

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ВЫСШЕМУ
ОБРАЗОВАНИЮ

УФИМСКИЙ НЕФТЯНОЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

САФАРОВА ГУЗЕЛЬ МАРСОВНА

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРФУРОЛА

02.00.03 - Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

Уфа 1993

597
Работа выполнена на кафедре "Биология и биохимия" Уфимского государственного университета имени С.М. Ковалева
биологических производств" Уфимского государственного университета имени С.М. Ковалева
ЛННБ України ім.В.Стефаніка



НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

доктор 00760651 (P)

профессор В. В. Зорин,

кандидат химических
наук А. П. Родин

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доцент химических наук,
профессор Е. А. Кантор;

кандидат химических наук,
доцент Н. Г. Нигматуллин

ВЕДУЩЕЕ ПРЕДПРИЯТИЕ:

Научно-исследовательский и
технологический институт
гербицидов АН Башкортостана

Защита состоится " 8 " июля 1993 г. в 12⁰⁰ часов на
заседании специализированного совета Д. 063.09.01 при
Уфимском нефтяном институте по адресу: 450062, Уфа, Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в техническом архиве
Уфимского нефтяного института.

Автореферат разослан " 8 " июня 1993 г.

Ученый секретарь
Специализированного совета,
профессор

А. М. Сыркин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ: Интерес к химии фурфурола и его функциональн^{ых} производных вызван, в первую очередь, большими возможностями их практического использования и доступностью исходного пентозансодержащего сырья.

Соединения, содержащие фурановое кольцо, часто являющиеся производными фурфурола, обладают повышенной биологической активностью. На их основе могут быть получены продукты, обладающие широким спектром практически ценных свойств. Различные фурановые соединения рекомендованы и используются в качестве растворителей, пластификаторов, фармацевтических препаратов, физиологически активных веществ, а также красителей, антиоксидантов и пр. В то же время циклические ацеталы, и особенно нитроацеталы, и другие насыщенные гетероциклы, содержащие один или два гетероатома проявляют гербицидную, фунгицидную, бактерицидную активность. Сочетание в одной молекуле насыщенного гетероциклического и фуранового фрагментов позволяет надеяться на возможность синтеза соединений, обладающих совокупностью этих свойств, что раскрывает широкие перспективы нахождения новых областей их практического использования.

Для создания перспективных методов синтеза бифункциональных соединений этого класса важным является доступность исходных базовых реагентов. Двойная углерод-углеродная связь представляет широкие возможности в получении различных функциональнозамещенных гетероорганических и гетероциклических соединений, содержащих фурановое кольцо. Поэтому, в качестве исходных веществ нами были выбраны активированные олефины, являющиеся производными крупнотоннажных продуктов: фурфурола, ацетона и этилацетата, а в основу синтеза положены реакции нуклеофильного, электрофильного и гомолитического присоединения. В этой связи, комплексное изучение реакций присоединения гетероорганических и гетероциклических соединений к олефинам с

ІНБ ім. В. Степанька
АН України



активированной двойной связью, с целью разработки методов синтеза бифункциональных соединений, обладающих совокупностью ценных свойств, представляется важной и актуальной задачей.

Настоящая работа выполнена по планам научно-исследовательских работ Уфимского нефтяного института в соответствии с координационным планом научно-исследовательских работ РАН по направлению "Синтетическая органическая химия" (тонкий органический синтез) на 1991-1995 гг., а также в соответствии с планами инновационной научно-технической программы "Реактив" (Приказ Комитета по Высшей школе Министерства науки, высшей школы и технической политики Российской Федерации № 377 от 26.06.92).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Целью данной работы являлось систематическое исследование реакций нуклеофильного, гомолитического и электрофильного присоединения к активированным олефинам фуранового ряда и создание на их основе удобных методов синтеза функциональноразмещенных гетероорганических и гетероциклических соединений, содержащих фурановое кольцо, а также определение путей их практического использования.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ. Впервые систематически исследованы реакции нуклеофильного, гомолитического и электрофильного присоединения к активированным олефинам - фурфурилиденацетону и фурфурилиденэтилацетату.

Установлено, что нуклеофильное присоединение активных СН-кислот: 2-нитропропана, 5-нитро-1,3-диоксана и алкилмеркаптанов к фурфурилиденацетону и фурфурилиденэтилацетату, катализируемое сопряженными основаниями, протекает региоселективно по α -положению боковой цепи фуранового кольца с образованием новых C-C и C-S связей и соответствующих фураносодержащих сульфидов, нитросоединений, 5-нитро-5-R-1,3-диоксанов.

Показано, что гетероциклические амины: пиперидин, морфолин, селективно присоединяются по α -положению боковой цепи фураново-

го кольца с образованием *N*-замещенных гетероциклических аминов с фурановым кольцом в боковой цепи. Реакция является обратимой и автокаталитической.

Установлено, что гомолитическое присоединение гексил- и гептилмеркаптанов к фурфурилиденацетону и фурфурилиденэтилацетату, инициируемое перекисью трет.бутила, протекает одновременно в α - и β -положения боковой цепи фуранового кольца с образованием соответствующих сульфидов.

Доказано, что в реакции электрофильного присоединения формальдегида к активированным олефинам двойная связь неактивна, и основной реакцией является электрофильное замещение в пятое положение фуранового кольца. Незначительное образование продуктов присоединения в β -положение боковой цепи происходит в результате вторичных превращений продуктов замещения.

Разработаны схемы синтеза *N*-фурфурил-1,3-тетрагидрооксазинов и *N*-фурфурил-1,3-оксазолидинов из фурфура и аминоканолов.

В отличие от эфиров *p*-нитро- и *p*-бромобензойных кислот эфиры 5-нитро- и 5-бромопирослизевой кислот не участвуют в реакции нуклеофильного ароматического замещения с аминоканололами. Реакция протекает с образованием соответствующих амидов 5-замещенных фуранкарбоновых кислот.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ. Созданы удобные методы синтеза ряда гетероорганических и гетероциклических фуранзамещенных соединений. Разработаны и внесены в единый реестр реактивов КНП "Реактив" лабораторные методики получения шести новых химических реактивов.

Выявлена фунгицидная и ростстимулирующая активность 2-(2'-фурфурил)-1,3-диоксациклоалканов, *N*-(2'-фурфурил)-1,3-оксазолидинов и их производных. Найдено, что *N*-фурфурилиденалканоламины проявляют гербицидную активность.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные результаты диссертационной работы

докладывались на: Республиканском конференции "Современные проблемы синтеза биологически активных веществ и Биотехнологии" (Уфа, сентябрь 1990 г.), 42-Конференция молодых ученых Башкирии "Химия, нефтехимия, нефтепереработка" (Уфа, март 1991 г.), IV Всесоюзном совещании по химическим реактивам (Баку, сентябрь 1991 г.), XXXIII Научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых Башкирии "Вклад молодежи Башкирии в решение комплексных проблем нефти и газа (Уфа, июнь 1992 г.), Международном совещании по кислородсодержащим соединениям (Саратов, сентябрь 1992 г.).

ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации опубликованы: I научная статья и тезисы 5 докладов на конференциях и совещаниях.

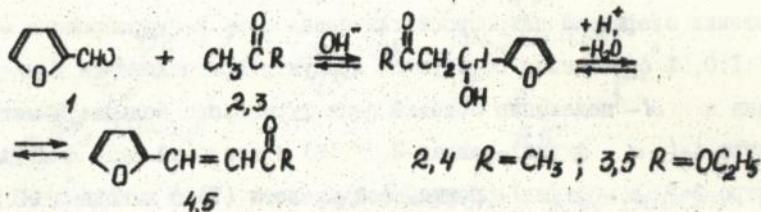
ОБЪЕМ РАБОТЫ. Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части. Работа содержит 10 таблиц, 125 ссылок на публикации отечественных и зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

I. СИНТЕЗ АКТИВИРОВАННЫХ ОЛЕФИНОВ КОНДЕНСАЦИЕЙ ФУРФУРОЛА С АЦЕТОНОМ И ЭТИЛАЦЕТАТОМ

Одним из удобных методов получения олефинов фуранового ряда является конденсация фурфурола с ацетоном или этилацетатом. Наличие в молекуле этих соединений нескольких функциональных групп: двойной связи, фуранового кольца, карбонильной или карбоксильной групп, делает возможным протекание многочисленных реакций, приводящих к их циклическим и ациклическим функциональным производным.

Альдольно-кетоновая конденсация фурфурола (1) с ацетоном (2) (или этилацетатом (3)) при 10 °С в присутствии NaOH (и металлического натрия) и последующей обработкой реакционной смеси серной кислотой (уксусной кислотой) приводит к образованию фурфурилденацетона (4) (или фурфурилденэтилацетата (5)):



Следует отметить, что кислотнo-катализируемая дегидратация альдолей протекает чрезвычайно легко, так как при этом образуются олефины с сопряженной системой двойных связей.

Олефины (4) и (5) образуются с практически количественным выходом. Структура их установлена по данным ЯМР ¹H и ¹³C.

2. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ К ОЛЕФИНАМ ФУРАНОВОГО РЯДА

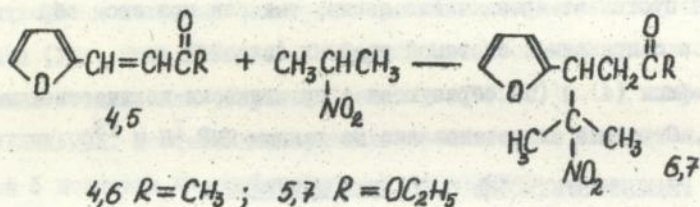
Устойчивость большинства ацеталей и их гетерoаналогов в присутствии щелочей делает анионные реакции весьма удобными для их функционализации. В развитии этого направления перспективной для получения функциональных производных ацеталей представляется реакция сопряженного присоединения легко доступных 5-нитро-1,3-диоксанов к олефинам с активированной двойной связью.

С целью исследования возможности синтеза 5-нитро-6-R-1,3-диоксанов и N-замещенных гетероциклических аминов, содержащих фурановое кольцо в боковой цепи, были изучены реакции нуклеофильного присоединения 5-нитро-1,3-диоксана, морфолина и пиперидина к фурфурлиденацетону и фурфурлиденэтилацетату.

Для определения возможности осуществления реакции Мицунэ активированных олефинов (4,5) со вторичными нитросоединениями в качестве модельной реакции было изучено взаимодействие соединений (4,5) с 2-нитропропаном.

Установлено, что при взаимодействии 2-нитропропана с указанными олефинами в присутствии литиевой соли 2-нитропропана в среде ДМФА при комнатной температуре в течение 4 часов при мольном соот-

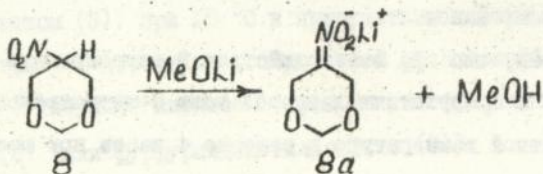
ношении олефин: 3-нитропропан:литиевая соль 2-нитропропана = 1:1:0,01 селективно образуются продукты присоединения 2-нитропропана в α -положение боковой цепи фуранового кольца: 5-метил-5-нитро-4-(α -фурил)-гексан-2-он (6) и ациловый эфир 4-метил-4-нитро-3-(α -фурил)-пентановой кислоты (7) с выходами 90 % и 70 % соответственно:

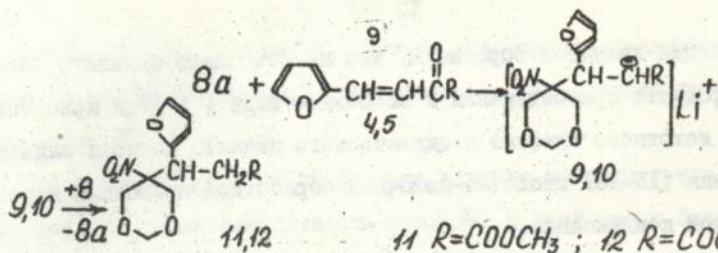


Региоселективность образования новой C-C-связи, по-видимому, объясняется более высокой стабильностью промежуточно образующегося анионного α -аддукта по сравнению с β -аддуктом.

С целью получения фуранзамещенных 1,3-диоксанов была использована возможность создания нуклеофильного центра при пятом атоме углерода 5-нитро-1,3-диоксана.

При взаимодействии 5-нитро-1,3-диоксана с олефинами (4) и (5) при соотношении реагентов 1:1, в присутствии литиевой соли 5-нитро-1,3-диоксана в количестве 10 % от массы исходного 5-нитро-1,3-диоксана в ДМФА (или ДМСО) в инертной атмосфере, при 20...25 °C происходит селективное образование 5-нитро-5-R-1,3-диоксанов, где R - заместитель, образованный активированным олефином. 5-Нитро-1,3-диоксан является активной СН-кислотой и легко металлируется даже под действием метилата лития с образованием сопряженного основания - литиевой соли 5-нитро-1,3-диоксана (8):





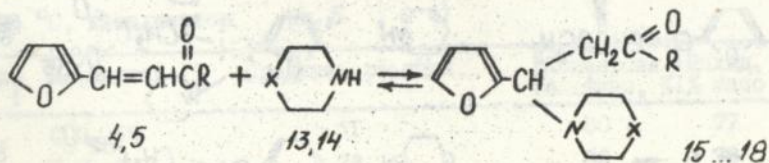
Литиевая соль 5-нитро-1,3-диоксана взаимодействует с фурфурлиденацетоном (4) или фурфурлиденэтилацетатом (5) с образованием анионного аддукта, который протонируется 5-Нитро-1,3-диоксаном, в результате чего образуется конечный продукт и регенерируется литиевая соль. Реакция протекает региоселективно с образованием продуктов присоединения в α -положение боковой цепи фуранового кольца в олефинах (4) и (5).

Выход продуктов присоединения в случае фурфурлиленацетона несколько выше, чем с фурфурлиденэтилацетатом.

Нитродиксаны (11,12) идентифицированы по данным спектров ЯМР ^1H и ^{13}C .

С целью получения азотистых гетероциклов, содержащих фурановое кольцо в боковой цепи, были изучены реакции сопряженного полярного присоединения пиперидина (13) и морфолина (14) к олефинам (4) и (5).

Установлено, что при взаимодействии пиперидина или морфолина с олефинами (4 или 5) при температуре 20...30 °С в ДМФА в течение (12...24) часов также региоселективно образуются продукты присоединения в α -положение боковой цепи фуранового кольца:



4 R=CH₃; 5 R=OC₂H₅; 13 X=CH₂; 14 X=O; 15 R=CH₃, X=CH₂
 16 R=OC₂H₅, X=CH₂; 17 R=CH₃, X=O; 18 R=OC₂H₅, X=O

Реакция является обратимой, что не позволяет выделить образующиеся продукты присоединения в свободном виде (в эгда присутствуют остатки исходного олефина и циклического амина). Попытки выделить соединения (15-18) кислотнo-щелочной обработкой приводили к ретро-альдольной конденсации.

Очевидно, что обратная реакция катализируется самими продуктами реакции, проявляющими основные свойства. На это указывает то, что выходы продуктов и конверсия олефинов увеличиваются при проведении реакции в присутствии концентрированной уксусной кислоты. Примечательно, что морфолин более активно реагирует с олефинами (4) и (5), чем пиперидин, что, по-видимому, связано с его большей нуклеофильностью, а выходы продуктов реакции с фурфурилиденэтил-ацетатом выше, чем с фурфурилиденацетонем (табл. I).

Таблица I

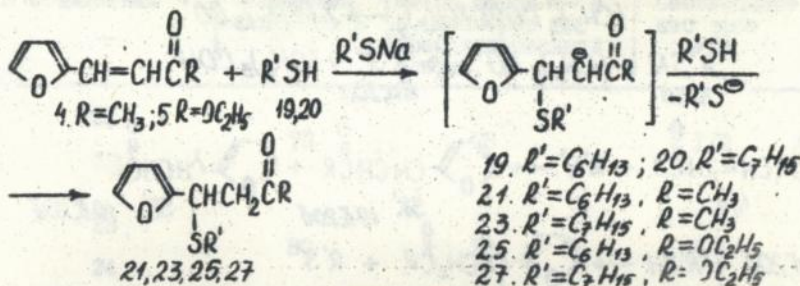
Выходы продуктов сопряженного полярного присоединения гетероциклических аминов к олефинам (4) и (5) 20...30 °С, ДМФА, 12...24 ч

Олефин	Амин	Продукт реакции	Выход, % масс
			30
— II —			60
			60
— II —			85

Таким образом, углерод- и азотсегрированные нуклеофильные агенты региоселективно присоединяются по α -положению боковой цепи олефина (4,5).

Представляло интерес проследить влияние природы гетероатома нуклеофила на региоселективность реакции. С этой целью было изучено направление присоединения гексил-(19) и гептилмеркаптанов (20) к олефинам (4) и (5).

Установлено, что при взаимодействии гексил-(19) и гептилмеркаптанов (20) с олефинами (4) и (5), катализируемом соответствующими меркаптидами натрия при комнатной температуре, в течение 6 часов в инертной атмосфере также происходит образование продуктов присоединения в α -положение боковой цепи фуранового кольца:



Полученные результаты свидетельствуют, что при переходе от гексил- к гептилмеркаптану выходы продуктов, конверсия по олефину практически не изменяются (табл. 2).

Таблица 2

Выходы продуктов сопряженного полярного присоединения алкилмеркаптанов к олефинам (4) и (5).

20...25 °C, катализатор Na_2S , 6 ч

Олефин	Меркаптан	Продукты реакции	Конверсия олефина, %	Выход, % масс
4	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{SH}$	21	80	77
4	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{SH}$	23	80	78
5	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{SH}$	25	80	80
5	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{SH}$	27	82	83

Как и в случае сопряженного полярного присоединения при переходе от гексил- к гептилмеркаптану выходы продуктов, конверсия по олефину практически не изменяются (табл. 3). Во всех случаях более селективно образуется α -изомер, причем при переходе от фурфурил-иденацетона к фурфурилиденацетату селективность образования α -изомера по сравнению с β -изомером возрастает (табл. 3).

Таблица 3

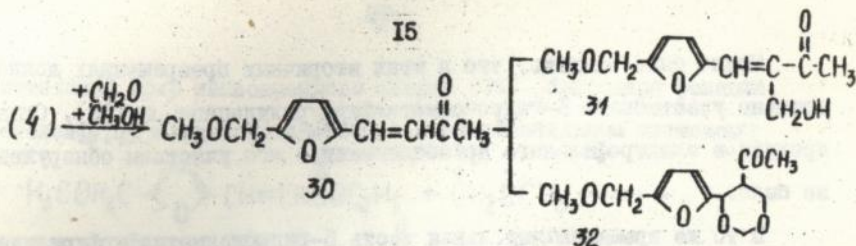
Выходы продуктов гомолитического присоединения алкилмеркаптанов к олефинам (4) и (5).

130 °С, 5 % масс ПТБ от алкилмеркаптанов, 5 ч

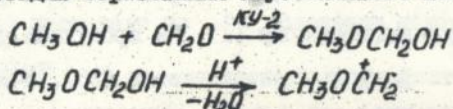
№ Соединения	Конверсия олефина, %	Выход смеси α - и β -изомеров на прореагировавший олефин, %	Соотношение изотеров β/α
21	78	73	1/2
22			
23	80	76	1/2
24			
25	80	78	1/3
26			
27	81	80	1/3
28			

Преимущественное образование α -изомеров, по-видимому, связано с предпочтительным образованием более стабильного промежуточного спин-аддукта с неспаренным электроном в аллильном положении к карбонильной (карбоксовой группе), (19 б, 20 б), чем спин-аддукта с неспаренным электроном в бензильном положении, (19 в, 20 в).

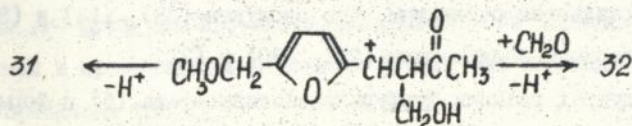
Итак, сопряженное полярное присоединение приводит к селектив-



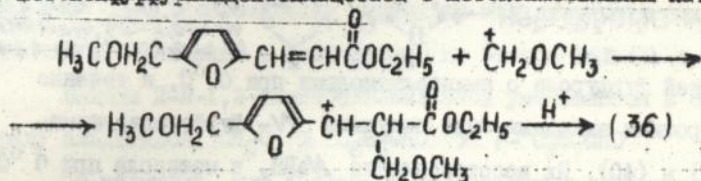
Полученные результаты показывают, что несмотря на наличие двойной связи в молекуле фурфурилиденацетона, наиболее реакционноспособным по отношению к гидроксиметильному катиону является пятое положение фуранового кольца, и первоначально протекает электрофильное замещение атома водорода на гидроксиметильный остаток с образованием продукта (29). На высокую реакционную способность пятого положения фуранового кольца также указывает наличие 5-метоксиметилфурфурилиденацетона (30), образование которого, очевидно, происходит в результате атаки пятого положения фуранового цикла метоксиметильным катионом, генерируемым в реакционной смеси из следов метанола в техническом формалине через стадию образования неустойчивого полуацетала



Реакция электрофильного присоединения по двойной связи протекает после замещения водорода в пятом положении фуранового кольца. Образующийся при этом промежуточный карбокатион может стабилизироваться по двум направлениям: с отщеплением протона и образованием ненасыщенного спирта или присоединением второй молекулы формальдегида с образованием 5-ацетил-4-(5-метоксиметил-2-фурил)-1,3-диоксана (32) (реакция Принса):



ся метиловый эфир ненасыщенного спирта (36). Благодаря реакции 5-метоксифуруриллиденацетата с метоксиметильным катионом:



По соотношению продуктов реакции можно судить о региоселективности реакции фуруриллиденацетата (5) с формальдегидом. Соединения образуются в следующем соотношении — 33:34:35:36=92:2:5:1. Как видно, и в этом случае электрофильное замещение с участием свободного пятого положения фуранового кольца значительно превалирует над электрофильным присоединением к α, β непредельному карбонильному фрагменту боковой цепи гетероциклического соединения.

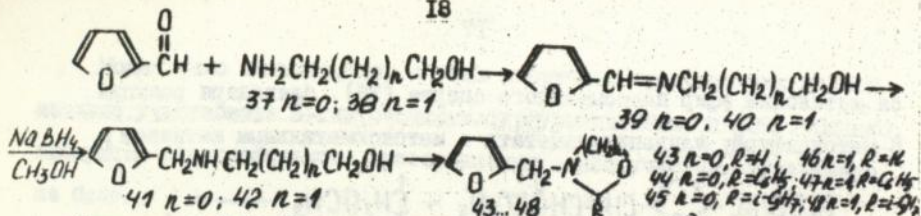
Таким образом, электрофильные частицы преимущественно участвуют в реакции ароматического замещения в пятом положении фуранового кольца, а присоединение протекает по β -положению ненасыщенной боковой цепи фуранового кольца.

4. СИНТЕЗ *N*-(2'-ФУРФУРИЛ)-2-В-1,3-ОКСАЗОЦИКЛОАЛКАНОВ

С целью разработки методов синтеза *N*-замещенных 1,3-оксазолидинов и 1,3-тетрагидрооксазинов, содержащих в боковой цепи фурановое кольцо, была изучена возможность получения фуруриламиноалканолов на основе фурурола и легкодоступных β - и γ -аминоалканолов, а также конденсации *N*-фуруриламиноалканолов с карбонильными соединениями.

В результате проведенных исследований предложена следующая схема синтеза *N*-фурурил-1,3-оксазоциклоалканов из легкодоступных и производимых в промышленных масштабах фурурола, 2-аминоэтанола (37) и 3-аминопропанола (38):





Конденсацией фурфурола с аминоканнолами при 0°C , в течение 0,5 часов с хорошими выходами были получены *N*-фурфурилиденаминоалканолы (39) и (40). Их восстановление NaBH_4 в метаноле при 0°C до *N*-фурфуриламиноалканолов приводит к аминоспиртам (41) и (42) с высокими выходами. Циклизация *N*-фурфуриламиноалканолов с альдегидами при азеотропном отделении образующейся воды, в присутствии КУ-2 (10 % от массы альдегида), при 50°C , в течение 5 часов легко приводит к образованию *N*-фурфурил-2-*R*-1,3-оксазолидинов и *N*-фурфурил-2-*R*-1,3-тетрагидрооксазинов (43-48).

Выходы промежуточных и конечных продуктов представлены в (табл. 4,5).

Таблица 4

Выходы *N*-фурфурилиденаминоалканолов и *N*-фурфуриламиноалканолов. $0 \dots 5^\circ\text{C}$, CH_3OH 0.5 ч.

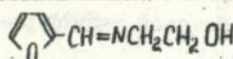
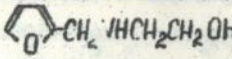
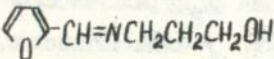
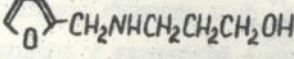
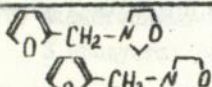
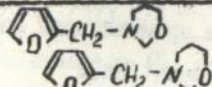
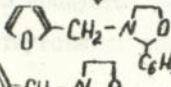
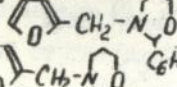
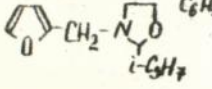
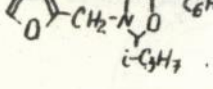
Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
	80		65
	85		70

Таблица 5

Выходы *N*-(2'-фурфурил)-2-*R*-1,3-оксазоциклоалканов.
 50°C , C_6H_6 ; 5 ч.

Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
	80		40
	60		30
	75		35

Выход оксазолидинов выше, чем соответствующих тетрагидрооксазинов (табл. 5), что по-видимому, связано с образованием в первом случае более энергетически выгодного шестичленного переходного состояния по сравнению с семичленным во втором случае.

Выходы 2-*R*-1,3-оксазоциклоалканов уменьшаются в следующем ряду альдегидов: $\text{CH}_2\text{O} > \text{C}_6\text{H}_5\text{CHO} > \text{I-C}_3\text{H}_7\text{CHO}$

По-видимому, это связано с пространственными затруднениями, возникающими при атаке *N*-фуриламиноалканолов соответствующими карбocationами.

Строение промежуточных и конечных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопии. Причем данные ИК-спектров оказались весьма информативными при установлении строения продуктов.

Для *N*-фурилиденаминопропанола наблюдается частота поглощения, связанная с колебаниями OH-группы, CN-группы и фуранового кольца. В ИК спектре *N*-фуриламинопропанола исчезает полоса поглощения C=N группы и наблюдается изменение формы и сдвиг полосы поглощения в области 3400 см^{-1} . Максимум пика полосы поглощения в ИК спектре *N*-фурилиденаминопропанола приходится на область 3350 см^{-1} , а в восстановленном продукте максимум пика сдвинут в область 3200 см^{-1} . Полосы поглощения C=N и OH групп отсутствуют в спектре *N*-фурил-1,3-тетрагидрооксазина.

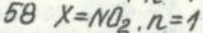
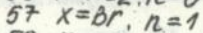
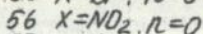
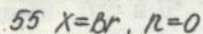
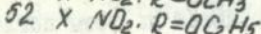
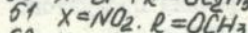
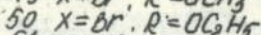
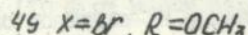
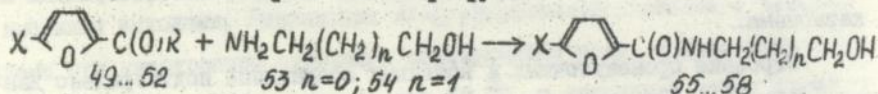
Таким образом, разработанные методы синтеза могут быть использованы для получения широкого ряда *N*-фурил-2-*R*-1,3-оксациклоалканов с различными функциональными группами, исходя из доступного сырья.

5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ 5-БРОМО- И 5-НИТРОФУРАН-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С АМИНОАЛКАНОЛАМИ

С целью получения *N*-фурил-1,3-оксазоциклоалканов нами была изучена возможность получения *N*-фуриламиноалканолов в реакции нуклеофильного ароматического замещения брома или нитрогруппы в

сложных эфирах 5-бromo- и 5-нитрофуран-2-карбоновых кислот на остаток аминокананола (моноэтаноламина, 3-аминопропанол).

Установлено, что при взаимодействии эфиров замещенных фуранкарбоновых кислот (49-52) с аминокананолами в полярных растворителях (ДМСО, ДМФА, метанол, гексаметанол), в присутствии КОН, при комнатной температур, в течение 3 часов образуются гидроксильнымидами 5-бromo- и 5-нитрофуран-2-карбоновых кислот, а не продукты нуклеофильного замещения атома брома или нитрогруппы:



Шестикратный избыток аминокананола и увеличение времени в реакции до 36 часов также не привели к нуклеофильному замещению брома и NO₂.

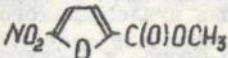
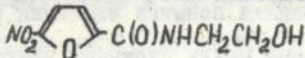
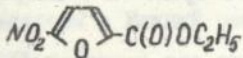
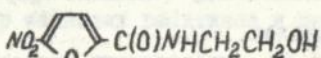
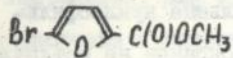
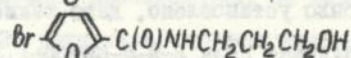
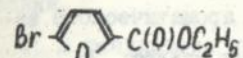
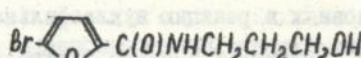
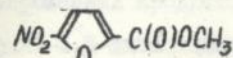
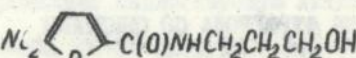
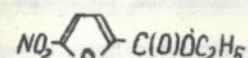
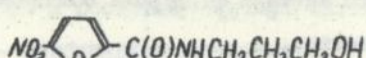
Попытки циклизации оксильнымидами 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот с формалином, в бензоле, в присутствии КУ-2, в течение 6 часов, при 50 °С, не привели к ожидаемым гетероциклическим продуктам.

Строение соединений (55-58) доказано методами ЯМР ¹³С, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. Выходы продуктов (55-58) приведены в (табл. 6).

Таблица 6

Выходы продуктов (55-58) в реакции сложных эфиров 5-бromo- и 5-нитрофуран-2-карбоновых кислот с аминокананолами. 25 °С, ДМСО, 3 ч

Исходное соединение	Продукт реакции		Выход, % ±	
	1	2	1	3
				90
				89

I	1	2	1	3
				74
				75
				83
				84
				87
				85

ж Выход указан в (%) от 1. оретического.

Конверсия по эфиру ~ 100 %.

Таким образом, полученные результаты показывают, что в отличие от эфиров п-нитробензойной и парабромобензойной кислот, вступающих в реакции нуклеофильного ароматического замещения с аминосоединениями, эфиры 5-бromo- и 5-нитрофуран-2-карбоновых кислот в эту реакцию в аналогичных условиях не вступают. Реакция протекает по карбоксильной группе с замещением алкоксигруппы на 2- или 3-гидроксиалкиламинильный остаток и образованием соответствующих гидроксиалкильных 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот.

По-видимому, алкоксикарбонильная группа во втором положении фуранового кольца менее эффективно активизирует атом брома или нитрогруппу в пятом положении, по сравнению с эффектом активации таких групп, находящихся в первом и четвертом положениях бензольного кольца.

Известно, что взаимодействие литиевых солей 2-Р-5-нитро-1,3-диоксанов с замещенными нитробензолами приводит к образованию соответствующих 2-Р-5-арил-5-нитро-1,3-диоксанов с высокими выходами.

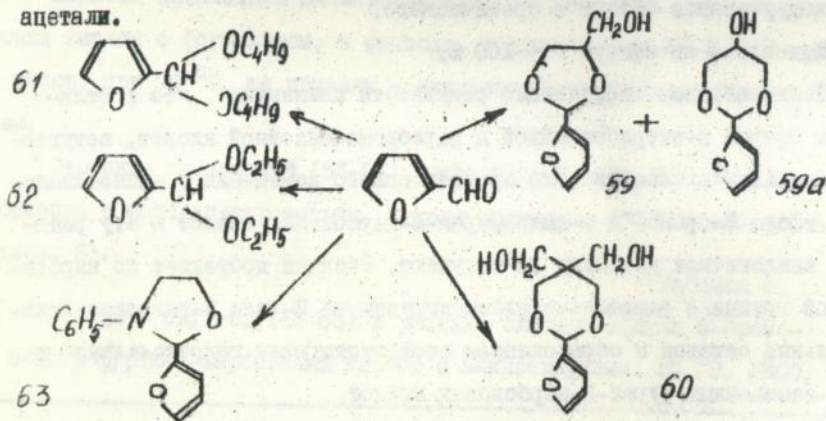
Нами была предпринята попытка изучения реакции нуклеофильного ароматического замещения между сложными эфирами 5-бromo- и 5-нитро-фуран-2-карбоновых кислот.

Однако, как было установлено, даже такие оильные нуклеофильные агенты, как литиевые соли 2-Р-5-нитро-1,3-диоксанов не вступают в аналогичных условиях в реакцию нуклеофильного ароматического замещения с эфирами 5-бromo- и 5-нитро-2-карбоновых кислот.

6. КОНДЕНСАЦИЯ ФУРФУРОЛА СО СПИРТАМИ

Известно, что ацетали фурфура обладают повышенной ростстимулирующей активностью.

С целью поиска новых эффективных рострегуляторов была проведена конденсация фурфура с глицерином, пентаэритритом, этанолом, бутанолом, *N*-фениламиноэтанолом и получены соответствующие ацетали.



Соединения (59-63) образуются с высокими выходами. Их строение подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C .

7. ПУТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В рамках комплексной научно-технической программы "Реактив" Министерства науки, высшей школы и технической политики России разработано 6 лабораторных методик синтеза новых реактивов, которые внесены в Единый реестр заказных реактивов и переданы на завод "УфаРеактив" для организации производства. По заказу ЭОЗ "УфаРеактив" наработаны и переданы 20 реактивов, синтезированных в ходе исследований.

В результате проведенных испытаний установлено, что ряд синтезированных продуктов проявляют биологическую активность: 2-(2'-фурил)-1,3-диоксациклоалканы, *N*-(2'-фурил)-1,3-оксазолидин и их производные - фунгицидную и ростостимулирующую активность, а *N*-фурилиденалканоламины - гербицидную активность.

В В О Д Ы

1. Нуклеофильное присоединение активных СН-кислот: 2-нитропропана, 5-нитро-1,3-диоксана и алкилмеркаптанов к фурилиденацетону и фуриленэтилацетату, катализируемое сопряженными основаниями в среде ДМФА при 20...25 °С протекает региоселективно по α -положению боковой цепи фуранового кольца с образованием новых С-С и С-S связей и соответствующих фураносодержащих нитросоединений, 1,3-диоксанов и сульфидов.

2. Гетероциклические амины: пиперидин, морфолин в ДМФА при 20...30 °С селективно присоединяются по α -положению боковой цепи фуранового кольца с образованием новой С-N связи и фураносодержащих *N*-замещенных гетероциклических аминов. Реакция является обратимой и автокаталитической.

3. В условиях гомолитического присоединения гекоил- и гештил-меркаптанов к фурилиденацетону и фуриленэтилацетату при 130 °С в присутствии ПТВ образуются сульфиды, представляющие собой смесь изомерных продуктов присоединения алкилмеркаптанов в α - или в β -положения боковой цепи фуранового кольца. Преимущественно образуются α -изомеры.

4. Двойная связь боковой цепи в фурилиденацетоне и фуриленэтилацетате неактивна в реакции электрофильного присоединения.

Генерируемые в присутствии кислотных катализаторов электрофильные

частацн: гидроксиэтильные и метоксиэтильные ионы карбения замещают атом водорода в пятом положении фуранов. о кольца. Реакция по двойной связи боковой цепи фуранового кольца протекает в β -положение после замещения пятого положения фуранового кольца.

5. Анализ продуктов нуклеофильного, радикального и электрофильного присоединения к активированным олефинам показывает, что при переходе от нуклеофильных через радикальные к электрофильным атакующим частицам реакционная способность β -положения по сравнению с α -положением непредельной боковой цепи фурфурилцетона и фурфурилдиэтилацетата возрастает.

6. Предложенные схемы синтеза *N*-фурфурил-1,3-тетрагидрооксазинов и *N*-фурфурил-1,3-оксазолидинов восстановлением фурилизометинов и последующей конденсацией фурфуриламиноалканолов с альдегидами могут служить удобным методом получения *N*-фурфурил-2- R -1,3-оксазоциклоалканов с различными функциональными группами (R).

7. Взаимодействие активированных ароматических субстратов - оложных эфиров 5-бромо- и 5-нитрофуран-2-карбоновых кислот с моноэтаноламином и 3-аминопропанолом приводит к амидам соответствующих кислот, а не к продуктам нуклеофильного замещения атома брома или нитрогруппы на гидроксизамещенный остаток, как в случае эфиров *p*-бромо- и *p*-нитробензойных кислот.

8. Разработаны методы синтеза циклических ацеталей, 1,3-оксазолидинов, 1,3-тетрагидрооксазинов и других циклических аминов, содержащих фурановое кольцо в боковой цепи. Найдено, что 2-(2'-фурил)-1,3-диоксациклоалканы, *N*-(2'-фурфурил)-1,3-оксазолидины и их производные проявляют повышенную ростстимулирующую и фунгицидную активность, а *N*-фурфурилдиэтилацетатамины - гербицидную активность.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Сафарова Г.М., Макаева Р.М., Зорин В.В. Синтез биологически активных веществ на основе олефинов фуранового ряда // Тез. докл. Республ. конф. "Современные проблемы синтеза биологически активных веществ и биотехнологии". - Уфа. - 1990. - С. 42.

2. Родин А.П., Сафаров И.М., Сафарова Г.М., Макаева Р.М., Зорин В.В. Присоединение формальдегида к олефинам фуранового ряда // Тез. докл. IV Всесоюзного совещания по химическим реактивам. - Баку. - 1991. - С. 104.

3. Сафарова Г.М. Реакции сопряженного присоединения гетероциклических аминов к непредельным соединениям фуранового ряда // Тез. докл. Республ. конф. Химия, нефтехимия, нефтепереработка. -

Уфа. - 1991. - С. 9.

4. Сафарова Г.М., Сафаров И.М., Макаев Р.М., Зорин В.В. Синтез N - (2'-фуририл)-2- R -1,3-оксазоциклоалканов // Тез. докл. между. конф. "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов". - Саратов. - 1992. - С. 93.

5. Сафарова Г.М., Макаева Р.М., Зорин В.В. Синтез биологически активных соединений на основе фурифуурола // Тез. докл. XXXIII науч.-техн. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых Башкирии "Вклад молодежи Башкирии в решение комплексных программ нефти и газа". - Уфа. - 1992. - С. 15.

6. Родин А.П., Сафарова Г.М., Макаева Р.М., Зорин В.В., Караханов Р.А. Реакции радикального и сопряженного полярного присоединения тиолов к непредельным соединениям фуранового ряда / ЖОрХ, - 1992. - Т. 28. Вып. 3. - С. 545-548.

Соискатель



Г.М. Сафарова

439658

MS 29 5
AB. 36.500

AB 36.500