

УДК 547.721/.729

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.3.21

ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ 5-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)ФУРАН-2-ЕНОНОВ ПО ВИТТИГУ

© Г. Ф. Сахаутдинова, Р. Н. Маликова*, А. Г. Мустафин

*Уфимский институт химии УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 69.***Email: rolimalika@mail.ru*

5-Гидроксиметилфурфурол (5-НМФ), как известно, «соединение-платформа»; весьма лабильное и в этой связи нуждающееся в определенных условиях хранения. Целесообразен выход на стабильные производные 5-НМФ непосредственно из углеводов. Причем, имея в виду, что в природе наиболее распространенный моносахарид – фруктоза, актуально привлечение именно этого вещества для выхода на стабильные производные 5-НМФ. Разработан простой и доступный одnoreакторный способ получения новых устойчивых производных 5-гидроксиметилфурфурола на основе фруктозы путем олефинирования по Виттигу активной альдегидной группы 5-НМФ с различными илидами фосфора. Установлено, что реакция протекает при 20 °С в течение 1 ч и в результате образуются 5-(гидроксиметил)фуран-2-еноны. Максимальная конверсия 5-НМФ фиксируется при небольшом избытке фосфоранов (20%) в пересчете на исходную фруктозу.

Ключевые слова: 5-гидроксиметилфурфурол, илidy фосфора, реакция Виттига, малеинид, еноны, фруктоза.

Введение

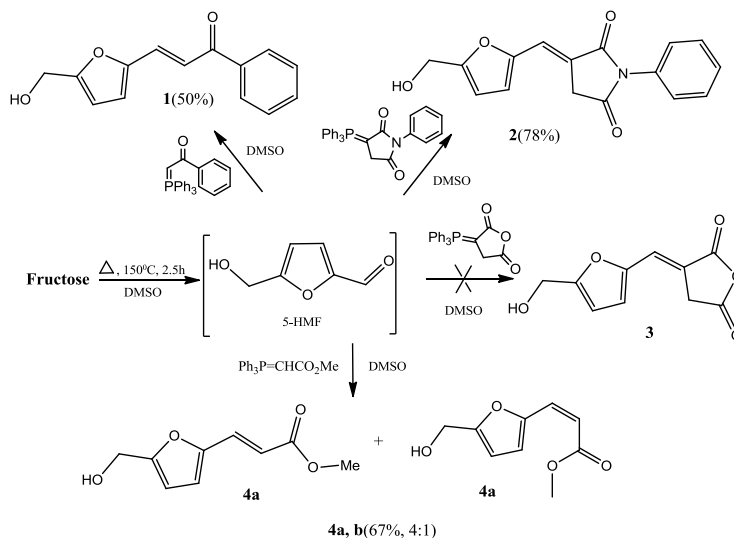
Истощение невозобновляемых природных ресурсов определяет необходимость развития альтернативных методов переработки возобновляемых источников сырья. В этом направлении весьма перспективна переработка углеводов, занимающих большую часть ежегодно возобновляемой биомассы [1]. Особый интерес представляют фурановые соединения, которые находят применение во многих областях химической промышленности [2–3]. Активно исследуются превращения фуранового соединения растительного происхождения 5-НМФ и его производных, преимущество последних является возможность получения из любых углеводов [4–10]. В химии конверсии биомассы 5-гидроксиметилфурфурол занимает ведущее место, а его производство достигло промышленных масштабов [11–12]. К настоящему времени развитие получили два основных направления использования 5-НМФ: это синтез мономеров и предшественников жидких топлив [13–14]. В первом случае проводят окисление боковых групп до альдегидных или карбоксильных, во втором – боковые группы восстанавливают до спиртов, в некоторых случаях затрагивается и само фурановое кольцо. Однако известно, что 5-гидроксиметилфурфурол лабильное соединение [15], и синтез стабильных производных 5-НМФ непосредственно из углеводов является важной задачей современной химии. В связи со сказанным выше, цель настоящей работы – одnoreакторный выход на стабильные производные 5-НМФ путем олефинирования по Виттигу.

Результаты и их обсуждение

Синтез 5-НМФ осуществлен путем кипячения фруктозы в среде ДМСО в течение 2 ч с после-

дующим его введением в реакцию Виттига с различными фосфоранами (1-фенил-2-(трифенилфосфоранилиден)этанон, 1-фенил-3-(трифенилфосфоранилиден)пирролидин-2,5-дион, метил 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетат). Реакция протекает при комнатной температуре в течение 1 ч, в результате которой образуются 5-(гидроксиметил)фуран-2-еноны, которые удалось выделить в индивидуальном виде хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат).

Структура полученных соединений **1-4a-b**, выделенных в индивидуальном виде, доказана с помощью физико-химических методов анализа. Основным показателем является исчезновение альдегидного фрагмента 5-НМФ, проявляющееся в спектрах ЯМР ¹³С в области 178.56 м.д., и образование кратной связи. Удалось выделить изомерные формы только в случае соединения **4** в соотношении 4:1 с преобладанием *транс*-формы, так кратная связь резонирует при 115.37 и 115.76 м.д. в соединении **4a**, при 114.09 и 118.04 м.д. в соединении **4b**. Более точное подтверждение структуры енонов **1, 2** проводили с использованием ЯМР 2D экспериментов HSQC и HMBSC, указывающие на образование только *транс*-формы. Лучший выход во всех случаях наблюдаем при небольшом избытке фосфорана (×1,2) в пересчете на исходную фруктозу. Хотелось бы отметить и тот факт, что илид, полученный на основе малеинового ангидрида, в реакцию не вступает даже при термической активации. В этом случае наблюдается осмоление илида, вероятно, из-за межмолекулярной цепной реакции за счет нуклеофильной атаки карбаниона илида по несущему частично положительный заряд карбонильного углерода ангидридной группы другой молекулы илида.



Экспериментальная часть

В работе использовалось оборудование центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре высокого разрешения Bruker Avance III 500 [рабочие частоты 500 МГц (^1H), 125.76 МГц (^{13}C)] в CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на С, Н, N, S-анализаторе «EURO EA-3000». Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А, вещества обнаруживали с помощью паров йода. Температуру плавления определяли на нагревательном столике Voetius. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле «Chemapol» с размером частиц 40/100 мкм.

Методика получения соединений 1-4a, b. Навеску 0.5 г (2.8 ммоль) кристаллической фруктозы «Сладис» (натуральный фруктовый сахар, изготовитель ООО «Арком») растворили в 2.5 мл ДМСО и нагревали до 150 °С в масляной бане в течение 2 ч при постоянном перемешивании (в случае выделения 5-НМФ выход составил 67%). Затем реакционную массу доводили до комнатной температуры с последующим добавлением небольшого избытка трифенилфосфоранилиденов ($\times 1,2$) в пересчете на образующийся в реакционной массе 5-НМФ и выдерживали реакционную массу в течение 1 ч и далее продукты выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (схема).

(2E)-3-[5-(Гидроксиметил)фуран-2-ил]-1-фенилпроп-2-ен-1-он (1). Выход 50%, т.пл. 86–88 °С [петролейный эфир-этилацетат, 1-1]. $R_f=0.3$. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Гц): 3.24 (1H, уш. с, OH), 4.62 (2H, с, CH_2), 6.31 (1H, д, $J=3.2$, HC=), 6.62 (1H, д, $J=3.2$, HC=), 7.31-7.58 (5H, м, 2HC=, 3HC), 7.95 (2H, м, HC). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 57.25 (CH_2), 110.19 (=CH), 117.58 (=CH), 118.88 (=CH), 128.46 (=CH $\times 2$), 128.63 (=CH $\times 2$), 130.77 (=CH),

132.91 (=CH), 137.97 (=C), 151.37 (=C), 157.30 (=C), 190.10 (O=C). Найдено, %: С 73.59; Н 5.32. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 73.67; Н 5.30. M 228.

(3E)-3-[[5-(Гидроксиметил)фуран-2-ил]метилен]-1-фенилпирролидин-2,5-дион (2). Выход 78%, т.пл. 165 °С [петролейный эфир-этилацетат, 7-3]. $R_f=0.35$. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Гц): 3.71(с, 2H, CH_2), 4.13(уш. с, 1H, OH), 4.49(с, 2H, CH_2), 6.44 (д, 1H, $J=3.2$, =CH), 6.83 (д, 1H, $J=3.2$, =CH), 7.34 (с, 1H, =CH), 7.27-7.49 (м, 5H, C_6H_5). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 34.53 (CH_2), 56.21 (CH_2), 110.13 (=CH), 111.82 (=CH), 118.14 (=CH), 120.02 (=CH), 121.67 (=C), 127.32 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.43 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.01 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.99($\text{C}_{\text{аром}}$), 150.40(=C), 159.52(=C), 169.93 (O=C), 174.18 (O=C). Найдено, %: С 67.85; Н 4.63; N 4.95. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 67.84; Н 4.63; N 4.94. M 283.

(E)-Метил 3-(5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)акрилат (4a). Выход 50.2%, т.пл. 51 °С [петролейный эфир-этилацетат, 4-1]. $R_f=0.3$. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Гц): 7.38 (1H, д, $J=15.8$), 6.54 (1H, д, $J=3.3$), 6.36 (1H, д, $J=3.3$), 6.28 (1H, д, $J=15.8$), 4.62 (2H, с), 3.78 (3H, с), 2.19 (1H, уш. с), ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 51.70 (CH_3), 57.58 (CH_2), 110.19 (=CH), 115.37 (=CH), 115.76 (=CH), 131.11 (=CH), 150.72 (=C), 156.62 (=C), 167.58 (O=C). Найдено, %: С 59.39; Н 5.58. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 59.34; Н 5.53. M 182.

(Z)-Метил 3-(5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)акрилат (4b). Выход 16.8%, т.пл. 128 °С [петролейный эфир-этилацетат, 4-1]. $R_f=0.35$. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Гц): 7.61 д (1H, J 3.3), 6.74 д (1H, J 12.9), 6.39 д (1H, J 3.3), 5.74 д (1H, J 12.9), 4.64 с (2H), 3.77 с (3H), 2.01 уш. с (1H), ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 51.36 (CH_3), 57.66 (CH_2), 110.61 (=CH), 114.09 (=CH), 118.04 (=CH), 130.54 (=CH), 150.62 (=C), 155.49 (=C), 166.42 (O=C). Найдено, %: С 59.29; Н 5.56. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 59.34; Н 5.53. M 182.

Вывод

Таким образом, разработан одnoreакторный способ получения стабильных производных 5-НMF (5-(гидроксиметил)фуран-2-енонов) на основе фруктозы, обладающих хорошей растворимостью в системе вода-диметилсульфоксид, что имеет практическую значимость в плане поиска новых биологически активных соединений на основе производных 5-НMF и их направленного синтеза.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУН Уфимского института химии РАН по теме «Создание материалов с заданными функциональными свойствами электропроводимость, антикоррозионность и биологическая активность» (№ Гос. регистрации АААА-А19-119020890014-7). Спектральная часть исследования проведена на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Besson M., Gallezot P., Pinel C. Conversion of Biomass into Chemicals over Metal Catalysts // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. Pp. 1827–1870.
2. Moreau C., Belgacem M. N., Gandini A. Recent Catalytic Advances in the Chemistry of Substituted Furans from Carbohydrates and in the Ensuing Polymers // Top. Catal. 2004. Vol. 27. Pp. 11–29.
3. Bekkum H. van. Studies on Selective Carbohydrate Oxidation, In Carbohydrates as Organic Raw Materials // Ed. Lichtenthaler, F.W., VCH: Weinham. 1991. Pp. 289.
4. Chernyshev V. M., Kravchenko O. A., Ananikov V. P. Conversion of plant biomass to furan derivatives and sustainable access to the new generation of polymers, functional materials and fuels // Russ. Chem. Rev. 2017. Vol. 86(5). Pp. 357–387.
5. Fan W., Verrier Ch., Queneau Y. and Popowycz F. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) in Organic Synthesis: A Review of its Recent Applications Towards Fine Chemicals // Curr. Org. Synth. 2019. Vol. 16. Pp. 583–614.
6. Lewkowsky J. Synthesis, chemistry and applications of 5-hydroxymethylfurfural and its derivatives // Arkivoc. 2001. Vol. 2001. Pp. 17–54.
7. El-Hajj T., Masroua A., Martin J. C. Synthèse de l'hydroxyméthyl-5 furanne carboxaldehyde-2 et de ses derives par traitement acide de sucres sur resins échangeuses d'ions // Bull. Soc. Chim. Fr. 1987. Pp. 855–860.
8. El-Hajj T., Martin J. C., Descotes G. Dérivés de l'hydroxyméthyl-5 furfural. I. Synthèse de derives du di- et terfuranne // J. Heterocyclic Chem. 1983. Vol. 20. Pp. 233–238.
9. Kiermayer J. Über ein Furfurol derivat aus Lävulose // Chem. Ztg. 1995. Vol. 19. Pp. 1003–1006.
10. Zhao, H., Holladay, J. E., Brown, H., Zhang, Z. C., Metal Chlorides in Ionic Liquid Solvents Convert Sugars to 5-Hydroxymethylfurfural // Science. 2007. Vol. 316. Pp. 1597–1600.
11. Kläusli T., AVA Biochem: commercialising renewable platform chemical 5-HMF // Green Proc. Synth. 2014. Vol. 3. Pp. 235.
12. Krawielitzki S., Kläusli T. M., Modified Hydrothermal Carbonization Process for Producing Biobased 5-HMF Platform Chemical // Ind. Biotech. 2015. Vol. 11. Pp. 6–8.
13. Putten R. J., Waal J. C., Jong E., Rasrendra C. B., Heeres H. J., Vries J. G. Hydroxymethylfurfural, A Versatile Platform Chemical Made from Renewable Resources // Chem. Rev. 2013. Vol. 113. Pp. 1499–1597.
14. Serrano-Ruiz J. C., Luque R., Sepulveda-Escribano A. Transformations of biomass-derived platform molecules: from high added-value chemicals to fuels via aqueous-phase processing // Chem. Soc. Rev. 2011. Vol. 40. Pp. 5266–5281.
15. Ромашов Л. В.: дис. ... канд. хим. наук. М., 2017. 52 с.

Поступила в редакцию 14.05.2021 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.3.21

**EFFECTIVE SYNTHESIS OF 5-(HYDROXYMETHYL)FURAN-2-ENONES
BY THE WITTIG REACTION**

© G. F. Sakhautdinova, R. N. Malikova*, A. G. Mustafin

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of RAS
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.***Email: rolimalika@mail.ru*

The depletion of non-renewable natural resources determines the need to develop alternative methods of processing renewable raw materials. In this direction, the processing of carbohydrates, which occupy a large part of the annually renewable biomass, is very promising. Of particular interest are furan compounds, which are used in many areas of the chemical industry. The transformations of the plant-derived furan compound 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) – the “platform-chemical” and its derivatives, are actively studied. The formation of plant biomass occurs during photosynthesis from carbon dioxide and water, while water is the only byproduct during the conversion of carbohydrates to 5-HMF, which makes this approach extremely attractive from the standpoint of environmentally friendly (ecofriendly) organic synthesis. In the chemistry of biomass conversion, 5-HMF occupies a leading place, and its production has reached an industrial scale. To date, two main directions of the use of 5-HMF have been developed: the synthesis of monomers and precursors of liquid fuels. In the first case, the side groups are oxidized to aldehyde or carboxyl groups; in the second, the side groups are reduced to alcohols. In some cases, the furan ring itself is also affected. It is known that 5-HMF is a labile compound and requires certain storage conditions. In this regard, the yield of stable 5-HMF derivatives directly from carbohydrates is an urgent problem of modern chemistry. In this work, a one-pot method for obtaining new stable derivatives of 5-HMF based on fructose by Wittig olefination was developed.

Keywords: 5-hydroxymethylfurfural, phosphorus ylides, Wittig reaction, maleimide, enones, fructose.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Besson M., Gallezot P., Pinel C. *Chem. Rev.* 2014. Vol. 114. Pp. 1827–1870.
2. Moreau C., Belgacem M. N., Gandini A. *Top. Catal.* 2004. Vol. 27. Pp. 11–29.
3. Bekkum H. van. *Studies on Selective Carbohydrate Oxidation*, In *Carbohydrates as Organic Raw Materials*. Ed. Lichtenthaler, F.W., VCH: Weinham. 1991. Pp. 289.
4. Chernyshev V. M., Kravchenko O. A., Ananikov V. P. *Russ. Chem. Rev.* 2017. Vol. 86(5). Pp. 357–387.
5. Fan W., Verrier Ch., Queneau Y. and Popowycz F. *Curr. Org. Synth.* 2019. Vol. 16. Pp. 583–614.
6. Lewkowski J. *Arkivoc.* 2001. Vol. 2001. Pp. 17–54.
7. El-Hajj T., Masroua A., Martin J. C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1987. Pp. 855–860.
8. El-Hajj T., Martin J. C., Descotes G. J. *Heterocyclic Chem.* 1983. Vol. 20. Pp. 233–238.
9. Kiermayer J. *Chem. Ztg.* 1995. Vol. 19. Pp. 1003–1006.
10. Zhao, H., Holladay, J. E., Brown, H., Zhang, Z. C. *Science.* 2007. Vol. 316. Pp. 1597–1600.
11. Kläusli T. *Green Proc. Synth.* 2014. Vol. 3. Pp. 235.
12. Krawielitzki S., Kläusli T. M. *Ind. Biotech.* 2015. Vol. 11. Pp. 6–8.
13. Putten R. J., Waal J. C., Jong E., Rasrendra C. B., Heeres H. J., Vries J. G. *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113. Pp. 1499–1597.
14. Serrano-Ruiz J. C., Luque R. *Chem. Soc. Rev.* 2011. Vol. 40. Pp. 5266–5281.
15. Romashov L. V.: *dis. ... kand. khim. nauk. Moscow*, 2017.

Received 14.05.2021.