

**Ромашов Леонид Владимирович**

«Исследование свойств 5-(гидроксиметил)фурфурола и его применение  
в синтезе биологически активных соединений и их аналогов»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт  
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук  
119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>  
28 марта 2017 года

Дата приема к защите

04 апреля 2017 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК [vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru)

11 апреля 2017 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН**

---

На правах рукописи



**РОМАШОВ**

Леонид Владимирович

**Исследование свойств 5-(гидроксиметил)фурфурола и его применение  
в синтезе биологически активных соединений и их аналогов**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва – 2017

Работа выполнена в лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Научный руководитель:

**Анаников Валентин Павлович**  
Член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией металлокомплексных и наноразмерных катализаторов № 30 ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Официальные оппоненты:

**Васильев Александр Викторович**  
Доктор химических наук,  
профессор Санкт-Петербургского государственного лесотехнического университета им. С.М. Кирова

**Федоров Алексей Юрьевич**  
Доктор химических наук,  
профессор кафедры органической химии химического факультета ННГУ им. Н.И. Лобачевского

Ведущая организация:

ФГБУН  
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Защита диссертации состоится "13" июня 2017 г. в 11 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН и на сайте <http://zioc.ru>.

Автореферат разослан 20 апреля 2017 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Д 002.222.01

доктор химических наук, профессор РАН

А.Д. Дильман

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Возрастающая потребность в невозобновляемых природных ресурсах является одной из важнейших проблем современной цивилизации, в связи с чем использование возобновляемых ресурсов и разработка «зеленых» технологий является первоочередной задачей химической науки. Конверсия углеводной биомассы в ценные химические вещества, такие как топлива, полимеры, агрохимикаты и т.д. может по праву считаться одним из наиболее многообещающих направлений зелёной химии, поскольку целлюлоза является наиболее быстро возобновляемым источником органического углерода (порядка  $1.05 \times 10^{14}$  кг в год). К сожалению, существующие на настоящий момент процессы конверсии и трансформации биомассы не позволяют преодолеть зависимость химической технологии от ископаемых углеводородов.

В рамках этой концепции 5-(гидроксиметил)фурфурол (5-ГМФ), известный еще с конца XIX века, в последнее десятилетие стал рассматриваться как потенциальное соединение-платформа для химических технологий будущего, поскольку это вещество может быть получено в одну стадию и с высокой селективностью напрямую из углеводного сырья. Исследования в области синтеза 5-ГМФ велись и ведутся чрезвычайно активно, и на сегодняшний день его производство достигло промышленных масштабов. Однако, существующая область применения 5-ГМФ, особенно в области тонкого органического синтеза, весьма ограничена и поиск новых путей использования этого вещества является важной и актуальной задачей.

**Цель работы.** Оценка потенциала использования 5-(гидроксиметил)фурфурола для синтеза биологически-активных соединений и поиск новых синтетических превращений 5-(гидроксиметил)фурфурола и его производных.

## **Научная новизна.**

1. Изучен процесс старения 5-ГМФ при хранении. Показано, что перевод 5-ГМФ в кристаллическое состояние является эффективным способом повышения его стабильности. Методом диффузионной спектроскопии ЯМР впервые исследовано взаимодействие между молекулами 5-ГМФ в растворе и расплаве. Показано влияние процесса старения 5-ГМФ на его применимость в органическом синтезе.

2. Предложен способ синтеза САР-1 – ингибитора ВИЧ-1 из 5-ГМФ. Впервые выполнено рентгеноструктурное исследование данного биологически активного соединения. На основе предложенного метода синтеза был получен также ряд ранее не описанных структурных аналогов целевого вещества.

3. Разработан способ прямого алкинилирования 5-ГМФ и его производных. Продукты реакции получены с выходами до 99%. Изучена реакционная способность синтезированных этинильных производных.

4. Был предложен метод синтеза аналогов противоракового препарата RITA на основе полученных этинилфуранов.

5. Посредством [Rh]-катализируемой полимеризации на основе синтезированных этинилфуранов был получен ряд новых полимеров. Микроструктура полученных материалов была исследована методом сканирующей электронной микроскопии.

**Практическая ценность** проведенных исследований заключается в разработке нового метода функционализации 5-ГМФ, существенно расширяющего область применения продуктов конверсии биомассы, как в синтезе лекарственных препаратов, так и в синтезе новых полимерных материалов.

**Публикации и апробация работы.** По теме диссертации опубликовано 3 статьи и 2 тезиса в сборниках докладов научных конференций. Отдельные результаты работы были представлены на международной конференции Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016 (Домбай, 2016) и всероссийской конференции грантодержателей РНФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века» (Москва, 2016).

**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 138 страницах. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Диссертация содержит 2 таблицы, 20 рисунков, 91 схему, библиография насчитывает 179 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Сравнение методов получения 5-гидроксиметилфурфура.

Поскольку основным объектом данного исследования является 5-(гидроксиметил)фурфурол, первой задачей стало сравнительное исследование способов его получения. На сегодняшний день известно множество методов получения 5-ГМФ. Данные методы отличаются друг от друга используемыми углеводами, растворителями и применяемыми катализаторами. Для сравнения и оценки различных методов синтеза 5-ГМФ была проведена серия экспериментов с использованием наиболее распространённых методик. Результаты проведенного сравнения приведены в Таблице 1.

**Таблица 1.** Сравнение основных методов получения 5-ГМФ.

№	Углевод	Растворитель	Катализатор <sup>a</sup>	Условия	Выход 5-ГМФ, %
1	Фруктоза	H <sub>2</sub> O	-	175°C, 1.5 ч	54
2	Фруктоза	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (50 %)	200°C, 5 мин	48
3	Фруктоза	DMSO	-	150°C, 2 ч	79
4	Фруктоза	[BMIm]Cl	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 %)	60°C, 2.5 ч	95
5	Фруктоза	[BMIm]Cl	Amberlyst-15	80°C, 10 мин	81
6	Фруктоза	[BMIm]Cl	-	120°C, 1 ч	55
7	Глюкоза	H <sub>2</sub> O	-	200°C, 10 мин	7
8	Глюкоза	H <sub>2</sub> O	AlCl <sub>3</sub> (50 %)	120°C, 20 мин	38
9	Глюкоза	DMSO	CrCl <sub>3</sub> (7%)	100°C, 3 ч	29
10	Глюкоза	[BMIm]Cl	CrCl <sub>3</sub> (20%)	100°C, 1 ч	60
11	Сахароза	DMSO	LaCl <sub>3</sub> (5%)	120°C, 2 ч	45
12	Сахароза	NMP	FeCl <sub>3</sub> (10%)	90°C, 3 ч	38
13	Сахароза	[BMIm]Cl	-	90°C, 30 мин	47
14	Целлюлоза	H <sub>2</sub> O	-	250°C, 5 мин	5
15	Целлюлоза	[EMIm]Cl	-	120°C, 3 ч	19
16	Целлюлоза	[BMIm]Cl	CrCl <sub>3</sub> (20%)	150°C, 10 мин	51

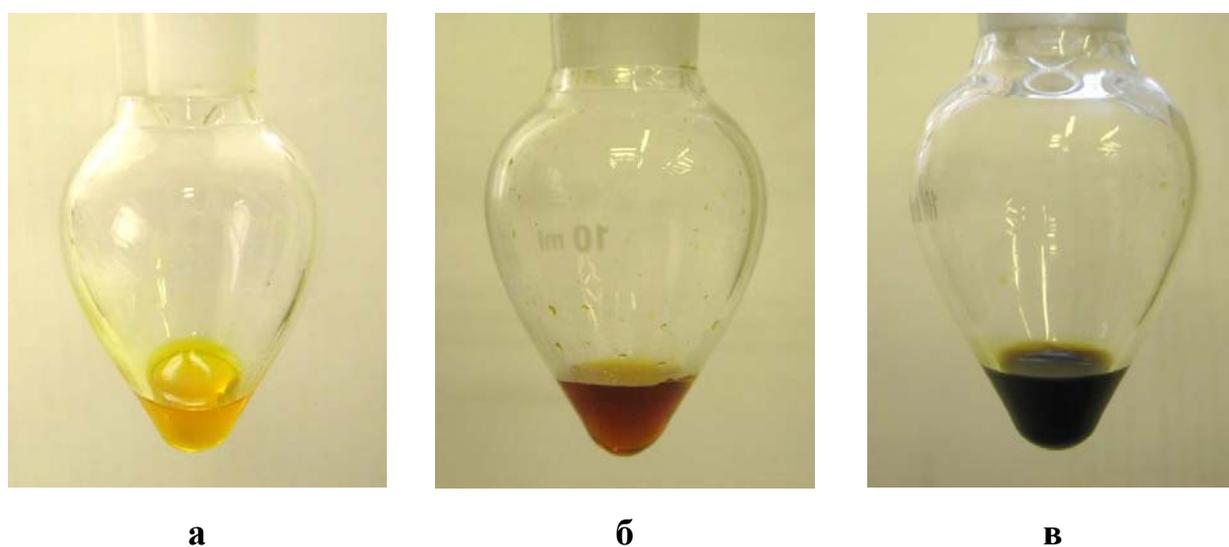
<sup>a</sup> Загрузка катализатора указана в мольных процентах в расчете на моносахаридный остаток.

Анализ полученных результатов показал, что наилучшим с препаративной точки зрения является метод получения 5-ГМФ из фруктозы в среде ионной жидкости с использованием серной кислоты в качестве катализатора.

## 2. Старение 5-гидроксиметилфурфура и его влияние на применимость 5-ГМФ в органическом синтезе.

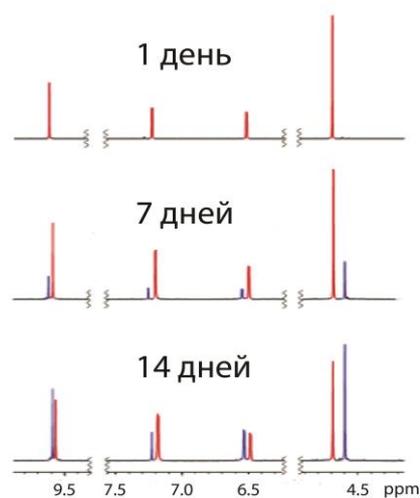
Реакции конверсии углеводной биомассы в 5-ГМФ, как правило, представляют собой кислотно-катализируемые процессы. В ходе проведенного исследования было показано, что при получении 5-ГМФ ключевыми факторами являются чистота и агрегатное состояние полученного продукта. Наличие в 5-ГМФ даже следовых количеств кислоты приводит к существенному уменьшению срока его хранения.

Продукт, выделенный в форме масла, при хранении при комнатной температуре в течение нескольких дней разлагается с образованием ряда нерастворимых полимеров. Данный процесс сопровождается изменением окраски образца со светло-желтой на темно-коричневую (Рис. 1).

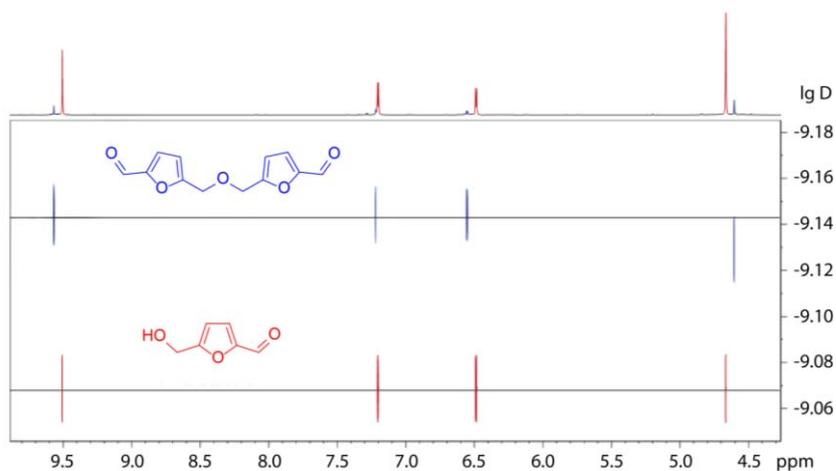


**Рис. 1.** Разложение маслообразного 5-ГМФ при хранении: а) свежеполученный образец маслообразного 5-ГМФ; б) образец после недели хранения; в) образец после двух недель хранения.

Для изучения процесса старения 5-ГМФ состав образца через определенные промежутки времени анализировали с помощью спектроскопии ЯМР (Рис. 2).



**Рис. 2.** Изменение  $^1\text{H}$  ЯМР спектра 5-ГМФ при хранении.



**Рис. 3.**  $^1\text{H}$  DOSY спектр 5-ГМФ после 3 дней хранения при комнатной температуре.

Анализ методом спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР показал, что в спектре образца помимо основного набора сигналов протонов 5-ГМФ (выделены красным цветом на Рис. 2) появляется второй набор сигналов (выделен синим цветом на Рис. 2), интенсивность которого растет с течением времени. Анализ данной системы методом диффузионной спектроскопии  $^1\text{H}$  DOSY (Рис. 3) показал, что образующееся вещество обладает меньшим коэффициентом самодиффузии, чем 5-ГМФ, что свидетельствует о более высокой молекулярной массе. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что образующееся вещество представляет собой продукт межмолекулярной дегидратации 5-ГМФ по гидроксиметильной группе (Рис. 3). Структура образующегося димера была дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 4).

Молекулы димера имеют форму зигзагов с практически параллельным расположением фурановых колец. При образовании кристалла молекулы укладываются таким образом, что фурановые фрагменты оказываются копланарны. Данный факт может указывать на значительное стэкинговое взаимодействие, реализующееся между фурановыми кольцами в кристаллах димера.



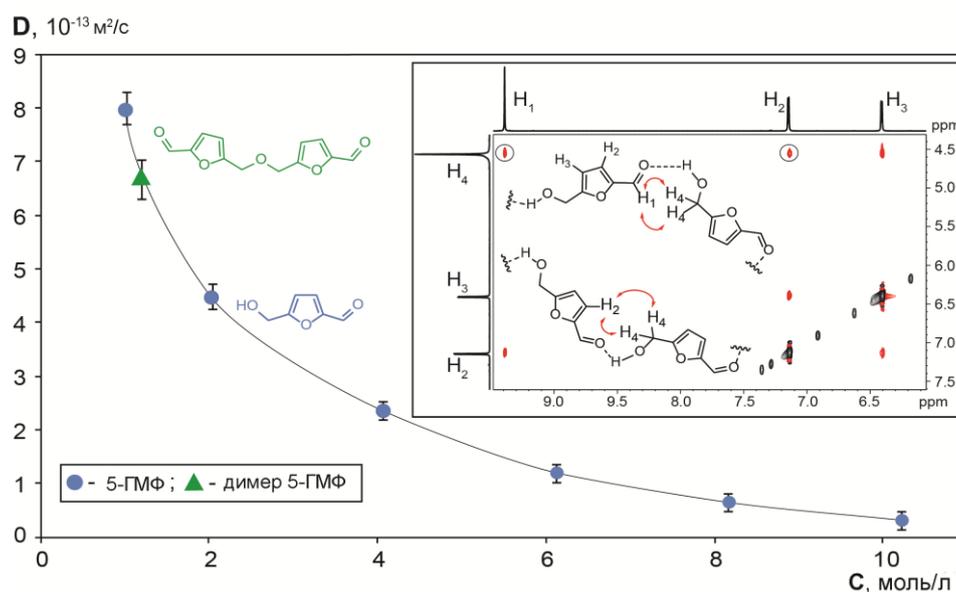
**Рис. 4.** Молекулярная структура димера 5-ГМФ, установленная методом РСА.

Промывание экстракта 5-ГМФ, выделенного из ионной жидкости после синтеза, раствором гидрокарбоната натрия позволяет избавиться от кислотных примесей, тем самым существенно увеличив срок хранения раствора 5-ГМФ. При упаривании раствора 5-ГМФ следует избегать повышенных температур, так как даже незначительное нагревание может способствовать олигомеризации продукта. В случае получения образца чистого 5-ГМФ важной задачей является его кристаллизация. Было показано, что образец кристаллического 5-ГМФ хранится в холодильнике при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$  в течение нескольких месяцев без заметного снижения чистоты, в то время как маслообразный 5-ГМФ подвержен старению даже при пониженной температуре.

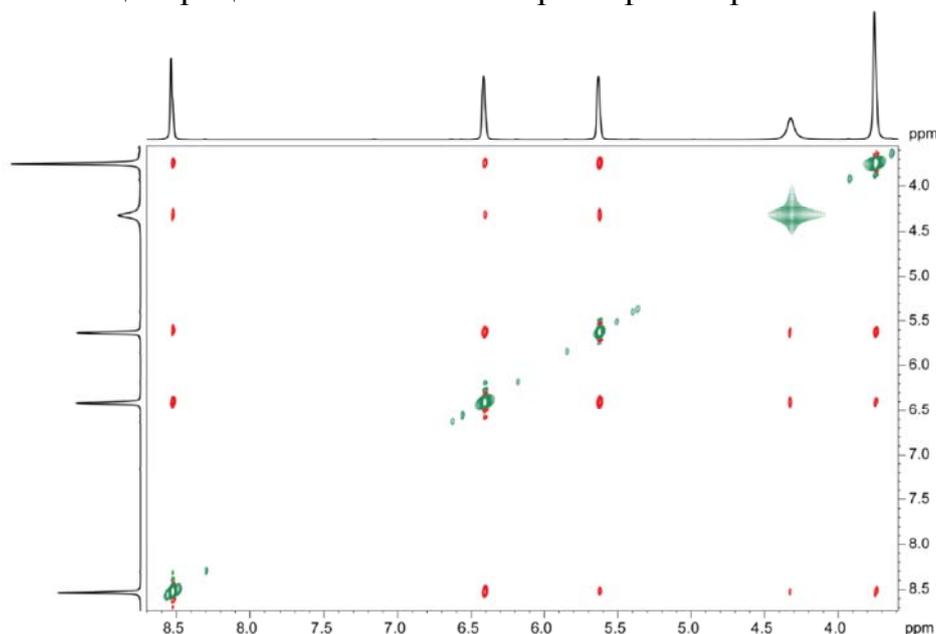
Для оценки силы межмолекулярного взаимодействия между молекулами 5-ГМФ были измерены коэффициенты самодиффузии для растворов 5-ГМФ различной концентрации (Рис. 5). Опыт показал быстрое нелинейное снижение молекулярной подвижности с ростом концентрации. Для сравнения был определен коэффициент самодиффузии для 0.5 М раствора ковалентно-связанно димера 5-ГМФ (на Рис. 5 соответствующее значение концентрации приведено в пересчете на фурановый фрагмент). Оказалось, что даже при относительно низких концентрациях, коэффициент самодиффузии 5-ГМФ оказывается ниже, чем для ковалентно-связанного димера, что говорит о реализации сильных невалентных взаимодействий между молекулами 5-ГМФ даже в разбавленных растворах. Дальнейшее повышение концентрации 5-ГМФ приводит к агрегации и существенному уменьшению подвижности в растворе.

Для получения дополнительного свидетельства в пользу сильного водородного связывания был зарегистрирован ряд спектров NOESY. Уже при 5% концентрации 5-ГМФ в спектре наблюдаются межмолекулярные ЯЭО-контакты (Рис. 5), что говорит о сильном межмолекулярном взаимодействии.

В NOESY спектре расплава 5-ГМФ (Рис. 6) присутствуют корреляции между всеми парами неэквивалентных протонов, что говорит о существовании прочной системы водородных связей. Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что низкая стабильность 5-ГМФ в жидком состоянии связана с очень сильным межмолекулярным взаимодействием.



**Рис. 5.** Зависимость коэффициента самодиффузии растворов 5-ГМФ от концентрации и NOESY спектр 5% раствора 5-ГМФ.

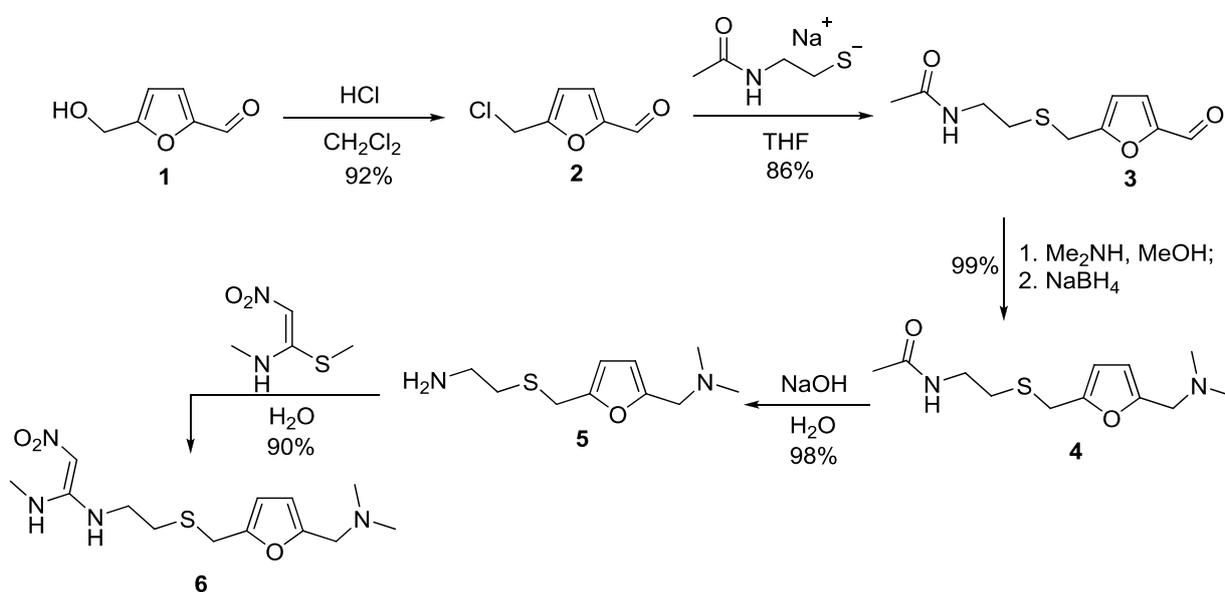


**Рис. 6.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектр расплава 5-ГМФ (303 К, 400 МГц).

Анализ образцов состаренного 5-ГМФ методом ВЭЖХ и масс-спектрометрии высокого разрешения показал наличие в системе олигомеров, содержащих до восьми остатков фурана. Расшифровка масс-спектров проводилась с использованием предложенной методики фрагментного анализа.

Полученный 5-ГМФ был использован в модельном синтезе лекарственного препарата Ранитидина (Схема 1), являющегося антагонистом  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и успешно применяемого для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Схема 1.** Синтез ранитидина из 5-ГМФ.



На первой стадии происходит замена гидроксильной группы в 5-ГМФ на хлор под действием концентрированной соляной кислоты. Реакция проводится в двухфазной системе дихлорметан – концентрированный раствор  $HCl$ . Так как реакция проводится в сильно кислотных условиях, образующийся 5-(хлорметил)фурфурол **2** после синтеза загрязнен продуктами разложения и олигомеризации 5-ГМФ. Наилучшим методом очистки 5-(хлорметил)фурфуrolа является адсорбция примесей активированным углем. Выделенный продукт представляет собой бледно-желтую жидкость. Жидкий 5-(хлорметил)фурфурол неустойчив при хранении и быстро темнеет, однако ЯМР-анализ 5-(хлорметил)фурфуrolа не показывает образования каких-либо примесей даже после значительного почернения образца, что может свидетельствовать об

образовании высокомолекулярных окрашенных примесей, не проявляющихся в спектрах ЯМР.

Сильное охлаждение жидкого 5-(хлорметил)фурфурола позволят перевести его в кристаллическую форму, в которой он, так же как и 5-ГМФ, гораздо более устойчив. Кристаллическая форма 5-(хлорметил)фурфурола хранится в морозильной камере неограниченно долго, что позволяет нарабатывать это соединение в больших количествах.

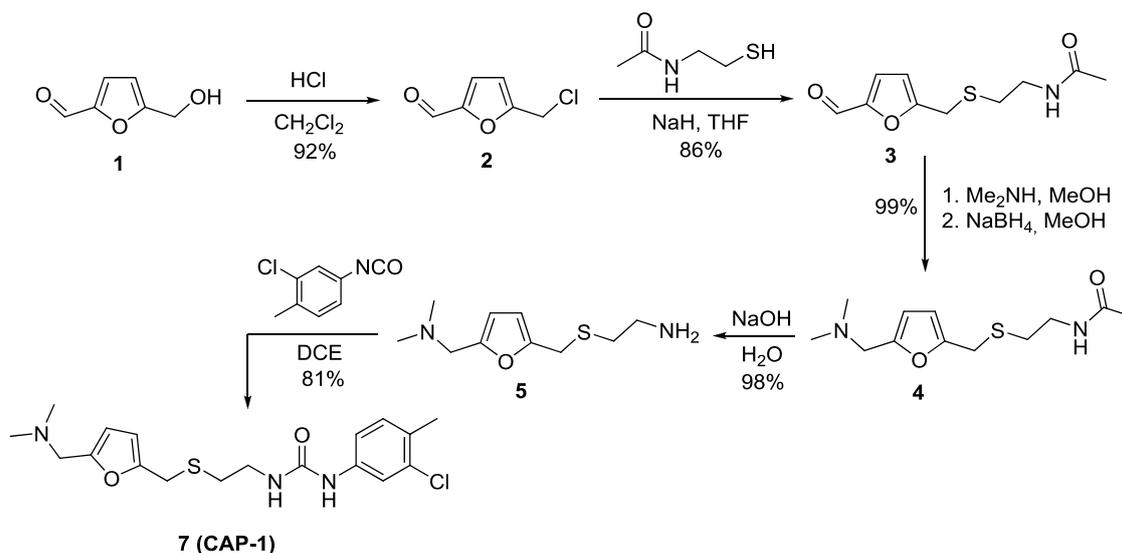
Следующей стадией синтеза ранитидина является взаимодействие 5-(хлорметил)фурфурола **2** с анионом N-ацетилцистеина. Основной сложностью в данном случае является то, что N-ацетилцистеин очень легко окисляется кислородом воздуха в дисульфид, особенно в основных условиях, поэтому реакцию необходимо проводить в инертной атмосфере. Полученное соединение **4** затем гидролизуют водным раствором щелочи с образованием амина **5**. Несмотря на появление дополнительной стадии гидролиза, использование N-ацилированного цистеина позволяет повысить суммарный выход за счет существенного увеличения селективности на стадии S-алкилирования.

Последней стадией является взаимодействие амина **5** с 1-метилтио-1-метиламино-2-нитроэтиленом. Чистота полученного ранитидина была подтверждена с помощью методов  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР, ВЭЖХ-МС и элементного анализа. Важной особенностью описанного синтеза является то, что хроматографическое разделение применяется лишь на заключительной стадии синтеза. На всех предшествующих стадиях для получения продуктов необходимой чистоты было достаточно таких методов как экстракция, фильтрование через диатомит или поглощение примесей активированным углем. Целевой продукт был получен с общим выходом 69% в расчете на исходный 5-ГМФ. Использование в данном синтезе маслообразного 5-ГМФ хранившегося в течение месяца приводит к образованию трудноотделимых примесей и уже на второй стадии выделение продукта без хроматографии становится невозможным и общий выход падает до 15%.

### 3. Использование 5-ГМФ в синтезе ингибитора сборки капсида ВИЧ-1 и его структурных аналогов.

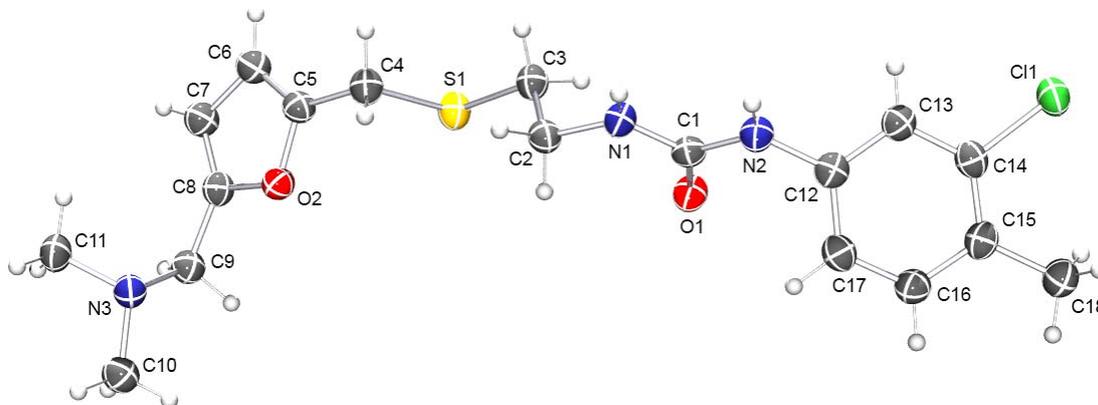
Анализ баз данных биологически-активных веществ показал, что N-(3-хлор-4-метилфенил)-N'-2-[(5-[(диметиламино)метил]-2-фурилметил)сульфанил]этилмочевина (САР-1), включает в себя 2,5-дизамещенный фурановый фрагмент и мы предположили, что данное соединение может быть получено исходя из 5-ГМФ. САР-1 является ингибитором белка р24, из которого строится капсид ВИЧ первого типа, и препятствует тем самым созреванию вируса и его передаче из клетки в клетку. Важно отметить, что САР-1 является первым веществом, проявившим данный вид противовирусной активности и в перспективе может стать родоначальником нового класса противовирусных препаратов. Осуществленная в данной работе процедура получения САР-1 представлена на Схеме 2.

Схема 2. Синтез САР-1 из 5-ГМФ.



Синтез амина **5** был проведен по схеме, аналогичной использованной в синтезе ранитидина. На последней стадии была проведена реакция амина **5** с 4-метил-3-хлорфенилизотиоцианатом. Целевая мочевина **7** (САР-1) была получена из 5-ГМФ в 5 стадий с общим выходом 57%. Чистота и строение полученного продукта были подтверждены методами спектроскопии ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HSQC), ВЭЖХ-МС и элементного анализа. Поскольку полученное

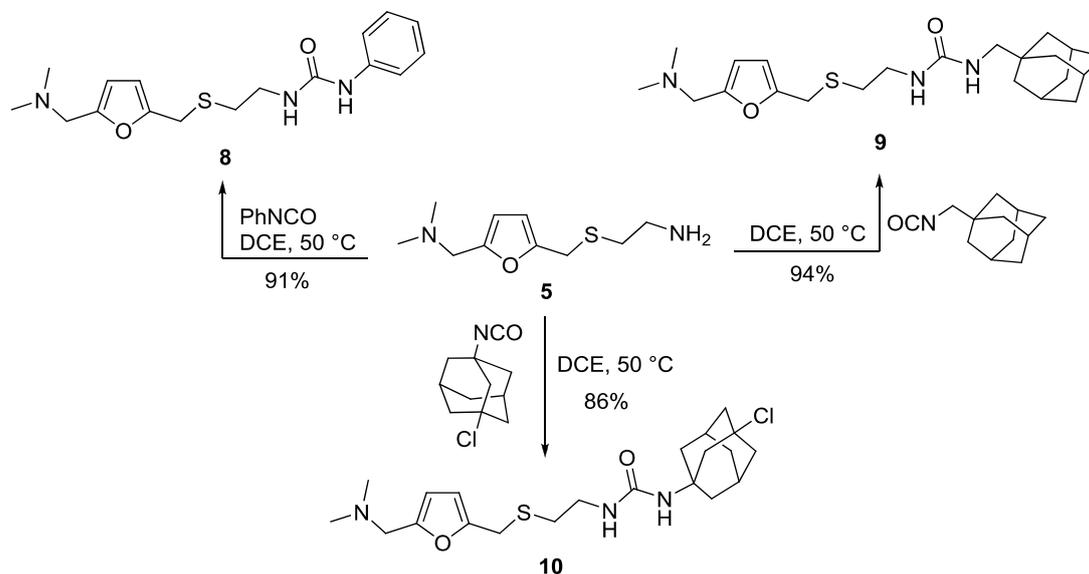
соединение представляет интерес для биологических исследований, для установления геометрии молекулы **7** было выполнено рентгеноструктурное исследование (Рис. 7). Анализ упаковки молекул **7** в кристалле свидетельствует о наличии межмолекулярных водородных связей между остатками мочевины.



**Рис. 7.** Структура CAP-1, установленная методом РСА.

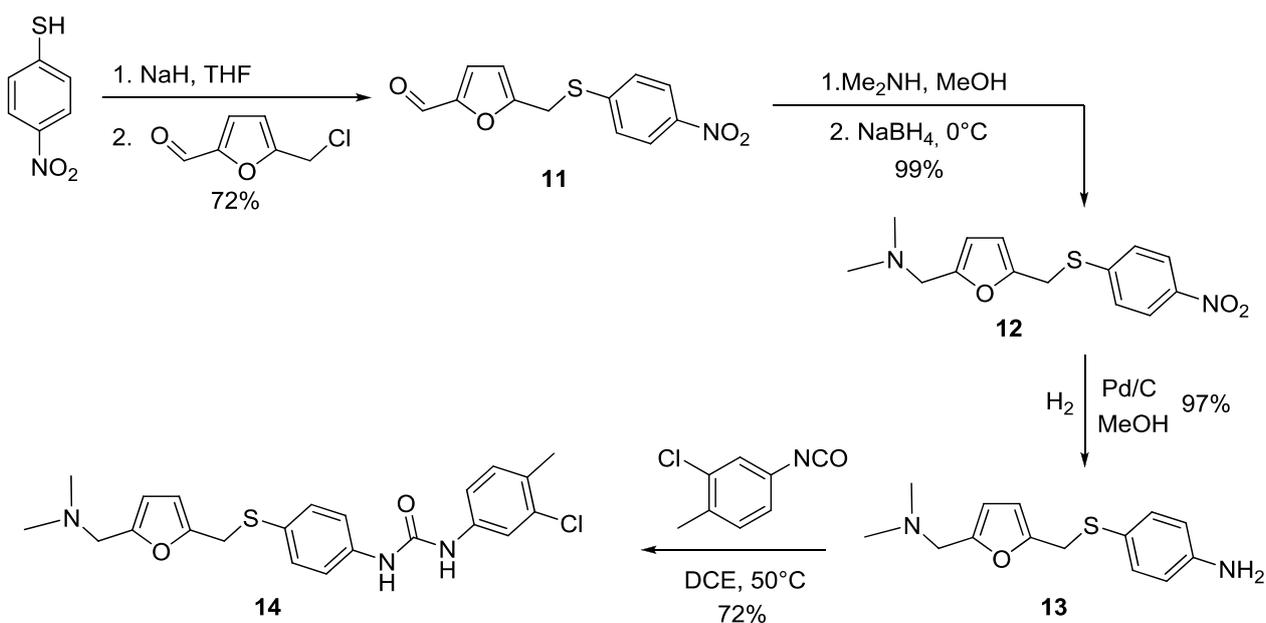
Поскольку 5-ГМФ представляет собой полифункциональное соединение, то появляется возможность получения структурных аналогов CAP-1 с варьированием заместителей и функциональных групп. Наиболее простым является варьирование заместителей в изоцианате на последней стадии синтеза. Реакции проводятся путем нагревания эквимолярной смеси амина **5** и изоцианата в дихлорэтано и приводят к образованию целевых несимметричных мочевины с практически количественными выходами (Схема 3).

**Схема 3.** Синтез аналогов CAP-1 с использованием различных изоцианатов.



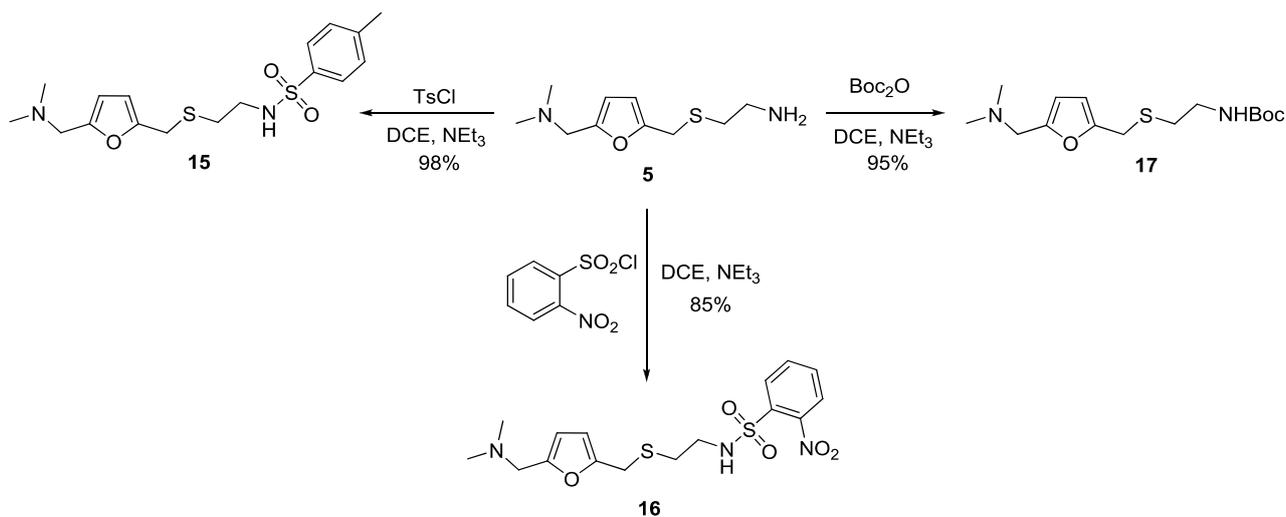
Другим фрагментом доступным для варьирования является алкильный спейсер, состоящий из двух метиленовых звеньев, соединяющих фурановое кольцо с карбамидной функцией. Для иллюстрации такой возможности было синтезировано соединение **14**, содержащее *para*-фениленовый мостик между фураном и мочевиной (Схема 4). Исходным веществом в данном синтезе является *para*-нитротиофенол. После стадий алкилирования по атому серы и восстановительного аминирования альдегидной группы нитрогруппа была восстановлена водородом на палладиевом катализаторе. Полученный амин **13** был превращен в соответствующую диарилмочевину **14** по реакции с 4-метил-3-хлорфенилизотиоцианатом.

**Схема 4.** Синтез аналога CAP-1 с *para*-фениленовым мостиком.



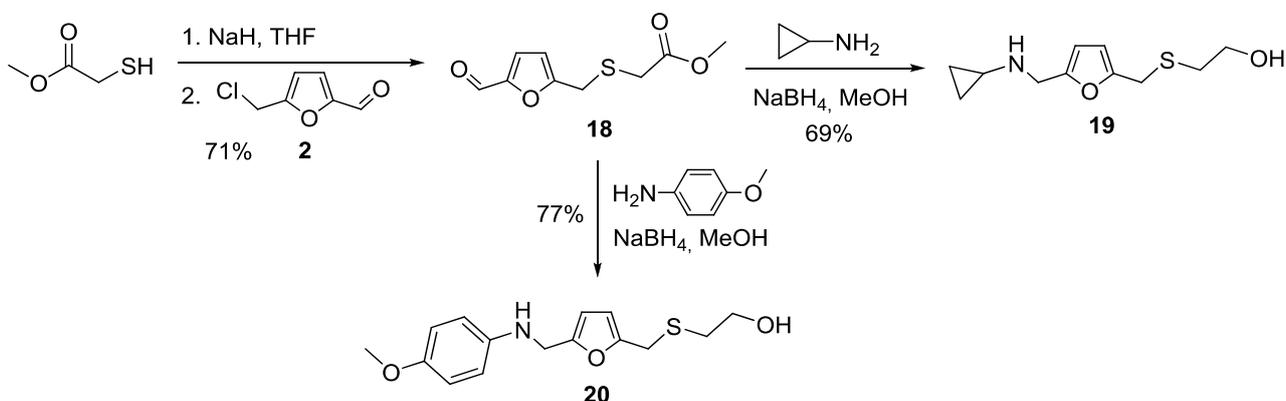
Помимо мочевины, из амина **5** по реакции с сульфонилхлоридами и ди-*tert*-бутилдикарбонатом были получены аналоги CAP-1 содержащие сульфамидную и карбаматную функции (Схема 5).

**Схема 5.** Синтез аналогов CAP-1, содержащих сульфамидную и карбаматную функции.



Последние два производных CAP-1 были получены из метил меркаптоацетата (Схема 6). На первой стадии было проведено алкилирование метилмеркаптоацетата 5-(хлорметил)фурфуролом **2**. Затем полученный альдегид **18** был введен в реакцию восстановительного аминирования с циклопропиламином и 4-метоксианилином, однако, в условиях реакции (NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0°C) происходит также восстановление сложноэфирной группы, поэтому продуктами реакций восстановительного аминирования являются спирты **19** и **20**. Использование в качестве восстановителя более мягкого триацетоксиборгидрида натрия также не позволяет получить продукты, содержащие сложноэфирные группы.

**Схема 6.** Синтез аналогов CAP-1 на основе метилмеркаптоацетата.



Обобщенные данные по синтезу аналогов CAP-1 приведены в Таблице 2.

**Таблица 2.** Синтез аналогов САР-1 (выходы приведены в расчете на 5-ГМФ).



№	Шифр	$R^1$	$R^2$	$R^3$	Связывающая группа	Спейсер	Выход, %	Структура
1	4	Me	Me	Me	амид	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	79	
2	8	Ph	Me	Me	мочевина	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	70	
3	9	1-адамантанметил	Me	Me	мочевина	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	72	
4	10	1-хлор-3-адамантил	Me	Me	мочевина	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	66	
5	15	<i>n</i> -толил	Me	Me	сульфамид	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	75	
6	16	2-нитрофенил	Me	Me	сульфамид	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	65	
7	17	<i>t</i> -Bu	Me	Me	карбамат	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	73	
8	14	4-метил-3-хлорфенил	Me	Me	мочевина		46	
9	19	H	H	циклопропил	спирт	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	55	
10	20	H	H	4-МеО-фенил	спирт	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	61	

#### 4. Алкинирование 5-гидроксиметилфурфуrolа и его производных.

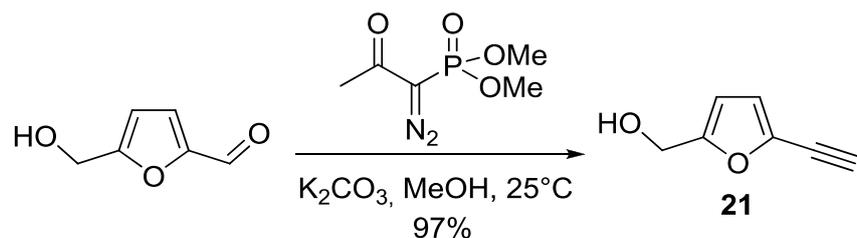
Несмотря на высокую доступность 5-ГМФ как исходного соединения для органического синтеза, количество простых производных, в которые может быть трансформирована молекула 5-ГМФ сравнительно невелико, и, в основном, ограничивается продуктами окисления или восстановления. Оказалось, что среди полученных на настоящее время производных 5-ГМФ отсутствуют терминальные и интернальные алкины, несмотря на то, что синтетический потенциал тройной связи углерод-углерод сложно переоценить.

Существует несколько методов превращения альдегидов в терминальные алкины: реакция Кори-Фукса, реакция Сейферта-Гилберта и реакция Охиры-Бестмана. Поскольку 5-ГМФ представляет собой весьма лабильное соединение, проведение реакций с его участием требует достаточно мягких условий, в связи с чем применение реакций Кори-Фукса и Сейферта-Гилберта осложнено необходимостью использования сильных оснований (таких как BuLi и KO<sup>t</sup>Bu). Таким образом, было выбрано алкинирование по Охире-Бестману, поскольку данная реакция протекает с высоким выходом в крайне мягких условиях (комнатная температура, карбонат калия в метаноле в качестве основания).

Первой задачей для реализации этого подхода стал синтез самого реагента Охиры-Бестмана – диметил 1-диазо-2-оксопропилфосфоната. Вещество было получено в соответствии с литературной методикой в две стадии из триметилфосфита. В начале происходит алкилирование по Арбузову триметилфосфита иодацетоном (полученным *in situ* из хлорацетона и иодида натрия), а затем образовавшийся диметил 2-оксопропилфосфонат вводят в реакцию диазопереноса по Регитцу с тозилазидом. Литературные методики были адаптированы для получения продуктов в количествах порядка 100 г.

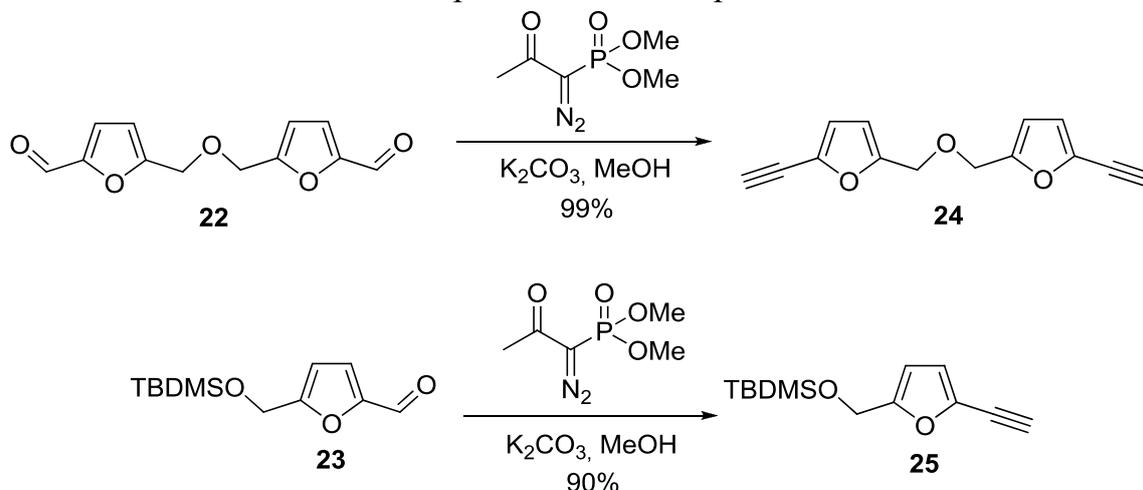
Далее полученный реагент Охиры-Бестмана был введен в реакцию с 5-ГМФ с образованием 2-гидроксиметил-5-этинилфурана (ГМЭФ) **21** с выходом 97% (Схема 7).

**Схема 7.** Получение 2-гидроксиметил-5-этинилфурана из 5-ГМФ.



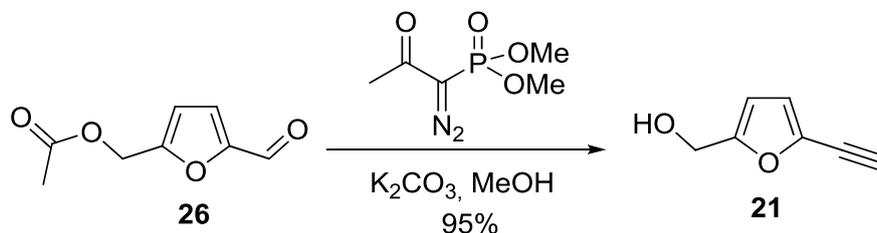
Помимо самого 5-ГМФ в реакцию Охиры-Бестмана было введены также димер **22** и силильное производное **23** (Схема 8).

**Схема 8.** Реакция Охиры-Бестмана с производными 5-ГМФ.



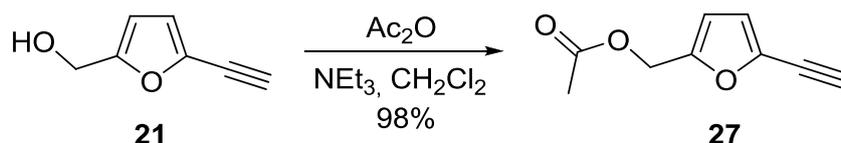
При проведении реакции с 5-(ацетоксиметил)фурфуролом **26** оказалось, что в условиях реакции происходит расщепление сложноэфирной связи и продуктом реакции с высоким выходом является ГМЭФ **21** (Схема 9).

**Схема 9.** Реакция Охиры-Бестмана с 5-(ацетоксиметил)фурфуролом.



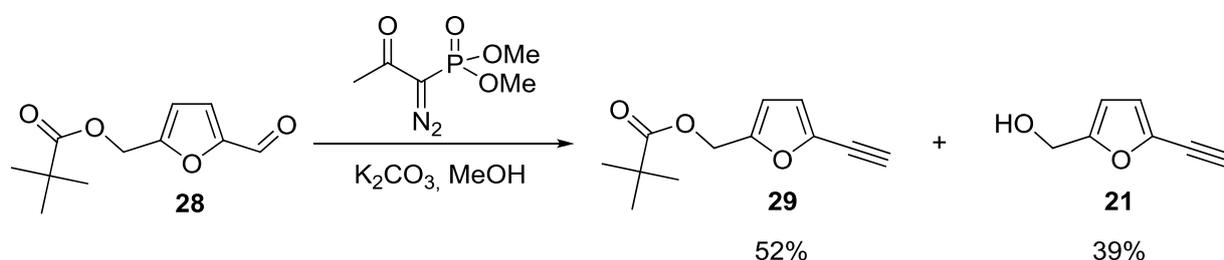
Ацетоксипроизводное **27** может быть получено ацилированием ГМЭФ **21** уксусным ангидридом в присутствии триэтиламина (Схема 10).

### Схема 10. Синтез ацетоксипроизводного 27.



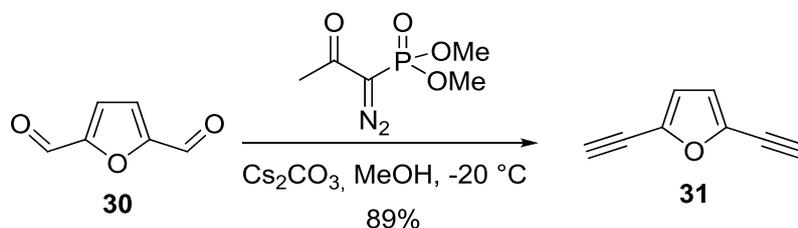
Более объемная и устойчивая в основных средах пивалатная группа сохраняется в условиях реакции алкинилирования (Схема 11), однако продукт частичного сольволиза также наблюдается в существенных количествах.

### Схема 11. Алкинилирование 5-(пивалоксиметил)фурфура.



Далее была предпринята попытка проведения реакции Охиры-Бестмана с другим распространенным производным 5-ГМФ – 2,5-диформилфураном 30. Целевое соединение – 2,5-диэтинилфуран 31 – представляет интерес как потенциальный предшественник различных сопряженных полимеров. Оказалось, что в стандартных условиях (карбонат калия, метанол, комнатная температура), провести реакцию не удастся, и вместо целевого 2,5-диэтинилфурана 31 образуется трудноразделимая смесь продуктов. Снижение температуры до  $-20^\circ\text{C}$  и использование карбоната цезия вместо карбоната калия позволило провести данную реакцию с выходом 89% (Схема 12).

### Схема 12. Получение 2,5-диэтинилфурана.



Выделение и характеристика 2,5-диэтинилфурана оказалось достаточно сложной задачей, поскольку в силу крайне низкой полярности и небольшой молекулярной массы, соединение **31** имеет температуру кипения сопоставимую с температурой кипения метанола, в связи с чем использование таких стандартных способов выделения, как упаривание на роторном испарителе или перегонка оказывается невозможным. Однако именно благодаря крайне низкой полярности **31** становится возможным выделить это соединение из реакционной смеси экстракцией циклогексаном.

В растворенном виде соединение **31** устойчиво в течение длительного времени. Для регистрации спектров ЯМР, реакционную смесь после реакции обработали небольшим количеством дейтероциклогексана.  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектры полученного раствора однозначно подтверждают структуру соединения **31**, благодаря наличию характерных сигналов соответствующих фурановому кольцу и этинильным группам. В масс-спектре **31** наблюдается интенсивный пик молекулярного иона  $[\text{M}^+]$ , соответствующий брутто-формуле  $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}$ . Масс-спектрометрия высокого разрешения также подтверждает указанный состав.

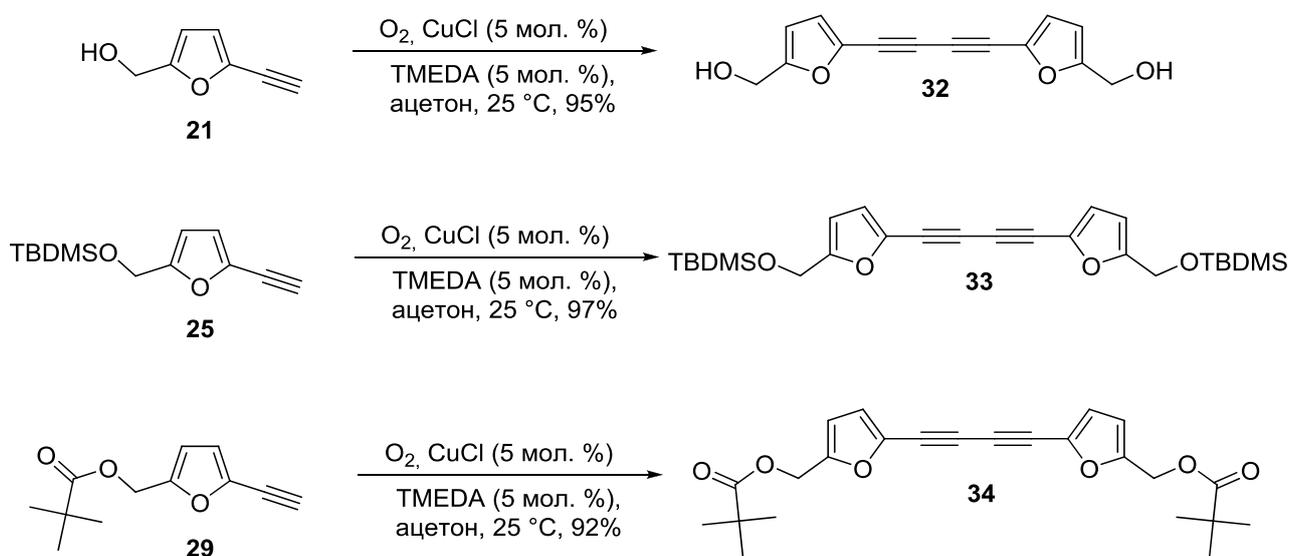
## **5. Реакция Глазера-Эглинтон-Хэя этинильных производных 5-ГМФ.**

Окислительное сочетание терминальных алкинов (реакция Глазера) позволяет в одну стадию удвоить количество атомов углерода в молекуле. Наиболее перспективной представляется реакция Глазера в модификации Эглинтон-Хэя, поскольку, с одной стороны, использование комплекса  $\text{CuCl-TMEDA}$  позволяет проводить сочетание в различных органических растворителях, а с другой, стехиометрическим окислителем здесь является молекулярный кислород, что делает данную трансформацию привлекательной с точки зрения положений зеленой химии.

Моноэтинильные производные 5-ГМФ **21**, **25** и **29** были введены в сочетание Глазера-Эглинтон-Хэя, что привело к образованию соответствующих диенов с высокими выходами (Схема 13). Благодаря

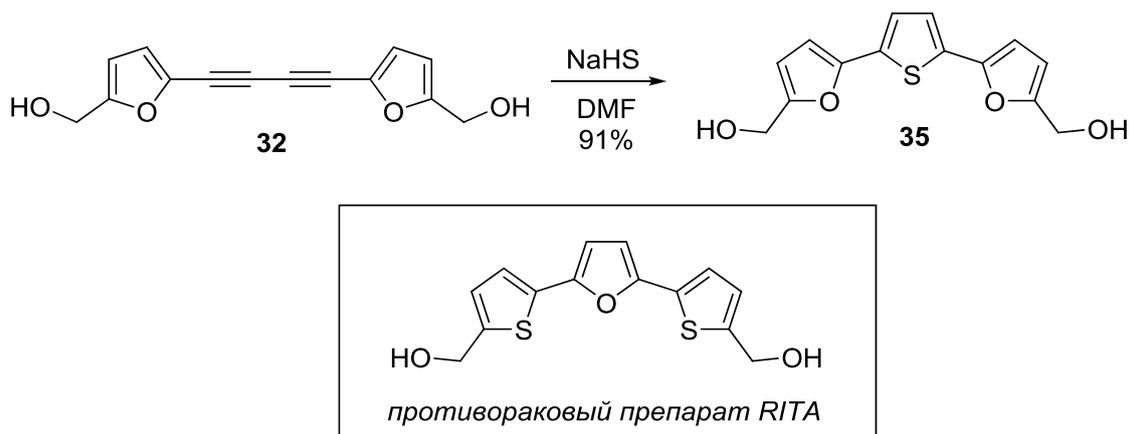
крайне низкой полярности соединения **33**, его выделение из реакционной смеси становится возможным посредством простой экстракции гексаном, при этом выделенное таким образом вещество не требует хроматографической очистки, что позволяет легко нарабатывать вещество **33** в больших количествах.

**Схема 13.** Реакция Глазера-Эглинтон-Хэя с моноэтинильными производными 5-ГМФ.



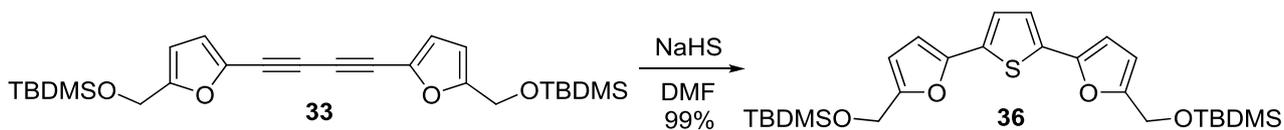
Образующиеся соединения представляют существенный интерес, поскольку на сегодняшний день известно большое число способов химической трансформации соединений, содержащих 1,3-диинный фрагмент. В качестве иллюстрации синтетической ценности образующихся диinov был проведен синтез близкого структурного аналога противоракового препарата RITA (Схема 14). Для этого диин **32** ввели в реакцию с безводным гидросульфидом натрия в диметилформамиде при комнатной температуре, благодаря чему в ходе гетероциклизации было получено соединение **35** с выходом 91%.

### Схема 14. Синтез аналога противоракового препарата RITA.

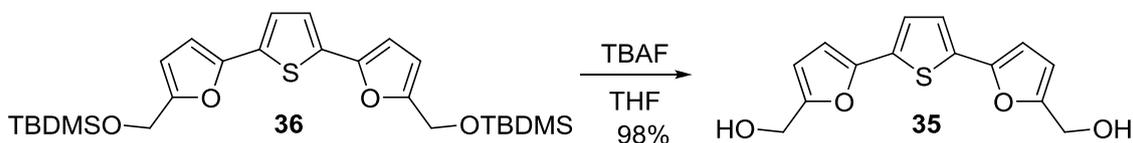


Силилированный диин **33** также вступает в реакцию гетероциклизации в аналогичных условиях, давая трициклический продукт **36** с практически количественным выходом (Схема 15). В данном случае, как и в случае синтеза исходного диина **33**, выделение целевого соединения существенно упрощается из-за крайне низкой полярности. Десилилирование **36** раствором TBAF дает дигидроксипроизводное **35** с практически количественным выходом (Схема 16).

### Схема 15. Гетероциклизация силилированного диина **33**.



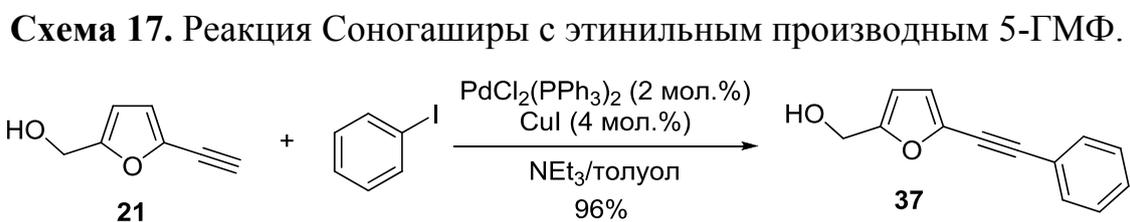
### Схема 16. Десилилирование соединения **36**.



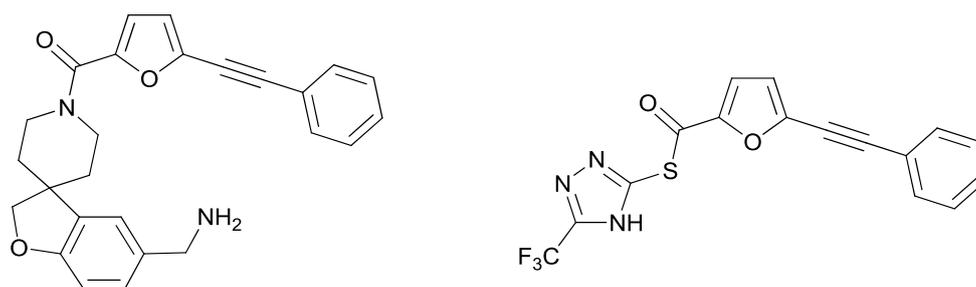
## 6. Реакция Соногаширы с этинильными производными 5-ГМФ.

Одной из важнейших реакций терминальных алкинов является реакция сочетания с арил- и винилгалогенидами по Соногашире. Данная реакция позволяет существенно увеличить углеродный скелет молекулы и ввести большое количество функциональных групп. Чтобы продемонстрировать

возможность использования этой трансформации на полученных алкинах, ГМЭФ **21** был введен в реакцию с иодбензолом в классических условиях реакции Соногаширы, что привело к образованию фенилированного производного **37** с высоким выходом (Схема 17).



Важно отметить, что полученное соединение может рассматриваться как синтетический предшественник ряда биологически активных соединений, содержащих 2-фенилэтинилфурановый фрагмент (Рис. 8).



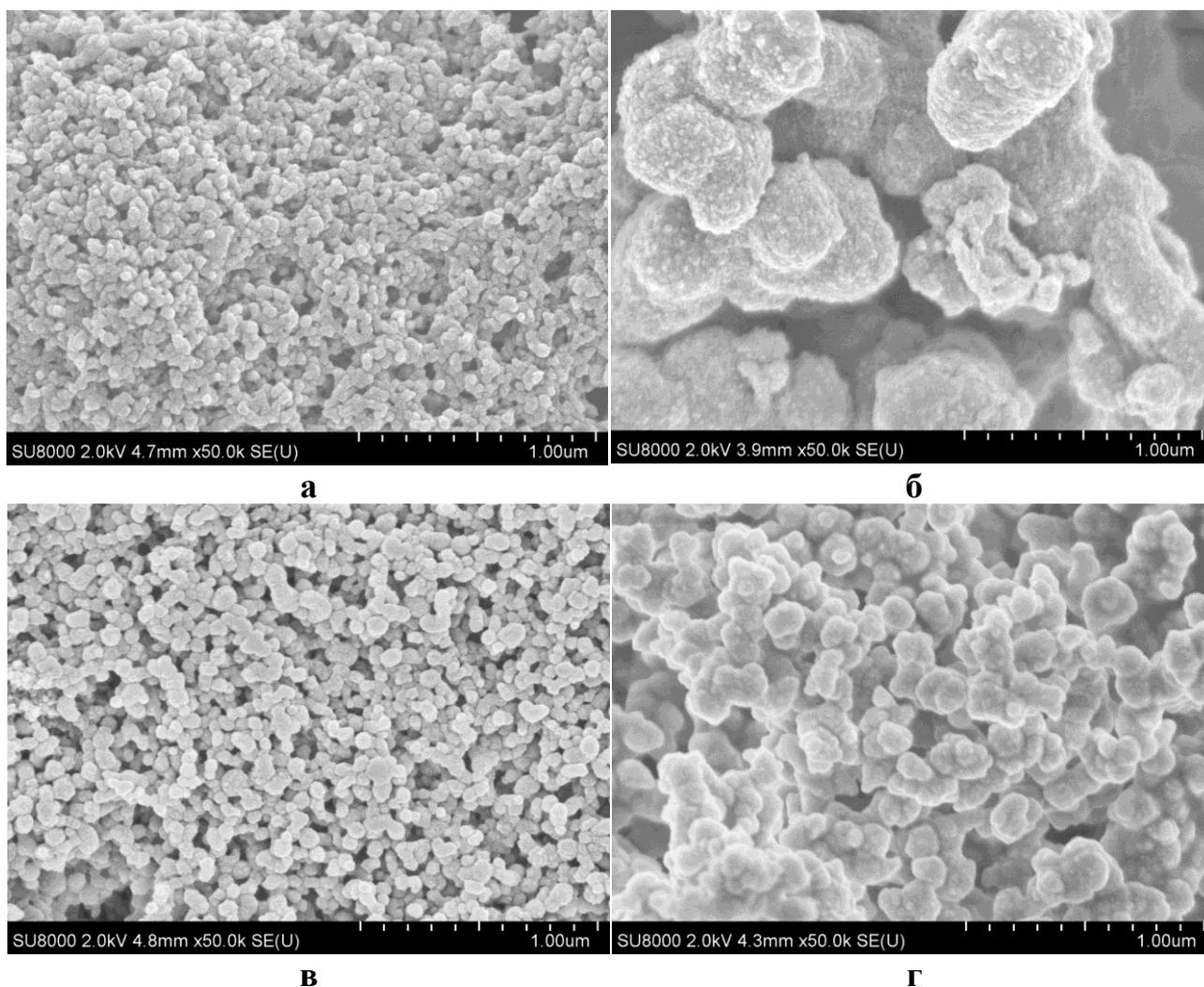
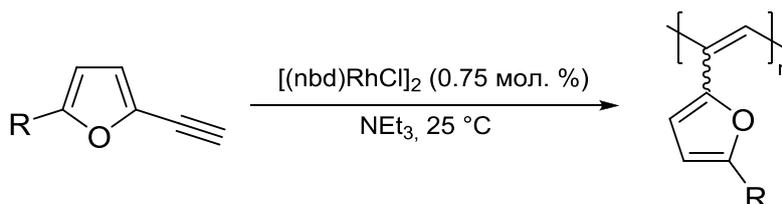
**Рис. 8.** Биологически активные соединения содержащие 2-фенилэтинилфурановый фрагмент.

## 7. Полимеризация фуранилалкинов.

Благодаря способности алкинов к полимеризации, их можно рассматривать в качестве предшественников широко ряда полимеров, обладающих уникальными механическими, электрическими, магнитными и оптическими свойствами. Для полимеризации терминальных алкинов наиболее широкое применение нашли каталитические системы на основе комплексов родия. Этинильные производные **21**, **24**, **25** и **31** были введены в реакцию полимеризации на комплексе  $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$  в триэтилаmine (Схема 18). Морфология полученных полимерных материалов была исследована методом

сканирующей электронной микроскопии (Рис. 9). На всех микрофотографиях наблюдается образование глобулярных структур с размером глобул от 0.05 до 0.8 мкм. Таким образом, разработанный подход связывает процессы конверсии биомассы и получения сопряженных полимеров. Следует отметить, что полиацетилены, содержащие фурановые заместители получены впервые.

**Схема 18.** Полимеризация этинильных производных фурана.



**Рис. 9.** FE-SEM микрофотографии образцов полимерных полиацетиленов на основе: а) ГМЭФ **21**; б) соединения **24**; в) соединения **25**; г) 2,5-диэтинилфурана **31**.

## ВЫВОДЫ

- 1) Произведена оценка потенциала использования 5-ГМФ в синтезе биологически активных соединений, на примере модельного синтеза ранитидина. Предложен способ синтеза ингибитора ВИЧ-1 (САР-1) из 5-ГМФ и впервые выполнено рентгеноструктурное исследование данного биологически-активного соединения. На основе предложенного метода синтеза был получен также ряд новых структурных аналогов САР-1.
- 2) С помощью комплекса физико-химических методов на основе одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР, а также масс-спектрометрии высокого разрешения изучен процесс старения 5-ГМФ при хранении. Показано, что в процессе старения происходит образование димеров и олигомеров 5-ГМФ. Данный процесс обусловлен тесными межмолекулярными контактами реализующимися в растворе и расплаве 5-ГМФ.
- 3) Методом прямого одностадийного алкинилирования получены потенциальные соединения платформы на основе 5-ГМФ и его производных. С высокими выходами синтезированы (5-этинилфуран-2-ил)метанол, 5,5'-(оксибис(метилен))бис(2-этинилфуран), *трет*-бутил((5-этинилфуран-2-ил)метокси)диметилсилан, (5-этинилфуран-2-ил)метил пивалат и 2,5-диэтинилфуран.
- 4) Изучена реакционная способность синтезированных этинильных производных в реакциях Глазера-Эглентона-Хэя и Соногаширы. Показано, что полученные соединения являются удобными предшественниками для синтеза аналогов противоракового препарата RITA.
- 5) На основе полученных этинилфуранов посредством [Rh]-катализируемой полимеризации синтезированы первые примеры фуран-замещенных полиацетиленов. Морфология полученных полимеров изучена с помощью сканирующей электронной микроскопии, которая показала зависимость структуры полимера от строения исходных этинилфуранов.

**Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:**

1. Galkin K.I., Krivodaeva E.A., Romashov L.V., Zalesskiy S.S., Kachala V.V., Burykina J.V., Ananikov V.P., "Critical Influence of 5-HMF Aging and Decomposition on the Utility of Biomass Conversion in Organic Synthesis", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 8338-8342.
2. Romashov L.V., Ananikov V.P., "Synthesis of HIV-1 capsid protein assembly inhibitor (CAP-1) and its analogues based on a biomass approach", *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 10593-10598.
3. Romashov L.V., Rukhovich G.D., Ananikov V.P., "Analysis of Model Pd- and Pt-Containing Contaminants in Aqueous Media Using ESI-MS and the Fragment Partitioning Approach", *RSC Adv.*, **2015**, 5, 107333-107339.
4. Ромашов Л.В., Анаников В.П., "Синтез аналогов ингибитора ВИЧ-1 из целлюлозы", научная конференция грантодержателей РНФ "Фундаментальные химические исследования XXI века", 20-24 ноября 2016 г., Москва, Россия, сборник тезисов докладов, с. 605.
5. Romashov L.V., Ananikov V.P., "Synthesis of HIV-1 capsid protein assembly inhibitor (CAP-1) and its analogues from biomass as starting material", международная конференция "Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016", 29 мая – 4 июня 2016 г., Домбай, Россия, сборник тезисов докладов, с. 236.