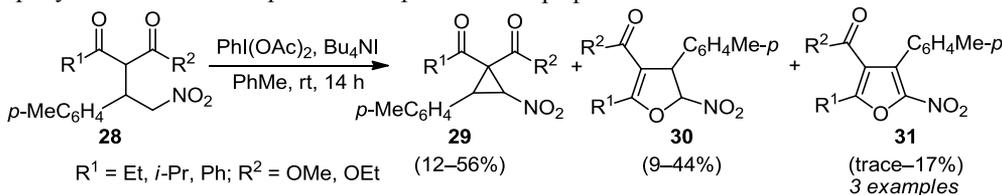
Бензил-5-нитрофуран-2-карбоксилат (**25**) получен с выходом 97% взаимодействием 5-нитро-2-фуранкарбоновой кислоты (**18**) и бензилоксида в среде ДМФА.^{26,27}

**Формирование ароматического фуранового цикла**

Селективное окисление дигидронитрофуранового цикла бензил-(4*R*,5*R*)-4-(4-метоксифенил)-5-нитро-3-этил-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (**26**) нитритом натрия в среде ДМСО–вода завершается образованием бензил-4-(4-метоксифенил)-5-нитро-3-этилфуран-2-карбоксилата (**27**) с выходом 65%.²⁸



Обработка аддуктов **28**, полученных из 1-нитро-2-(4-толил)этилена и кетозэфиров, (диацетоксиид)бензолом и иодидом тетрабутиламмония завершается образова-



нием смеси нитроциклопропана **29**, дигидронитрофурана **30** и ароматического нитрофуран-3-карбоксилата **31**, разделяемой методом колоночной хроматографии.²⁹

Заключение

В целом карбонилсодержащие нитрофураны, несмотря на тривиальность их молекул, остаются привлекательными объектами, способы получения которых постоянно обнов-

ляются. Наиболее интересными оказываются подходы, связанные с окислением дигидронитрофуранового цикла, а также окислительной этерификацией нитрофурфурола.

Исследование выполнено в рамках внутреннего проекта Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена (проект № 3ВГ).

Список литературы

- Merkushev, A. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 359.
- Gomonov, K. A.; Pilipenko, I. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, *59*, 1.
- Gomonov, K. A.; Pelipko, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, *58*, 394.
- El-Mekabaty, A.; El-Shora, H. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 618.
- Gamov, G. A.; Kiselev, A. N.; Murekhina, A. E.; Zavalishin, M. N.; Aleksandriiskii, V. V.; Kosterin, D. Y. *J. Mol. Liq.* **2021**, *341*, 116911.
- Taimoory, S. M.; Sadraei, S. I.; Fayoumi, R. A.; Nasri, S.; Revington, M.; Trant, J. F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4427.
- Reddy, A. K.; Kathale, N. E. *Asian J. Chem.* **2018**, *30*, 312.
- Pham, T. T.; Lindsay, A. C.; Kim, S. W.; Persello, L.; Chen, X.; Yan, N.; Sperry, J. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 10097.
- Tang, X.; Tong, L.; Yao, M.; Liang, Q.; Wang, X.; Yu, H. *Synlett* **2017**, *28*, 1187.
- Calvo, R.; Zhang, K.; Passera, A.; Katayev, D. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3410.
- Zhang, K.; Budinská, A.; Passera, A.; Katayev, D. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2714.
- Cheedarala, R. K.; Chidambaram, R. R.; Siva, A.; Song, J. I. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 32942.
- Rani Verma, P.; Payra, S.; Khan, F.; Penta, S.; Banerjee, S. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 1950.
- Li, J.; Liu, S.; Lohr, T. L.; Marks, T. J. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 4139.
- Chatterjee, M.; Ishizaka, T.; Chatterjee, A.; Kawanami, H. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1315.
- Winn, B. A.; Shi, Z.; Carlson, G. J.; Wang, Y.; Nguyen, B. L.; Kelly, E. M.; Ross, R. D.; Hamel, E.; Chaplin, D. J.; Trawick, M. L.; Pinney, K. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 636.
- Stone, I. B.; Jermaks, J.; MacMillan, S. N.; Lambert, T. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12494.
- Toro, P. M.; Peralta, F.; Oyarzo, J.; Wilkinson, S. R.; Zavala, M.; Arancibia, R.; Moncada-Basualto, M.; Brito, I.; Cisterna, J.; Klahn, A. H.; López, C. *J. Inorg. Biochem.* **2021**, *219*, 111428.
- Badovskaya, L. A.; Poskonin, V. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 1568.
- Chen, Z.; Wen, Y.; Fu, Y.; Chen, H.; Ye, M.; Luo, G. *Synlett* **2017**, *28*, 981.
- Zeng, B.; Cheng, Y.; Zheng, K.; Liu, S.; Shen, L.; Hu, J.; Li, Y.; Pan, X. *Bioorg. Chem.* **2021**, *111*, 104973.
- Chinthakindi, P. K.; Rath, S. K.; Singh, J.; Singh, S.; Koul, S.; Sangwan, P. L. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2499.
- Wang, H.; Liu, X.; Yang, W.; Mao, G.; Meng, Z.; Wu, Z.; Jiang, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 22008.
- Zhao, X.; Wang, F.; Kong, X. P.; Fang, R.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16068.
- Fang, Q.; Qin, Z.; Shi, Y.; Liu, F.; Barkaoui, S.; Abroshan, H.; Li, G. *ACS Appl. Energy Mater.* **2019**, *2*, 2654.
- Wang, S.; Xu, Y.; Zhao, Y.; Zhang, S.; Li, M.; Li, X.; He, J.; Zhou, H.; Ge, Z.; Li, R.; Yang, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *226*, 113859.
- De Pascalis, L.; Yau, M. K.; Svatunek, D.; Tan, Z.; Tekkam, S.; Houk, K. N.; Finn, M. G. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3751.
- Becerra, D.; Raimondi, W.; Dauzonne, D.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2017**, *49*, 195.
- Iwai, K.; Kamidate, R.; Wada, K.; Asahara, H.; Nishiwaki, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 892.