

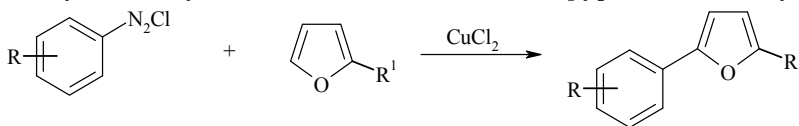
*Микола ОБУШАК, Юрій ГОРАК, Роман ЛИТВИН,  
Василь МАТІЙЧУК, Олександра ЛЕСЮК*

## АРИЛЮВАННЯ ПОХІДНИХ ФУРАНУ АРОМАТИЧНИМИ СОЛЯМИ ДІАЗОНІЮ

*Львівський національний університет імені Івана Франка*

*Розглянуто праці, де описано зручний метод одержання арилфуранових сполук — купрокаталітичним арилюванням похідних фурану арендіазонієвими солями. Обговорено синтетичні можливості та механізм цієї реакції.*

Розширення меж застосування відомих синтетичних методів – важливий аспект досліджень з органічної хімії. Особливо це стосується препаративно вагомих методів, які вирішують багато синтетичних задач, ґрунтуються на використанні доступних реагентів і які можна застосовувати при плануванні багатостадійних синтезів. До таких методів належить реакція арилювання ненасичених сполук арендіазонієвими солями (реакція Меєрвейна). Важливою є також модифікація цієї реакції, яка стосується арилювання п'ятичленних ароматичних гетероциклів. Найбільш реакційноздатними серед них виявились фуранові сполуки [1–4]. Тіофенкарбальдегід [5, 6], тіофенкарбонова кислота [7] і N-оксиди хіноліну, ізохіноліну та піридину [2, 8] арилюються в умовах реакції Меєрвейна з невисокими виходами. З похідних фурану у купрокаталітичній реакції з діазонієвими солями досліджували фуран, фурфурол, 2-ацилфурани, 2- і 3-фуранкарбонові кислоти, 2-(2-нітровініл)фуран, 3-(2-фурил)-2-пропенова кислота, 2-арилфурани, 2-фурилглюксаль і 2-фурилглюксилова кислота. Огляд цих праць, опублікованих до 1980 р., зроблено у [9, 10], які є малодоступними. Загалом каталітичне арилювання похідних фурану — зручний і загальний метод синтезу арилфуранових сполук порівняно з гомолітичним арилюванням солями діазонію у лужному середовищі (реакція Гомберга). У реакції досліджували здебільшого 2-заміщені фурану; арилювання відбувається у положенні 5 ( $\alpha$ -положення фуранового циклу):



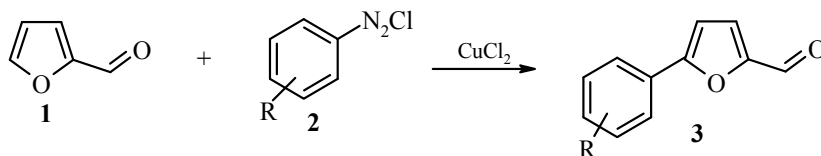
Зацікавлення реакцією арилювання фуранових сполук зумовлене тим, що серед похідних фуранового ряду є значна кількість сполук, які засто-

совують у медицині як лікарські засоби [11–14]. Останнім часом поряд з широковідомими нітрофурановими сполуками увагу хіміків привернули похідні арилфурану, які мають широкий спектр біологічної дії [12–18]. Створено низку лікарських препаратів, які у своїй структурі містять арилфурановий фрагмент, і їх використовують у терапевтичній практиці. Нітрафудан [12] дієвий антидепресант — розрахований для лікування психічних розладів. Дандролен і його аналог клоданолен [12] мають здатність через центральну нервову систему знижувати спазми скелетних м'язів; азимілід [13] — засіб від аритмії серця.

З іншого боку, функціоналізовані похідні арилфуранів можуть вступати в реакції гетероциклізації та конденсації, утворюючи нові фармакофорні фрагменти. Тому синтез нових класів речовин, що містять арилфурилний фрагмент, є актуальною проблемою. Останнім часом у наукових журналах з медичної хемії опубліковано і запатентовано низку розробок, які пов'язані з різними видами біологічної активності арилфуранових сполук. Виявляють біологічну активність і деякі природні речовини, які містять арилфурилний фрагмент, що спонукає проводити дослідження в цьому напрямі.

### Межі застосування реакції

Найбільш відома і вивчена реакція арилювання фурфуролу 1 арендіазонієвими солями. В літературі є багато даних щодо цієї реакції. Арилювання проводили хлоридами арендіазонію 2 в присутності каталізатора хлориду міді(II) у водно-ацетоновому середовищі при кімнатній температурі, використовуючи для діазотування найрізноманітніші аміни. 5-Арилфурфуролу 3 з акцепторними замісниками одержують здебільшого з виходами 40–50%, з електронодонорними — 25–40% [19–32].

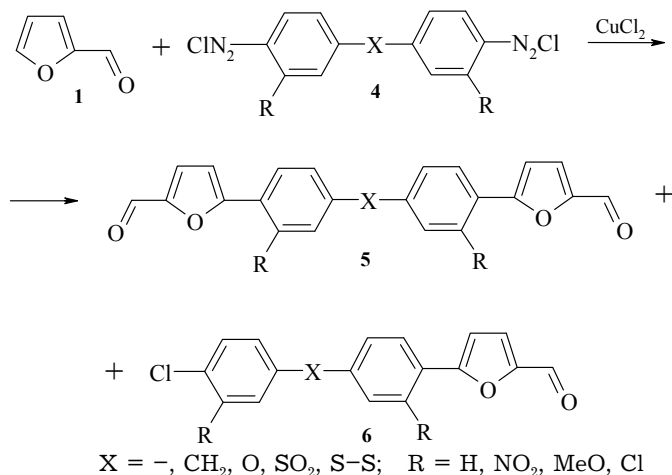


R = H; 2-, 3-, 4-NO<sub>2</sub>; 2-, 3-, 4-Cl; 3-, 4-Br; 4-I; 2-, 3-, 4-Me; 2,4-Me<sub>2</sub>; 3-, 4-OMe; 4-OEt; 2-, 3-CF<sub>3</sub>; 2,5-Cl<sub>2</sub>; 2,4-Cl<sub>2</sub>; 3,4-Cl<sub>2</sub>; 1-нафтил і 2-нафтил [19]; 3-піридил і 3-хіноліл [30]; 1-антрахіноніл, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-N=N-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> [19]; 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> [31] та інші замісники.

Арилювання фурфуролу арендіазоній хлоридами з електроноакцепторними замісниками краще проводити у водно-ацетоновому середовищі при рН 1–2, температурі 5–12°C і мольному співвідношенні ArN<sub>2</sub>Cl : CuCl<sub>2</sub> = 1 : 0.12, а з електронодонорними — у тому самому розчиннику при рН 4–6, температурі 15–25°C і співвідношенні ArN<sub>2</sub>Cl : CuCl<sub>2</sub> = 1 : 0.22 [19].

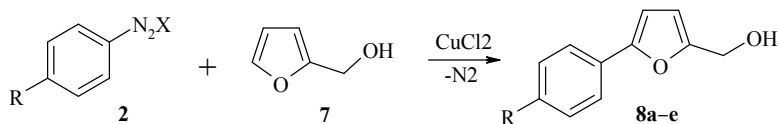
У праці [19] показано, що FeCl<sub>2</sub> дещо ефективніший каталізатор порівняно з CuCl<sub>2</sub>. Виходи альдегідів 3 підвищуються на 5–7%, реакція проходить при нижчій температурі (-10–0°C) і з меншим смолоутворенням. Фурфурол арилюється також діазонієвими солями у присутності ванадію [32]. Проте виходи продуктів арилювання нижчі, ніж під час використання каталізаторів CuCl<sub>2</sub> і FeCl<sub>2</sub>.

У реакції арилювання фурфуролу використано діазонієві солі бензидинового ряду **4**, внаслідок чого з виходами до 50% одержано відповідні біс-альдегіди **5** [33, 34]. Несиметричні альдегіди **6**, де одна діазогрупа заміщується хлором, утворюються у цій реакції з невисокими виходами (10–20%). Основні продукти реакції (сполуки **5**) у чистому вигляді одержували або після перекристалізації сирого продукту, або після розділення сполук **5** і **6** на хроматографічній колонці.



Виявлено протимікробну активність біс-оксиму одного з діальдегідів **6** ( $\text{X} = \text{-}, \text{R} = \text{H}$ ) [35].

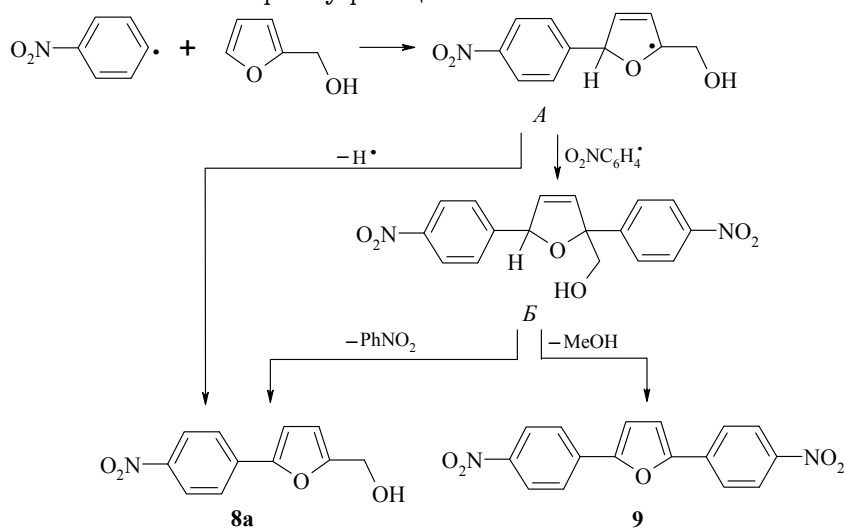
У працях [36, 37] детально досліджено каталітичну взаємодію фурфурілового спирту **7** з арендіазонієвими солями. З'ясовано, що хлориди арендіазонію арилюють фурфуріловий спирт у присутності хлориду міді(II) у водно-ацетоновому середовищі. Арилювання фурфурілового спирту хлоридом 4-нітробензолдіазонію проводили у кислому середовищі (рН 1–2), а хлоридами 4-бром- та 4-хлорбензолдіазонію — у середовищі, близькому до нейтрального (рН 5–6) (метод *a*). Однак із задовільними виходами було одержано лише спирти (**8a–в**), що містили акцепторні замісники у бензольному ядрі. При використанні діазонієвих солей з електронодонорними замісниками за згаданих умов реакція супроводжується значним смолоутворенням і не йде у бажаному напрямі. Арилфурфурілові спирти (**8г–е**) вдалось одержати в інших умовах — у середовищі диметилсульфоксид (ДМСО) – вода (1:1) при рН 5–6 у присутності  $\text{CuCl}_2$ , використовуючи тетрафтороборати арендіазонію (метод *б*). Цей метод виявився ефективнішим і для одержання спиртів (**8a–в**).



$\text{X} = \text{Cl}, \text{BF}_4; \text{R} = \text{NO}_2(\mathbf{a}), \text{Br}(\mathbf{б}), \text{Cl}(\mathbf{в}), \text{H}(\mathbf{г}), \text{Me}(\mathbf{д}), \text{OMe}(\mathbf{е})$

8		а	б	в	г	д	е
Вихід, %	метод а	42	31	35			
	метод б	60	50	54	10	15	10

Цікаво, що при використанні солей 4-нітробензолдіазонію, крім очікуваного продукту (**8a**), утворюється 2,5-біс-(4-нітрофеніл)фуран **9**, що пояснено такою схемою перебігу реакції:

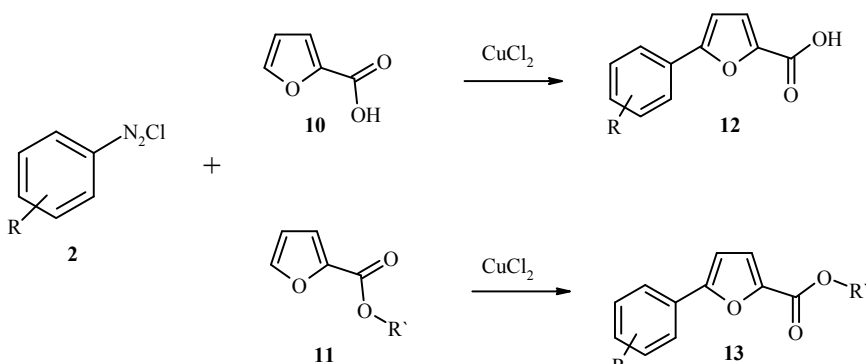


Арильний радикал, який утворюється при каталітичному розкладенні солі діазонію, приєднується до фурфурілового спирту. Далі арилфурільний радикал **A** елімінує атом водню чи взаємодіє з арильним радикалом з утворенням продукту 2,5-приєднання до фуранового кільця — 2,5-біс-(4-нітрофеніл)-2,5-дигідрофурану **B**. Дигідрофурановий цикл стабілізується ароматизацією, яка може відбуватися в двох напрямках — елімінування метилового спирту (**9**) чи нітробензолу (**8a**). Обидва продукти утворюються приблизно в рівних кількостях (близько 40%).

При арилюванні фурфурілового спирту хлоридами 4-хлор- і 4-бромбензолдіазонію як побічні продукти утворюються 4,4'-дихлор- (25%) і 4,4'-дибромдифеніли (30%), а також у незначних кількостях 2,5-діарилфурані. Варто зазначити, що при використанні тетрафтороборатів арендіазонію, крім сполук (**8г-е**) з виходами 15–20%, виділено симетричні біарили — продукти рекомбінації арильних радикалів. Вони не є типовими побічними продуктами в реакції Меєрвейна з участю ненасичених субстратів аліфатичного ряду [38]. Це пояснюють утворенням комплексних інтермедіатів і їхніми перетвореннями у клітці розчинника, внаслідок чого майже немає вільних арильних радикалів. Утворення діарилів у цій реакції, ймовірно, пов'язане з специфікою утворення комплексних інтермедіатів за участю фурфурілового спирту та їхньою стійкістю.

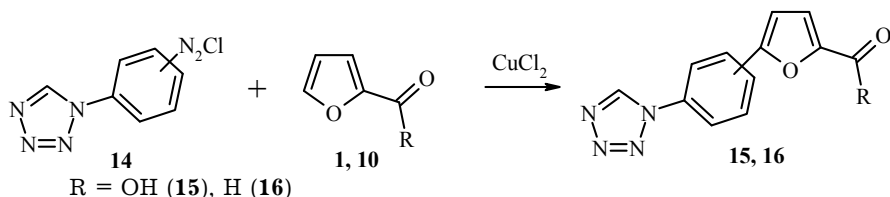
Синтез 5-арил-2-фуранкарбонових кислот та її метилового естеру проводили за допомогою прямого арилювання пірослизевої кислоти **10** [15, 39–42], або арилюванням естерів цієї кислоти **11** [39, 40] з наступним лужним гідролізом. Хлориди арендіазонію взаємодіють з естерами **11** чи кислотою **10** селективно, утворюючи продукти арилювання у положення 5 (сполуки **12** та **13**) з досить високими для таких реакцій виходами (40–70%).

Показано, що арилювання фуран-2-карбоної кислоти **10** проходить найкраще, коли використовувати арендіазонієві солі, які містять в ароматичному ядрі нітрогрупу або дигалогенозаміщені діазосолі. Натомість естеру фуран-2-карбоної кислоти **11** ліпше арилюються моногалогенозаміщеними діазосолями, а також арендіазонієвими солями, які містять трифторметильну групу.



R = 4-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 2-NO<sub>2</sub>, 2,5-Cl<sub>2</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>, 2-Cl-4-NO<sub>2</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 3-F, 4-F, 4-Br, 2-CF<sub>3</sub>, 3-CF<sub>3</sub>, 2-Cl-5-CF<sub>3</sub>, 4-COOH.

Арилпірослизеві кислоти **12** одержували також окисненням відповідних арилфурфуролів **3**, лужним гідролізом 5-арил-2-фуронітрилів **14** [41]. У праці [42] для арилювання кислоти **10** і фурфуролу **1** успішно використали 3- і 4-(1*H*-тетразоліл)бензолдіазоній хлориди **14**:

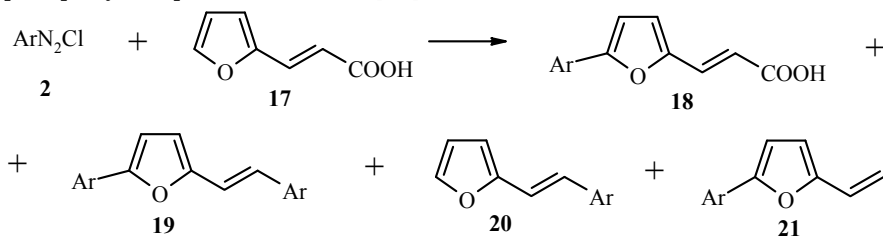


R = OH (**15**), H (**16**)

Кислоти **12**, **15** є зручними реагентами для створення комбінаторних бібліотек сполук з арилфурановими фрагментами, що продемонстровано у [40, 42]. Автори [15] зазначають, що побічними продуктами при арилюванні пірослизевої кислоти **10** є хлорбензоли та 2,5-бісарилфурани і наводять такі виходи кислот **12**: для солей діазонію з акцепторними заміс-

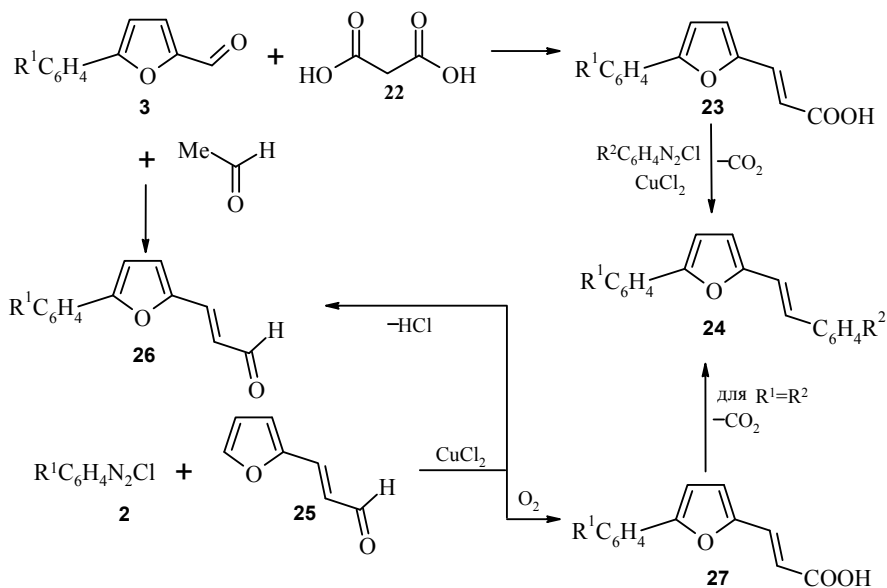
никами — 20–40 %, з донорними — 10–15 %. У праці [40], де детальніше опрацьовано методику експерименту, виходи цих кислот сягають 70%.

Похідні фурану, які містять подвійний зв'язок у боковому ланцюгу в умовах реакції Меєрвейна, можуть реагувати з арендіазонієвими солями по двох реакційних центрах — у  $\alpha$ -положення циклу і за подвійним зв'язком. При арилюванні 3-(2-фурил)акрилової кислоти **17** виділено чотири продукти реакції (**18–21**) [43]:

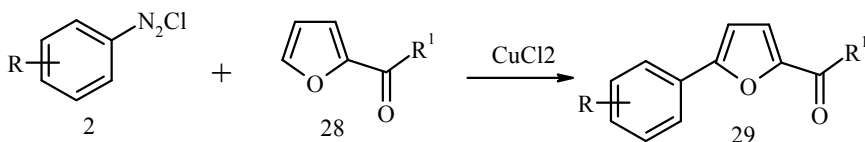


3-(5-Арил-2-фурил)пропенові кислоти **23**, одержані конденсацією 5-арилфурфуролів **3** з маленовою кислотою **22** [44], арилюються селективно в боковий ланцюг з декарбоксілюванням. Така схема виявилась найкращою у препаративному відношенні для синтезу 5-арил-2-стирилфуранив **24** [45]. Зазначимо, що симетрично заміщені ( $R^1 = R^2$ ) сполуки **24** одержано в незначних кількостях при взаємодії 3-(2-фурил)акрилової кислоти **18** з діазонієвими солями [43], як це видно з попередньої схеми. Використовуючи кислоти **23**, можна одержати 5-арил-2-стирилфурани **24** з однаковими та з різними арильними групами у фурановому ядрі і біля екзоциклічного подвійного зв'язку [46].

Досліджено також взаємодію 3-(2-фурил)акролеїну **25** з арендіазонієвими солями **2**. Виявилось, що, крім очікуваних продуктів арилювання у положення 5 фуранового циклу **26**, у співмірних кількостях утворюються також 5-арил-2-стирилфурани **24** [45]. Відомо [2], що коричний альдегід арилюється зі збереженням альдегідної групи. Натомість у досліджуваній реакції простежували виділення  $\text{CO}_2$ , а серед продуктів виявлено кислоти **27** у кількостях 5–10%. Очевидно, відбувається часткове окиснення альдегідів **26**  $\text{Cu}^{2+}$  до відповідних кислот, а одержані кислоти **27** частково арилюються солями діазонію, що і приводить до виділення  $\text{CO}_2$  та утворення 5-арил-2-стирилфуранив **24**. Сполуки **26** синтезовано також зустрічним синтезом — реакцією 5-арилфурфуролів **3** з оцтовим альдегідом в умовах міжфазового каталізу [45]. Дані ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії засвідчують *E*-конфігурацію сполук **24**, **26** та на *s-транс*-конфігурацію фуранового циклу і екзоциклічного подвійного зв'язку [45].

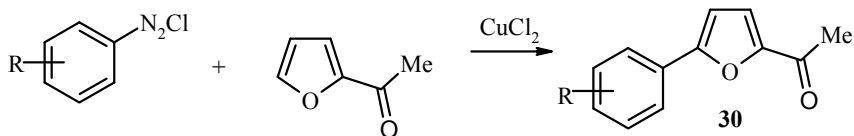


Значний синтетичний потенціал має реакція арилювання 2-ацилфуранив завдяки можливостям подальших трансформацій ацильної групи. До недавня було описано арилювання 2-ацилфуранив **28** лише солями діазонію, котрі містили електроноакцепторні замісники [46, 47].



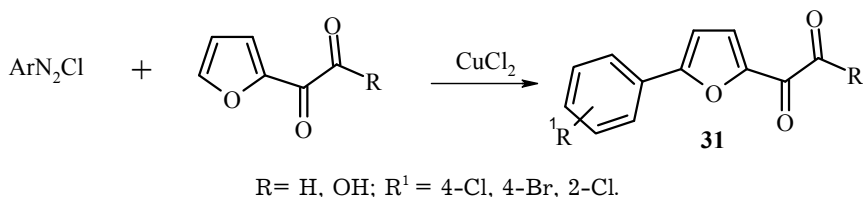
R = 4-NO<sub>2</sub>, 4-Cl, 4-Br; R<sup>1</sup>=Me, Et, Pr, Ph.

Натомість у [48] розширено межі реакції арилювання ацетилфуранив арендіазонієвими солями в умовах реакції Меєрвейна та синтезовано низку 5-арил-2-ацетилфуранив **30**, які містять в арильному фрагменті замісники різної природи:

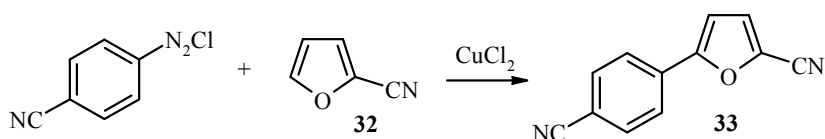


R = 4-Me, 4-*isop*-Bu, 4-F, 4-Cl, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 3-CF<sub>3</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>, 2,5-Cl<sub>2</sub>, 2-Cl, 5-CF<sub>3</sub>, 3-Cl, 4-Me, 2-Cl, 4-NO<sub>2</sub>.

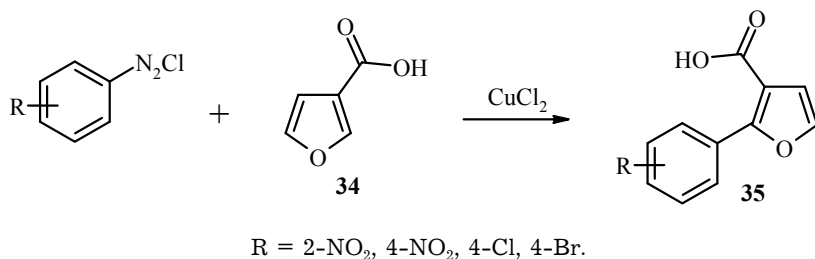
Описано взаємодію арендіазонієвих солей з фурилглюксалем і фурилглюксіловою кислотою [49, 50]:



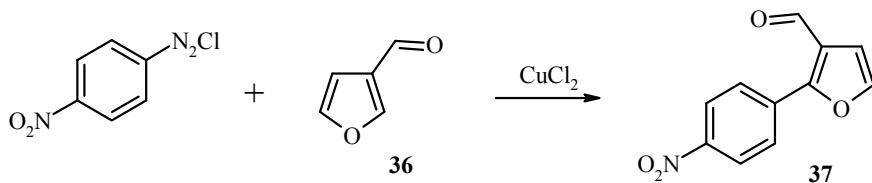
У праці [51] продемонстрована можливість арилювання фуран-2-карбонітрилу **32**:



Арилювання 3-фуранкарбонової кислоти **34** [52] відбувається не в положення 5 фуранового ядра, а в положення 2 (сполуки **35**). Лише при використанні 2-нітробензолдіазоній хлориду одержали суміш ізомерних 2- та 5-арилзаміщених 3-фуранкарбонових кислот.



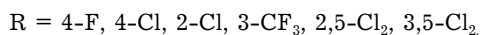
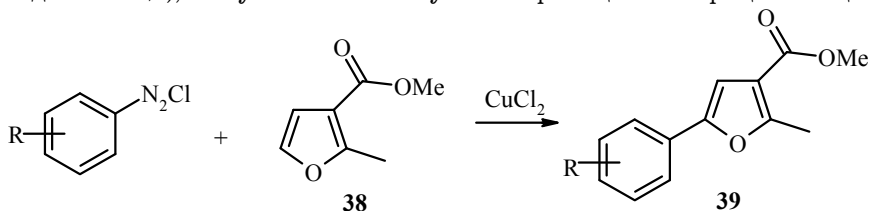
Нещодавно виконано арилювання фуран-3-карбальдегіду **36** з використанням 4-нітробензолдіазоній хлориду. У цьому випадку арилювання проходить селективно у друге положення фуранового ядра [53].



Досліджено взаємодію 2,3-дизаміщеного фурану — метилового естеру 2-метил-3-фуранкарбонової кислоти **38** з діазонієвими солями в умовах



реакції Меєрвейна [54] і з'ясовано, що при цьому утворюються естери **39**, (виходи 35–56%), які успішно застосували в реакціях гетероциклізації.

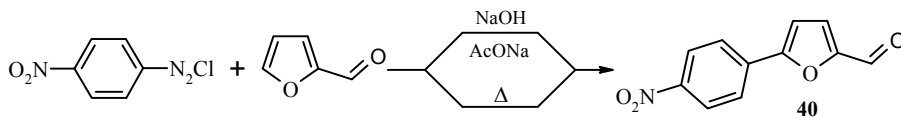


### Механізм реакції

Взаємодія фуранових сполук з діазонієвими солями відбувається в умовах, близьких до умов реакції Меєрвейна, яка характерна передусім для ненасичених сполук. Відомо також, що фурановий цикл може арилюватися гомолітично (реакція Гомберга) як ароматична система [10]. Отже, досліджувана реакція може проходити за механізмом, близьким до одного з цих типів реакцій. У першому випадку реакція є редокс-каталітичною і проходить через утворення комплексних інтермедіатів [55–58], у другому — відбувається вільнорадикальне арилювання.

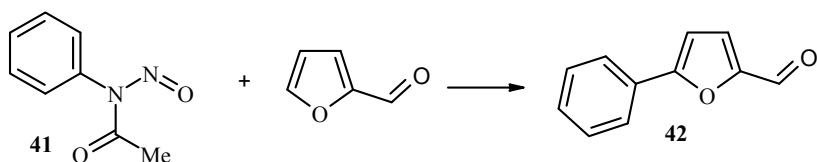
На підставі даних ЕПР спектроскопії та полярографічних досліджень зроблено висновок про утворення радикал-адукту (арилфурильного радикала) [16, 59] та про радикальний механізм реакції. Пізніше провели низку експериментів, щоб з'ясувати деталі механізму цієї реакції [57, 60]. Було використано різні джерела арильних радикалів: N-нітрозоацетанлід, розкладення діазонієвих солей у лужному середовищі, при нагріванні, у присутності йодиду калію, термічне і каталітичне розкладення солей діарилйодонію, відновлення діазонієвих солей аскорбіновою кислотою та їх електрохімічне відновлення. Перелічені реагенти й умови підібрали так, щоб вони сприяли утворенню ймовірних комплексних інтермедіатів каталізатора (Cu<sup>I</sup> чи Cu<sup>II</sup>) з фурфуролом і реагентом, чи наперед виключали таку можливість.

Розкладення діазонієвої солі у лужному середовищі (умови реакції Гомберга), а також при нагріванні у присутності фурфуролу досліджували на прикладі 4-нітробензолдіазоній хлориду. У першому випадку 5-(4-нітрофеніл)фурфурол **40** одержано з виходом 9%, у другому — 11.5%.



Реакції супроводжувались значним осмоленням та утворенням суміші інших продуктів. Зазначимо, що у звичайних умовах реакції Меєрвейна альдегід **40** утворюється з виходом 50–60%.

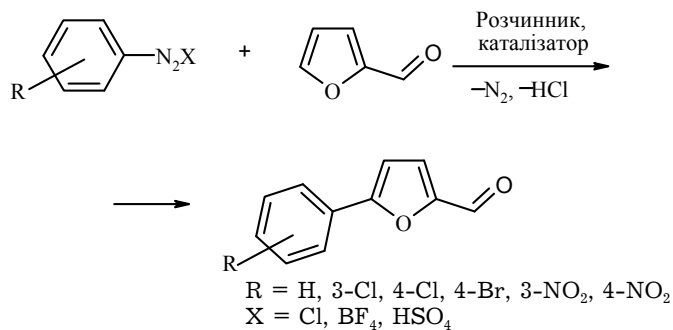
При взаємодії фурфуролу з N-нітрузоацетанілідом **41**, який є добрим агентом вільнорадикального арилювання, 5-фенілфурфурол **42** одержано з виходом лише 10%.



Арильні радикали утворюються також при розкладенні діарилйодонієвих солей. Спроби одержати альдегід **40** взаємодією фурфуролу з хлоридом дифенілйодонію в умовах реакції Мервейна (вода, ацетон,  $\text{CuCl}_2$ ) були невдалими. Йод-індуковане дедіазоніювання тетрафтороборатів бензол- та 4-нітробензолдіазонію у присутності фурфуролу також не призвело до утворення арилфурфуролів, хоча аліфатичні ненасичені сполуки у цих умовах вступають у радикальну реакцію йодарилування [61]. Ефективно відновлює діазонієві солі до арильних радикалів і аскорбінова кислота, але при взаємодії хлориду 4-нітробензолдіазонію з фурфуролом у присутності еквімолярної кількості аскорбінової кислоти альдегід **40** одержано з виходом лише 15%. Досліджено також взаємодію електрохімічно генерованих арильних радикалів з фурфуролом. Використовували два варіанти — електровідновлення діазонієвих солей на «інертному» платиновому електроді та відновлення йонами міді, одержаними електрохімічним розчиненням анода з міді. Виявилось, що при електрохімічному відновленні хлориду 4-нітробензолдіазонію у присутності фурфуролу він арилюється з виходом 35%. Анодом була мідна пластина. Відбувалось розчинення міді з утворенням катіонів, які каталізують реакцію. Проводячи аналогічний дослід за відсутності хлорид-йона (застосування не хлориду а тетрафтороборату —  $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}_2^+\text{BF}_4^-$ ), вихід **40** зменшувався до 5–7%. У такому самому синтезі (каталізатор мідь) за відсутності електричного струму виявлено лише сліди альдегіду **40**. Електрохімічне відновлення тетрафтороборату 4-нітробензолдіазонію у присутності фурфуролу з застосуванням платинових електродів, незалежно від величини потенціалів, приводить до утворення альдегіду **40** у незначних кількостях (3–5%).

Отже, в усіх описаних дослідах 5-арилфурфуролі одержано зі значно меншими виходами, ніж у купрокаталітичній реакції фурфуролу з діазонієвими солями, або не одержано зовсім. Це свідчить про те, що досліджувана препаративна реакція фурфуролу з арендіазонієвими солями відбувається за іншим, складнішим механізмом, ніж вільнорадикальне арилювання. Редокс-каталіз цієї реакції не є достатньою умовою і не зводиться лише до відновлення діазокатіона. Оскільки в електрохімічному варіанті із застосуванням хлоридів арендіазонію реакція проходить із задовільним виходом, а у випадку тетрафтороборатів — із незначним, то, очевидно, хлорид-іон як ліганд бере участь у комплексоутворенні.

Зважаючи на те, що арилювання фуранових сполук проходить у водно-ацетоновому середовищі у присутності  $\text{CuCl}_2$ , висловили припущення [16, 59], що такі реакції каталізує  $\text{CuCl}$ , який утворюється при взаємодії  $\text{CuCl}_2$  з ацетоном. Таке твердження не є беззаперечним [56, 58], тому було детальніше досліджено умови арилювання фурфуролу з метою оптимізації виходів і вивчення впливу різних факторів на перебіг реакції. Досліджували вплив розчинників, каталізатора та аніона солі діазонію.



З'ясовано, що арилювання фурфуролу хлоридами арендіазонію у розчинниках хлороформ-вода, диглім-вода, ацетонітрил-вода відбувається з невеликими виходами і значним смолоутворенням. У системі ацетон-вода виходи різко зростають. Найбільш вдалим виявились системи розчинників диметилформамід (ДМФА)-вода (1:1) та ДМСО-вода (1:1). Використання останнього розчинника підвищує виходи арилфурфуролів у середньому до 60%. Цікаво, що з такими самими високими виходами реакція проходить у воді, але дуже повільно. Повної конверсії солі діазонію досягнуто через 3 доби при кімнатній температурі.

Вивчаючи роль каталізатора, замість  $\text{CuCl}_2$  випробували ацетат і сульфат міді(II). Заміна каталізатора суттєво вплинула на процес арилювання фурфуролу хлоридами арендіазонію у системі розчинників ДМСО-вода. Застосовуючи свіжоприготований  $\text{CuCl}$ , ефективність реакції значно зменшилась, що суперечить схемі механізму, згідно з якою на першій стадії повинно відбуватись перенесення електрона від міді(I) на діазокатіон з утворенням арильного радикала [1].

Для оцінки впливу аніона на хід реакції використовували сульфати та тетрафтороборати арендіазонію. Виявилось, що  $\text{ArN}_2\text{HSO}_4$  не реагує з фурфуролом. Взаємодію фурфуролу з тетрафтороборатами арендіазонію проводили у розчинниках ацетон-вода (1:1), а також у безводному ДМСО в присутності  $\text{CuCl}$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{Cu(OAc)}_2$  чи  $\text{CuCl}_2$ . З'ясовано, що хлорид міді(I), сульфат міді(II) та ацетат міді(II) не каталізують реакцію. Швидко й ефективно реакція проходить у середовищі ДМСО-вода (1:1) у присутності  $\text{CuCl}_2$ : виходи арилфурфуролів (крім  $\text{R} = \text{H}$ ) досягають 75–80%. У безводному ДМСО реакція відбувається значно повільніше (3–4 доби) і з меншим виходом.

Показово, що за однакових інших умов  $\text{CuCl}_2$  дає найкращий результат, а  $\text{CuCl}$  не каталізує реакцію взагалі. Очевидно, що у цьому випадку

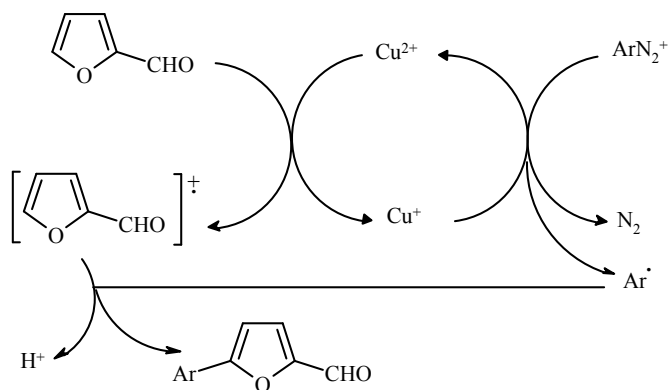
активну роль відіграє ДМСО, оскільки при заміні його ацетоном різниця у каталітичній активності  $\text{CuCl}_2$  і  $\text{CuCl}$  не настільки значна. Цікавим є і той факт, що від наявності чи відсутності у реакційному середовищі аніона хлору (навіть не еквімолярної, а каталітичної кількості) повністю залежить результат реакції. Тут хлорид-йон не потрібен для окиснення радикала з перенесенням ліганда на останній стадії, як у реакції хлорарилювання [58]. Очевидно, він відіграє роль активного ліганда, який у внутрішній координаційній сфері йона міді здатний заміщуватись діазокатіоном чи молекулою фурфуролу. Ймовірно, як і у випадку ненасичених сполук [58], утворюються тетрахлорокупрати(II) арендіазонію. Досліджуючи взаємодії сульфату арендіазонію з фурфуролом у присутності  $\text{CuSO}_4$ , у реакційну суміш додавали різні кількості  $\text{NaCl}$ . При співвідношенні  $\text{ArN}_2\text{HSO}_4\text{-CuSO}_4\text{-NaCl} = 2:1:4$  реакція відбувається з таким самим виходом, як і при використанні хлоридів діазонію та хлориду міді(II). Згадане співвідношення відповідає формулі  $(\text{ArN}_2^+)_2\text{CuCl}_4^-$ .

Найкращий розчинник для проведення реакції — ДМСО. Йони перехідних металів легко утворюють комплекси з ДМСО. Відомий, зокрема, сольватоккомплекс  $\text{Cu}(\text{Me}_2\text{S}=\text{O})_4]^{2+}\text{CuCl}_4^{2-}$  [62]. Ймовірно, що такі сольватоккомплекси сприяють лігандному обміну й успішному перебігу реакції.

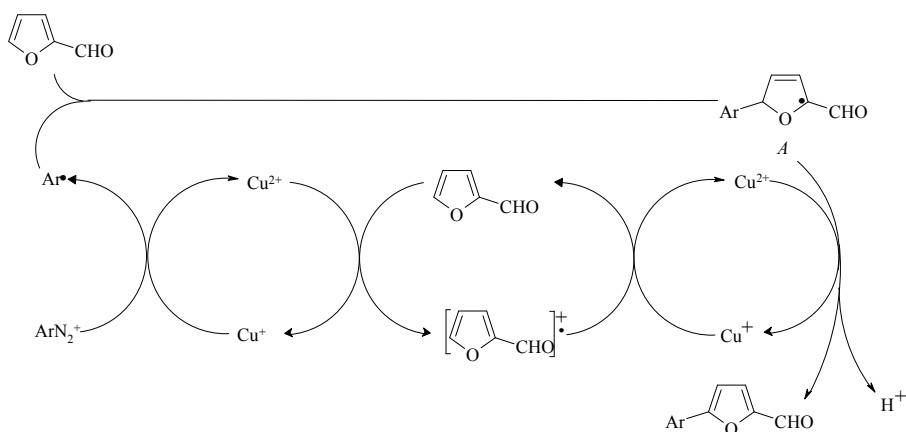
Отже, арилювання фурфуролу відбувається в межах складних комплексних інтермедіатів. У такому разі можливість утворення діазосмол, на відміну від реакцій вільнорадикального арилювання, зводиться до мінімуму. Утворення комплексу каталізатора з фурфуролом виявлено експериментально [57, 60]. Він був виділений при взаємодії  $\text{CuCl}_2$  з фурфуролом в ацетоні чи в ацетонітрилі. Комплекс стійкий, температура розкладення  $140^\circ\text{C}$ . Ймовірно, що утворюється  $\sigma$ -комплекс  $\text{Cu}^{\text{II}}$  з атомом кисню карбонільної групи, оскільки смуга поглинання карбонільної групи в ІЧ спектрах виявлена при  $1680\text{ cm}^{-1}$  для фурфуролу і при  $1610\text{ cm}^{-1}$  — для комплексу з  $\text{CuCl}_2$ . Подвійні зв'язки фуранового циклу також взаємодіють з йоном міді: смуга поглинання при  $1560\text{ cm}^{-1}$  зсувається до  $1525\text{ cm}^{-1}$ .

Враховуючи наведені дані, реакція не ініціюється за схемою  $\text{ArN}_2^+ + \text{Cu}^+ \rightarrow \text{Ar}^\bullet + \text{N}_2 + \text{Cu}^{2+}$ . У такому разі перенос електрона відбувається від молекули субстрату (фурфуролу) за допомогою каталізатора на дізокатіон, як і у звичайному варіанті реакції Меєрвейна [56, 58]. Утворюється катіон-радикал фурфуролу, що досить характерно для гетероциклічних сполук [63, 64]. Цікаво, що деякі гетероцикли здатні до одноелектронного окиснення та утворення катіон-радикалів за допомогою діазокатіона [63].

Очевидно, сильне зв'язування у рамках згаданого інтермедіату фурфурол- $\text{CuCl}_2$  сприяє переносу електрона. Схематично процес можна зобразити так:



Варто зазначити, що показані перетворення відбуваються у межах складних комплексних інтермедіатів. Якщо ж утворення радикал-адукту *A*, який зафіксовано методом ЕПР [16], є на координаті реакції, то схема реакції повинна охоплювати два каталітичні цикли з участю двох молекул субстрату [56, 58]:



Як видно з наведених даних, арилювання похідних фурану — зручний препаративний метод синтезу функціоналізованих арилфуранів — важливих реагентів для одержання біологічно активних сполук.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Рондестведт Х.С. Арирование непредельных соединений солями диазония (реакция арирования Меервейна) // Органические реакции. — М.: Мир. — 1965. — Т. 11. — С. 199 – 266.

2. *Rondestedt C.S.* Arylation of unsaturated compounds by diazonium salts (the Meerwein arylation reaction) // *Organic Reaction*. — N.Y. — L.: John Wiley and Sons. — 1976. — Vol. 24. — P. 225 – 259.
3. *Домбровский А.В.* Развитие и синтетическое использование реакции Meerвейна // *Успехи химии*. — 1984. — Т. 53, № 10. — С. 1625 – 1647.
4. *Гануцак М., Обушак М.* Каталітичні реакції ароматичних солей діазонію з ненасиченими сполуками // *Праці наукового товариства імені Шевченка*. — 1997. — Т. 1. — С. 224 – 235.
5. *Матійчук В., Обушак М., Василюшин Р., Пашович В.* Про взаємодію 2-тіофенкарбальдегіду з арендіазонієвими солями // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* — 2001. — Вип. 40. — С. 193 – 197.
6. *Frimm R., FiSera L., Kova C.J.* Thiophene Derivatives. I. Preparation of substituted 5-phenyl-2-thiophenecarbaldehydes // *Collect. Czech. Chem. Commun.* — 1973. — Vol. 38, № 6. — P. 1809 – 1813.
7. *Saunders K.H., Allen R.L.M.* Aromatic diazo compounds. 3-d Ed. — London: Edward Arnold, 1985. — P. 594 – 612.
8. *Natsume M., Kumadaki S., Tanabe R.* Free radical reactions of aromatic amine N-oxides. III. Free radical arylation of aromatic amine N-oxides // *Itsuu Kenkyusho Nempo*. — 1971. — № 16. — P. 25 – 39. Цит. по *Chem. Abstr.* — 1972. — Vol. 77. — 61765 g.
9. *Олейник А.Ф., Новицкий К.Ю.* Исследование в ряду арилфуранов // *Труды Краснодар. политехн. ин-та*. — Краснодар. — 1979. — № 97. — С. 3 – 14.
10. *Krutošikova A.* Arylfuranové deriváty a ich využitie v syntéze // *Zbožník prác chemickotechnol. fakult. SVŠT*. — 1979 – 1981. — Bratislava, 1986. — S. 15 – 31.
11. *Лидак М.Ю.* Создание лекарственных препаратов гетероциклического строения в институте органического синтеза АН Латвийской ССР. // *Химия гетероцикл. соед.* — 1985. — № 1. — С. 5 – 17.
12. *Ковтуненко В.О.* Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему. — К., 1997.
13. *The Merck index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals.* Merck & Co., Inc, 2001
14. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства (14 издание). — М., 2000. Т. 1, 2.
15. *Олейник А.Ф., Возякова Т.И., Новицкий К.Ю., Зыкова Т.Н., Гуськова Т.А., Першин Г.Н.* Синтез и туберкулостатическая активность 5-арилпирозлизовых кислот // *Хим. фарм. журн.* — 1976. — Т. 10, № 4. — С. 46 – 49.
16. *Олейник А.Ф.* Синтез, химические свойства и биологическая активность арил- и арилоксифуранов : Автореф. дисс. ... д-ра хим. наук : 02.00.03. — Ин-т орг. синтеза АН Латв. ССР. — Рига. — 1985. — 43 с.
17. *Holla B.S., Akberali P.M., Shivananda M.K.* Studies on arylfuran derivatives: part X. Synthesis and antibacterial properties of arylfuryl-delta2-pyrazolines. // *Farmaco*. — 2000. — Vol. 55, № 4. — P. 256 – 263.
18. *Sunkyung Lee, Kyu Yang Yi, Sun Kyung Hwang, Byung Ho Lee, Sung-eun Yoo, and Kyunghae Lee.* (5-Arylfuran-2-ylcarbonyl)guanidines as Cardioprotectives through the Inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger Isoform-1 // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48, № 8. — P. 2882 – 2891.

19. *Обушак Н.Д., Лесюк А.И., Гануцак Н.И., Мельник Г.М., Завалий П.Ю.* О каталитическом арилировании фурфурола солями арилдiazония // Журн. орган. химии. — 1986. — № 22, Вып. 11. — С. 2331 – 2336.
20. *Гануцак Н.И., Обушак Н.Д., Лесюк А.И., Дзиковская Л.М.* Реакции фурановых соединений с ароматическими солями diaзония и превращение продуктов реакции // Химия и технол. фуран. соед. — Краснодар : Краснодар. политехн. ин-т. — 1992. — С. 59 – 67.
21. *Malinowski S.* Arylowanie aldehydu furfurylowego // Roczn. Chem. — 1953. — Т. 27, № 12. — S. 54 – 64.
22. *Akashi H., Oda R.* Reactions between diazonium salts and furfural // Reports. Inst. Chem. Research, Kyoto Univ. — 1949. — Vol. 19. — P. 93 – 94. Цит. С.А. — 1951. — Vol. 45. — 7519 h.
23. *Akashi H., Oda R.* Reactions between furfural and diazo compounds. I. Synthesis of arylfurfural // J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem Sect. — 1950. — Vol. 53. — P. 81 – 83. Цит. С.А. — 1953. — Vol. 47. — 2164 e.
24. *Oda R.* A general survey of organic reactions and some new reactions // Mem. Fac. Eng. Kyoto. Univ. — 1952. — Vol. 14. — P. 195 – 205. Цит. С.А. — 1954. — Vol. 48. — 1935 c.
25. *Somasekhara S., Suthar G.K., Upadhyaya N.V., Mukherjee S.L.* Derivatives of 5-substituted furfuraldehydes // Current Sci. — 1968. — Vol. 37, № 21. — P. 614 – 616.
26. *Олейник А.Ф., Взакова Т.И., Новицкий К.Ю.* Синтезы на основе арилфурфуролов // Хим. фарм. журн. — 1971. — № 7. — С. 19 – 22.
27. *Frimm R., Kovac J., Krutosikova A.* Furan derivatives. XXXI.  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones of the phenylfuran series // Chem. zvesti. — 1973. — Vol. 27, № 1. — P. 101 – 106.
28. *Shridhar D.R., Sastry C.V., Jogibhukta M., Moorty S.R., Vaidya N.K., Redoly P.G.* New 5-substituted-2-furaldehydes // Org. Prep. and Proceed. Int. — 1976. — Vol. 8, № 6. — P. 302 – 305.
29. *Pong S.F., Pelosi S.S., Wessels F.L., Yu C.N., Burns R.H., White R.E., Anthony D.R., Ellis K.O., Wright G.C., White R.L.* 5-Phenyl-2-furamides: a new chemical class of potential antidepressants // Arzneimittel Forsch. — 1983. — Bd. 33-2, № 10. — S. 1411 – 1416.
30. *Shigetaka Yoshina, Akira Tanaka, Ching-Hhing Wu, and Hsien-Saw Kuo.* Studies on Heterocyclic Compounds. XXVI. Preparation of 5-(3-Pyridyl)-2-furaldehyde, 5-(3-Quinoly)-2-furaldehyde and These Schiff's Bases // Yakugaku Zasshi // J. Pharm. Soc. Jap. — 1975. — Vol 95, № 7. — P. 883 – 888.
31. *Frimm R., Kovac J., Krutosikova A.* Furanove derivaty XXXII. Studium arylacie 2-furaldehydu niektorými diazonióvymi solami Zbožník prác chemickotechnol. fakult. SVŠT. — 1971 – 1972. — S. 35 – 38.
32. *Гануцак М.И., Федорович И.С., Лесюк О.И., Карп'як В.В.* Дослідження взаємодії арендіазоній хлоридів з фурфуролом та акрилонітрилом у присутності ванадію // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. — 2004. — Вып. 44. — С. 193 – 196.
33. *Гануцак Н.И., Федорович И.С., Лесюк А.И., Баранов В.А.* Взаимодействие бисдiazотированных бензидина и 3,3-динитробензидина с фурфуролом и формальдоксимом // Вестн. Львов. ун-та. Сер. хим. — 1980. — Вып. 22. — С. 60 – 62.

34. Гануцак Н.И., Лесюк А.И., Обушак Н.Д., Дзиковская Л.М., Венгржановский В.А. Взаимодействие фурфурола с хлоридами 4,4'-бисдiazонийдиариллов // Журн. орган химии. — 1992. — № 28. — Вып. 3. — С. 531 – 536.
35. Авторское свидетельство 1372891 СССР, МКИ С 07 D 307/00. Оксим 4,4'-(2-формил-5-фурил)бифенила, проявляющий антимикробную активность / Лесюк А.И., Петрус В.С., Обушак Н.Д., Гануцак Н.И. — № 4040858; Заявл. 19.02.86; Зарегистр. 8.10.87.
36. Лесюк А.И., Куритный Р.Г. Синтез 5-(п-арил)-фурфуриловых спиртов // Вестн. Львов. ун-та. Сер. хим. — 1985. — Вып. 26. — С. 67 – 69.
37. Лесюк О.І., Обушак М.Д., Гануцак М.І. Арилювання фурфурилового спирту солями арилдiazонію // Укр. хім. журн. — 1995. — Т. 61, № 3. — С. 45 – 49.
38. Гануцак Н.И., Обушак Н.Д., Ковальчук Е.П., Трифонова Г.В. Электрохимическое восстановление хлоридов арилдiazония в присутствии непредельных соединений // Ж. общ. химии. — 1984. — Т. 54, Вып. 10. — С. 2334 – 2337.
39. Khan M., Polya J. B. Meerwein arylations of 2-furoic acid and methyl 2-furoate // Austr. J. Chem. — 1973. — № 26. — P. 1147 – 1149.
40. Горак Ю., Матійчук В., Литвин Р., Обушак М. Арилювання фуран-2-карбонової кислоти та її естеру і застосування одержаних сполук // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. — 2006. — Вип. 47. — С. 193 – 200.
41. Farinas S., Rodriquer P.C.R., Ramos R.I. Obtencion de arilfuranos mediante la reaction de arilacion de Meerwein // Cent. Rev. Cient. Univ. cent. — 1977. — Vol. 5, 1. — P. 75 – 83.
42. Походило Н., Обушак М., Горак Ю., Матійчук В. Використання (1H-тетразол-1-іл)феніламінів у реакціях арилювання // Вісн. Львів. ун-ту. — Сер. хім. — 2006. — Вип. 47. — С. 187 – 192.
43. Freund W. The reaction of diazonium salts with furylacrylic acid // J. Chem. Soc. — 1952. — № 8. — P. 3068 – 3071.
44. Лесюк А.И., Дзиковская Л.М., Обушак Н.Д., Гануцак Н.И. Синтез замещенных фурилакриловых кислот и их хлорангидридов // Вестн. Львов. ун-та. Сер. хим. — 1987. — Вып. 28. — С. 82 – 86.
45. Обушак Н.Д., Гануцак Н.И., Лесюк А.И., Дзиковская Л.М., Кисилица П.П. Арилирование фурановых соединений солями арилдiazония // Журн. орган химии. — 1990. — № 26. — Вып. 4. — С. 873 – 880.
46. Олейник А.Ф., Модникова Г.А., Возякова Т.И., Бургова Е.Н., Новицкий К.Ю. Арилирование производных фурана по реакции Меервейна // Химия гетероцикл. соед. — 1975. — № 4. — С. 452 – 456.
47. Олейник А.Ф., Возякова Т.И., Модникова Г.А., Новицкий К.Ю. 2-Ацетилфуран в реакции Меервейна // Химия гетероцикл. соед. — 1972. — № 4. — С. 441 – 442.
48. Горак Ю., Матійчук В., Литвин Р., Яремчишин Р., Обушак М. Арилювання 2-ацетилфурану і синтез 2-ариламіно 4-(5-арил-2-фурил) тіазолів. // Вісн. Львів. ун-ту. — Сер. хім. — 2005. — Вип. 45. — С. 212 – 216.
49. Способ получения 5-арилфурил-2глиокселей: А.С. 403672, МКИ С 07/ 5/16 / Олейник А.Ф., Новицкий К.Ю., Модникова Г.А. (СССР). №1760394/23-4, Заявл. 16.03.1972. Опубл. 26.10.1973.



50. Олейник А.Ф., Новицкий К.Ю., Модникова Г.А. Арилирование фурилглио-кислотой кислоты по реакции Меервейна // Хим. фарм. журн. — 1978. — Т. 12, № 11. — С. 38 – 43.
51. Tralic-Kulenovic V. Karminski-Zamola G. Racane L. Fiser-Jakic L. Synthesis of symmetric and unsymmetric bis cyanosubstituted heterocycles // Heterocyclic Commun. — 1998. — Vol 4, Iss 5. — P. 423 – 428.
52. Jurasek A., Berecinova D., Cakrt M., Dandarova M., Friedl Z., Stetinova J., Kovac J. Synthesis of 2-aryl-3-furancarboxylic acids by arylation of 3-furancarboxylic acid // Collect. Czech. Chem. Commun. — 1989. — Vol. 54., № 1. — P. 215 – 224.
53. Матійчук В., Горак Ю., Обушак М., Гануцук М. Арилювання 3- фуранкарбальдегіду // Вісник Львівського університету. — Сер. хім. — 2003. — Вип. 43. — С. 170 – 173.
54. Горак Ю., Матійчук В., Литвин Р., Обушак М. Арилювання метилового естеру 2-метил-3-фуранкарбонової кислоти // Вісн. Львів. ун-ту. — Сер. хім. — 2004. — Вип. 44. — С. 180 – 187.
55. Обушак М. Про механізм та стереохімію реакції Меервейна // Праці наукового товариства імені Шевченка. — 1998 — Т. 2. — С. 159 – 165.
56. Obushak M.D., Lyakhovych M.B., Ganushchak M.I. Arenediazonium tetrachlorocuprates (II). Modification of the Meerwein and Sandmeyer reactions // Tetrahedron Lett. — 1998. — № 39. — P. 9567–9570.
57. Обушак М.Д. Закономірності редокс-каталітичних реакцій ненасичених сполук з арендіазонієвими солями: Дис. ... докт. хім. наук. — Львів, 1999.
58. Обушак Н.Д., Ляхович М.Б., Билая Е.Е. Тетрахлоркупраты(II) арендиазониев. Модифицированные варианты реакций Меервейна и Зандмейера // Журн. орган. хим. — 2002. — Т. 38, Вып. 1. — С. 47 – 55.
59. Маркова И.Г., Полиевктов М.К., Олейник А.Ф., Модникова Г.А. Необычное протекание реакции Меервейна в ряду фурана // Химия гетероцикл. соед. — 1976. — № 5. — С. 598 – 600.
60. Лесюк А.И. Арилирование производных фурана ароматическими солями диазония и превращения продуктов реакции: Дис. ... канд. хім. наук : 02.00.03. — Львов. — 1992. — 201 с.
61. Гануцук Н.И., Обушак Н.Д., Полищук О.П. Иодарилрование акрилонитрила и эфиров акриловых кислот солями арилдазония // Журн. орган. химии — 1986. — Т. 22, Вып. 12. — С. 2554 – 2558.
62. Meek D.W., Straub D.K., Drago R.S. Transition metal ion complexes of dimethyl sulfoxide // J. Am. Chem. Soc. — 1960. — Vol. 82, № 23. — P. 6013 – 6016.
63. Bisson J.M., Hanson P., Slocum P. Heterocyclic free radicals. Part 9. The single-electron oxidation of phenothiazine and its methylated derivatives by diazonium ions // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1978. — № 12. — P. 1331 – 1338.
64. Морковник А.С., Охлобыстин О.Ю. Гетероциклические катион-радикалы // Теоретические и прикладные вопросы химии гетероциклов. — Рига: Зинатне, 1985. — С. 58 – 76. Цит. Химия гетероцикл. соед. — 1980. — № 8. — С. 1011 – 1029).

**SUMMARY**

**Mykola OBUSHAK, Yuriy HORAK, Roman LYTVYN,  
Vasyl' MATIYCHUK, Oleksandra LESYUK**

**ARYLATION OF FURAN DERIVATIVES BY ARENEDIAZONIUM SALTS**

*Ivan Franko National University of Lviv*

The articles concerning a convenient method of arylfurans compounds — cuprous-catalyzed arylation of furan derivatives by arenediazonium salts have been reviewed. The synthetic applications and mechanism of these reaction have been discussed.