

Колыхалов Денис Алексеевич

Синтез фурановых "соединений-платформ", изучение их стабильности и направленная стабилизация фуранового гетероцикла

Шифр специальности – 1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

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

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

15 июля 2026 года

Дата приема к защите

8 сентября 2026 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.gisnauka.ru/>

09 сентября 2026 года

На правах рукописи



Колыхалов Денис Алексеевич

Синтез фурановых "соединений-платформ", изучение их стабильности и направленная стабилизация фуранового гетероцикла

1.4.3 Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Тула – 2026

Работа выполнена в лаборатории химической конверсии возобновляемой биомассы и органического синтеза Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет»

НАУЧНЫЙ

Карлинский Богдан Янович

РУКОВОДИТЕЛЬ:

кандидат химических наук, заведующий лабораторией химической конверсии возобновляемой биомассы и органического синтеза Тульского государственного университета

ОФИЦИАЛЬНЫЕ

Зубков Федор Иванович

ОППОНЕНТЫ:

доктор химических наук, доцент, профессор кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы
Чернышев Виктор Михайлович

доктор химических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник Центра энергетических технологий Сколковского института науки и технологий

ВЕДУЩАЯ

Федеральное государственное бюджетное

ОРГАНИЗАЦИЯ:

учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (ФИЦ Коми НЦ УрО РАН)

Защита состоится «25» ноября 2026 года, в 11:00 на заседании диссертационного совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОХ РАН и на сайте (<https://zioc.ru/>). Автореферат размещен на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (<https://vak.gisnauka.ru/>).

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять ученому секретарю диссертационного совета 24.1.092.01 по адресу: 119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, 47.

Учёный секретарь
Диссертационного совета
24.1.092.01 ИОХ РАН

д.х.н. Газиева Г. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Химическая переработка растительной биомассы открывает большие возможности для получения ценных продуктов из возобновляемых источников, отличных от таких ископаемых ресурсов, как нефть, природный газ и уголь. Основными компонентами возобновляемой растительной биомассы являются природные углеводы: целлюлоза, ксилоза, сахароза или фруктоза, которые могут служить основой для получения «соединений-платформ». Эти соединения, получаемые в ходе конверсии биомассы, могут являться основой для синтеза широкого спектра ценных продуктов, а использование таких продуктов в перспективе позволит снизить зависимость химической и топливной промышленности от продуктов нефтехимической переработки. Фурфурол, 2,5-фурандикарбоновая кислота (ФДКК) и 5-(гидроксиметил)фурфурол (ГМФ) – фурановые представители «соединений-платформ», химическая трансформация которых в полезные для химической индустрии производные активно изучается в настоящий момент. Несмотря на растущий интерес в этой области и попытки внедрения промышленных методов синтеза фурановых производных для последующего получения возобновляемых полимеров (компания Avantium, Нидерланды), полная их интеграция в реальные индустриальные процессы остается важной, но сложной задачей. Значительно более низкая стабильность фуранового гетероцикла по сравнению с алифатическими и ароматическими углеводородами, получаемыми из нефти и природного газа, является фундаментальной проблемой для химии возобновляемых материалов и сдерживающим фактором для разработки устойчивых технологий на основе растительной биомассы. Проблема стабильности ГМФ связана не только с наличием в молекуле реакционноспособных гидроксильных и карбонильных групп, но и с относительно низкой стабильностью псевдоароматического и ацидофобного фуранового гетероцикла, склонного к протонированию с последующим раскрытием кольца в кислотных условиях. Эти особенности являются существенными ограничивающими факторами для замены классических ароматических веществ бензольного ряда в качестве исходных соединений для химической и топливной промышленности. По этой причине актуальной задачей является подбор оптимальных условий проведения реакций с фурановыми производными, который позволит определить компоненты системы, заведомо неподходящие для работы с конкретным фурановым производным (растворитель, температура, катализатор и т.д.), что позволит сократить временные и экономические затраты на оптимизацию синтетических процессов.

При этом, помимо подбора оптимальных условий проведения реакций, эффективность протекания химических процессов с участием фуранов может быть достигнута путем повышения стабильности молекулы за счет снижения электронной избыточности фуранового гетероцикла. Электрон-

дефицитные заместители, находящиеся в сопряжении с фурановым гетероциклом, способны смещать с него электронную плотность, придавая гетероциклу более ароматичный характер, что понижает его нуклеофильность, склонность к протонированию и раскрытию в кислотных условиях.

Цель работы: разработка эффективных подходов к синтезу фурановых «соединений-платформ», определение подходящих и неподходящих условий в реакциях с участием соединений фуранового ряда и оценка возможности повышения их стабильности путем введения в ароматическую систему электроно-акцепторного заместителя.

Задачи:

1. Разработать простой и эффективный метод синтеза ГМФ и его производных из простых углеводов.
2. Предложить комплексный подход к оценке стабильности фурановых соединений в различных условиях.
3. Установить основные пути химической трансформации и деградации фурановых соединений в анализируемых системах.
4. Сформировать базу спектральных данных растворимых и нерастворимых продуктов конверсии анализируемых фурановых производных.
5. Определить реакционные условия, обеспечивающие максимальную и минимальную степень деградации фурановых производных, разработать рекомендации по выбору оптимального растворителя для их химической модификации.
6. Разработать подход к повышению устойчивости фуранового гетероцикла путем снижения его электроно-избыточности за счет введения электроно-дефицитного заместителя.

Научная новизна:

В данной работе изучены и оптимизированы подходы для каталитического получения ГМФ и ДФФ из фруктозы с использованием ДМСО и бромид-анионного катализатора с выходами продукта до 86 % и 67 % соответственно. Впервые предложен комплексный подход к определению стабильности фурановых производных и исследованию продуктов их конверсии в различных условиях, включающий анализ растворимых и нерастворимых продуктов превращения, что позволило выявить закономерности влияния полярных и неполярных растворителей, а также кислотных и основных добавок на устойчивость фуранового гетероцикла. На примере триазольного фрагмента, который был введен в ароматическую систему методом «клик»-химии, впервые показано, что сопряжение фуранового гетероцикла с электрон-дефицитными заместителями может быть использовано как метод направленной стабилизации фуранового ядра, поскольку данный подход способствует уменьшению восприимчивости

молекулы к воздействию сильных кислот и оснований, повышая устойчивость фуранового производного к жестким условиям.

Теоретическая и практическая значимость работы:

В данной работе предложен простой способ получения фурановых производных из фруктозы, который может быть реализован в любой химической лаборатории, поскольку не требует использования сложного оборудования и добавления в реакционную смесь дорогостоящих катализаторов или других компонентов. Данный подход также может быть масштабирован для крупномасштабного синтеза ДФФ: до 8 грамм продукта с выходом 45 % при загрузке фруктозы 25 грамм. Определены наиболее подходящие и неподходящие условия при работе с фурановыми производными, что позволяет сократить усилия, временные и экономические затраты на оптимизацию методов работы с фурановыми производными как в лабораторном масштабе для научного сообщества, так и для химической промышленности. Ожидается, что результаты исследования стабильности фурановых производных будут способствовать оптимизации процессов для их крупномасштабного производства, а также синтеза веществ и материалов на их основе.

Создана система практических рекомендаций по выбору условий синтеза и трансформации фурановых производных с учётом их устойчивости и склонности к деградации под действием основания или кислоты. Показана возможность использования электрон-дефицитных заместителей, сопряжённых с фурановым гетероциклом, для повышения устойчивости фурановых производных в кислотных и основных условиях; установлено наличие закономерностей между природой заместителей, свойствами растворителей и степенью стабильности фурановых производных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Предложены оптимизированные и простые способы одностадийного получения 5-(гидроксиметил)фурфурола и 2,5-диформилфурана из фруктозы.
2. Показана более высокая эффективность использования бромид-анионных катализаторов в сравнении с йодид- и хлорид- анионными при синтезе 2,5-диформилфурана.
3. Разработан новый комплексный подход определения стабильности фурановых производных, включающий анализ растворимых и нерастворимых продуктов конверсии, который может быть применен и к другим органическим соединениям.
4. Стабильность фурановых соединений зависит от состава заместителей фурановом ядре и характеристики их донорно-акцепторных свойств.
5. Электрон-дефицитный триазольный гетероцикл оттягивает электронную плотность с электрон-избыточного фуранового цикла, тем самым

увеличивая стабильность.

Личный вклад автора заключается в анализе и систематизации литературных данных, проведении экспериментов, синтезе и очистке обсуждаемых в диссертации соединений. Автор участвовал в обсуждении полученных результатов и написании статей. Также соискатель принимал участие в исследовании растворимых и нерастворимых соединений физико-химическими методами анализа и в интерпретации полученных данных (спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС), сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), инфракрасная спектроскопия (ИК)).

Достоверность результатов и выводов обеспечена использованием современных методов анализа (СЭМ, ЯМР, ГХ-МС и др.) для характеристики растворимых и нерастворимых продуктов и определения подходящих и неподходящих условий. Достоверность результатов и выводов обеспечена апробацией результатов исследований в форме докладов на профильных научных конференциях и публикацией результатов исследования в профильных рецензируемых научных изданиях.

Апробация работы.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, 9 тезисов в сборниках докладов всероссийских и международных научных конференций и получен патент на изобретение. Результаты диссертационного исследования прошли апробацию в форме докладов на всероссийских и международных научных конференциях:

1. Всероссийская школа-конференция «Лучшие катализаторы для органического синтеза» г. Москва, 12 – 14 апреля 2023.
2. Международная научная конференция-школа «Биогибридные системы в химии, биотехнологии и медицине» г. Тула, 22 – 23 апреля 2024.
3. IX Международная молодежная научно-практическая конференция «Горизонты биофармацевтики» г. Курск, 23 мая 2024.
4. XIII Международная конференция и школа молодых учёных «Химия и технология растительных веществ» г. Сыктывкар, 28 мая – 1 июня 2024.
5. X Всероссийский форум молодых исследователей «ХимБиоSeasons» г. Калининград, 10 – 18 апреля 2025.

Структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы, включающего 154 источника. Материал диссертации изложен на 112 страницах машинописного текста, включает 27 рисунков, 29 схем, 20 таблиц и 4 страницы приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез ГМФ и ДФФ из фруктозы при помощи бромид-анионного катализатора

Хотя получение фурановых производных путем дегидратации природных углеводов является классическим и общеизвестным методом (Схема 1), эффективность таких реакций обычно не очень высока. Еще в 1987 году, был описан простой подход некаталитического получения ГМФ путем дегидратации фруктозы в ДМСО при температуре 150 °С с высоким выходом в 92 %. Если бы эффективность ранее применявшихся подходов была действительно высокой, то получение ГМФ вряд ли оставалось бы предметом активных исследований в последующие годы. При многочисленных попытках воспроизведения простых и известных методик выходы продукта не превышали 41 %. В попытке увеличить выход реакции без использования дорогостоящих добавок, таких как драгоценные металлы или ионные жидкости, была снижена температура реакции и исследовано влияние различных стабилизирующих добавок (Таблица 1).

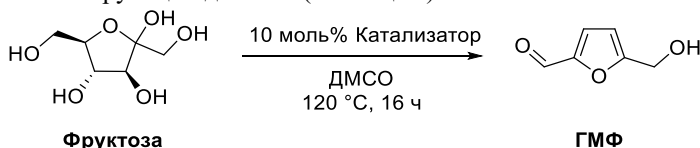


Схема 1. Синтез ГМФ из фруктозы при 120 °С.

Таблица 1. Выходы ГМФ после дегидратации фруктозы при 120 °С в течение 16 ч с 10 моль% различных катализаторов.

№	Катализатор	Выделенный выход ГМФ, %
1	—	67
2	TBPPBr	86
3	NaBr	77
4	Na ₂ S ₂ O ₄	35

Добавление дитионита натрия в реакционную систему приводит к заметному осмолению субстрата при значительном снижении выхода ГМФ по сравнению с дегидратацией фруктозы в отсутствие какой-либо добавки. При этом обе бромидные добавки значительно увеличивают эффективность и выход реакции. Стабилизирующий эффект и увеличение выхода реакции, хотя и в меньшей степени, наблюдалось и в случае использования вместо тетрабутилфосфонийбромид (TBPPBr) более доступного бромид натрия, что позволило достичь выхода ГМФ 77 %. По-видимому, в этом случае существенную роль играет большая растворимость соли фосфония в ДМСО по сравнению с растворимостью натриевой соли.

¹Образование и количество продуктов оценивалось с помощью ГХ-МС. В таблице показано соотношение продуктов, рассчитанное на основе интегральной интенсивности пиков ГХ-МС, и не указан фактический выход продуктов. ²Использовалась модифицированная методика с газоотводом.

После проведения ряда экспериментов определены оптимальные условия синтеза ДФФ: 10 моль% бромида натрия и 16 часов времени реакции – данная методика позволяет получить выход выделенного продукта в 67 %. Стоит отметить, что при проведении реакции в закрытом сосуде объем свободного пространства играет важную роль в образовании побочного продукта – тиометильное производное ГМФ (МТМФ на Схеме 2). Для уменьшения образования побочного продукта необходимо постоянное удаление диметилсульфида из реакционной среды. Данный подход применим для препаративного синтеза ДФФ: при загрузке фруктозы 5 г выход целевого продукта составляет 2 г (58 %); при этом увеличение загрузки до 25 г фруктозы приводит к снижению выхода и получению 8 г ДФФ (45 %). Возможный механизм окисления включает замещение гидроксильной группы при высокой температуре на галогенид с последующей реакцией интермедиата с ДМСО, в результате чего образуется целевая молекула ДФФ и диметилсульфид как неприятно пахнущий побочный продукт (Схема 3).

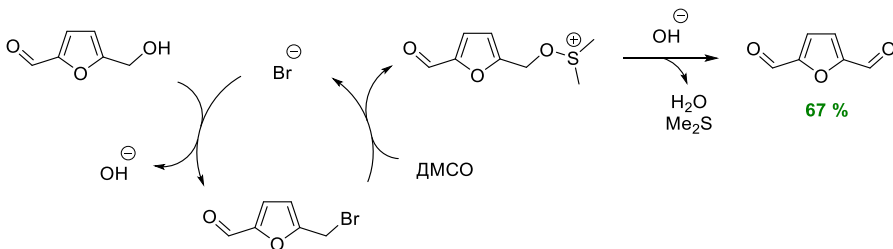


Схема 3. Предложенный механизм окисления ГМФ в ДФФ в присутствии бромида в жестких условиях реакции.

Разработанные подходы позволили эффективно получать ключевые фурановые «соединения-платформы» — ГМФ и ДФФ. Однако высокая эффективность синтеза сама по себе не гарантирует возможность их дальнейшего практического использования.

2. Изучение стабильности фурановых соединений в растворителях

Одним из основных ограничений для широкого применения фурановых производных является их химическая нестабильность в различных реакционных средах. В связи с этим следующим этапом работы стало систематическое исследование влияния растворителей, кислотных и основных

добавок при умеренном нагревании до 80 °С в течение одного часа на стабильность наиболее значимых производных фуранового ряда.

В качестве таких производных использовались ранее полученные ГМФ и ДФФ, а также 2,5-бис(гидроксиметил)фуран (БГМФ), диметилловый эфир фурандикарбоновой кислоты (ДМЭФДКК) и фурфурол. Серная кислота и гидроксид натрия, которые часто используются в органическом синтезе, были выбраны в качестве модельных кислоты и основания и использовались в эквимольных количествах по отношению к фурановым производным. Внешний вид реакционной среды также является важной характеристикой, поскольку зачастую ее потемнение означает осмоление или деградацию фуранового гетероцикла с образованием гуминовых соединений. По этой причине представлен внешний вид реакционной среды после теста стабильности (Рисунок 1).

	ДМЭФДКК			ДФФ			Фурфурол			ГМФ			БГМФ		
	-	H ⁺	OH ⁻	-	H ⁺	OH ⁻	-	H ⁺	OH ⁻	-	H ⁺	OH ⁻	-	H ⁺	OH ⁻
Ацетонитрил															
Изопропанол															
Толуол															
ТГФ															
ДМСО															
ДМФА															
1,2-Дихлорэтан															

Рисунок 1. Внешний вид реакционной среды после теста стабильности.

2.1 Ацетонитрил

Определены основные пути трансформации анализируемых фурановых производных в исследуемых условиях (Рисунок 2).

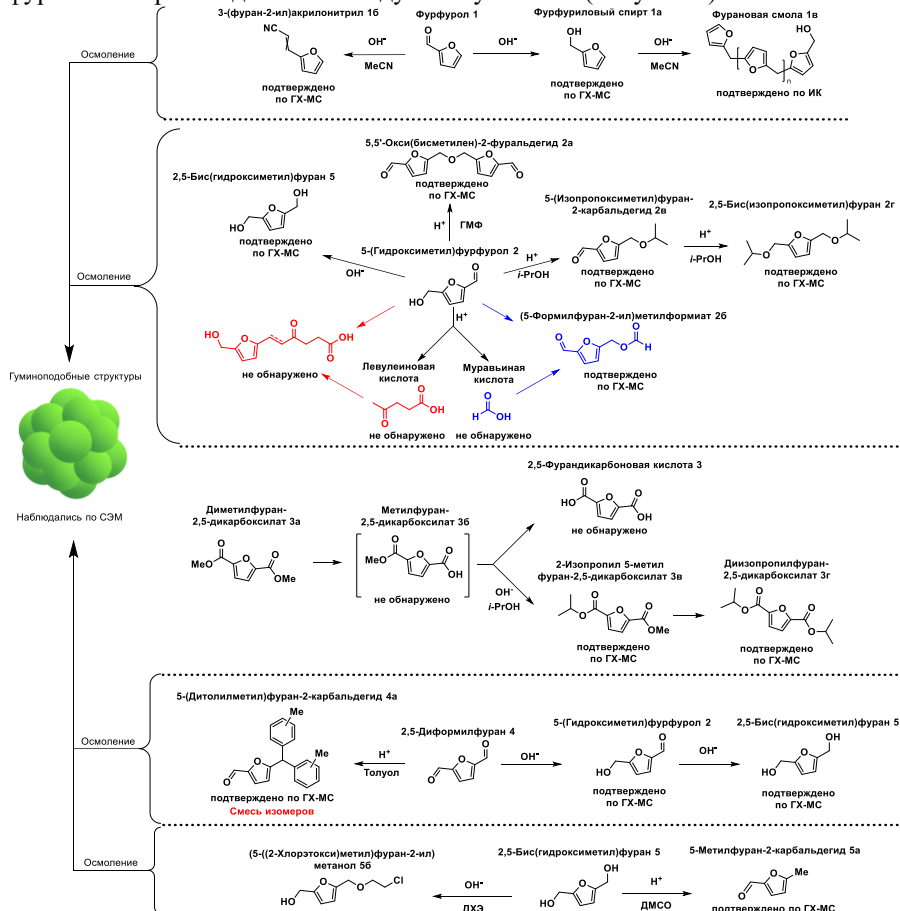


Рисунок 2. Основные пути трансформации фурановых соединений при воздействии кислоты/основания.

Сравнение влияния добавок на фурановые соединения показало, что в ацетонитриле, как серная кислота, так и гидроксид натрия оказывают сильное деградирующее воздействие на все субстраты, за исключением ДМЭФДКК, при этом ДФФ также показал относительно высокую стабильность что, вероятно, можно объяснить большей ароматичностью этих относительно электрон-дефицитных фурановых колец (35 % конверсии с основанием) (Рисунок 3). БГМФ относительно стабилен в ацетонитриле в отсутствие

добавок, однако добавление кислоты или основания вызывает полную деградацию.

Схожие результаты оценки стабильности были получены для фурфурола и ГМФ — менее 20 % обоих веществ деградируют после обработки в ацетонитриле без добавления деградирующей добавки. Воздействие кислоты на фурфурол не приводит к образованию побочных продуктов, обнаруживаемых с помощью ГХ-МС, при конверсии фурана 57 %. Напротив, в щелочной среде наблюдается почти полная трансформация фурфурола с образованием соединения **1a**, а также конденсации с ацетонитрилом, приводящая к образованию смеси изомеров **16**. Наблюдаемый эффект образования фурфурилового спирта, в данных условиях, по всей видимости, является следствием реакции Канниццаро. В основных условиях соединения, имеющие в своем составе карбонильную группу, способны диспропорционировать до соответствующих спиртов и солей карбоновых кислот.

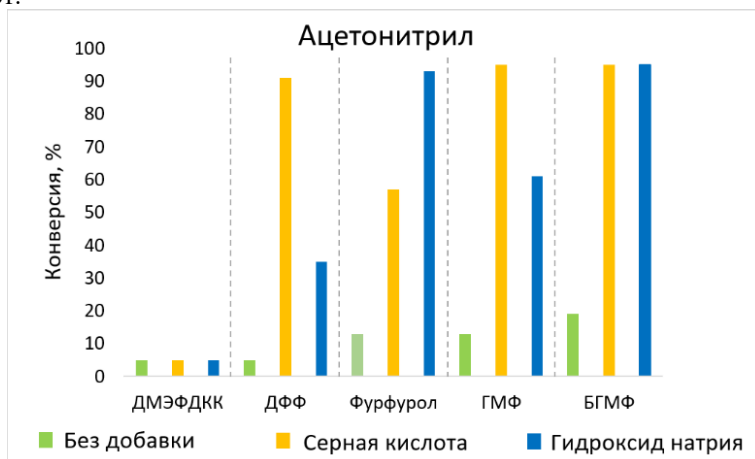


Рисунок 3. Результаты исследований стабильности производных фурана в ацетонитриле в присутствии и отсутствии кислоты или основания.

2.2 Диметилсульфоксид

Схожие результаты стабильности были получены для растворов фурфурола, ГМФ, ДМЭФДКК и ДФФ в ДМСО (Рисунок 4). Несмотря на изменение цвета реакционной смеси и визуальное подтверждение разложения веществ (Рисунок 1), наблюдалась низкая степень конверсии субстратов, при этом исходные фураны были почти единственными компонентами обнаруживаемыми с помощью ГХ-МС и ЯМР. Однако при использовании основания в качестве модельной добавки фурфурол и ГМФ не детектировались в анализируемой пробе после завершения теста на стабильность. В то же время ДФФ легко идентифицируется с помощью ГХ-МС, но сильное снижение интегральной

интенсивности после обработки основанием по сравнению с интенсивностью стандартного образца указывает на значительную деградацию этого фуранового производного. Превращение БГМФ, в отсутствие кислоты или основания, достигло 30 % с образованием 5-метилфурфуrolа (**5a**) в качестве нового фуранового продукта. Добавление модельных добавок приводит к полному превращению БГМФ в кислой среде и на 93 % в присутствии основания, при этом продукт **5a** является единственным детектируемым соединением в обоих случаях.

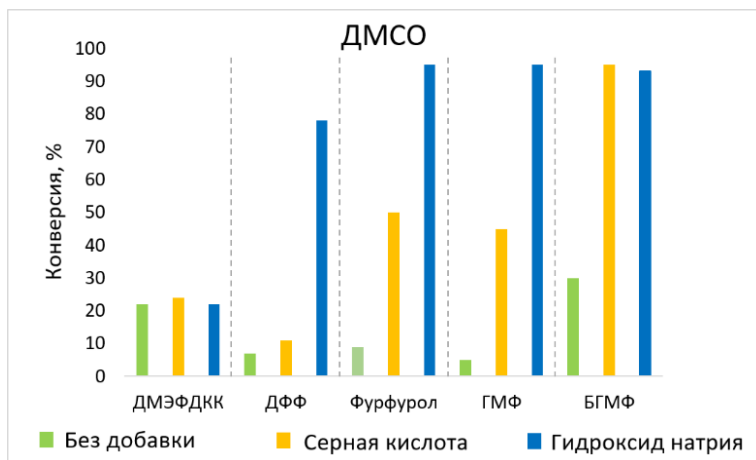


Рисунок 4. Результаты исследований стабильности производных фурана в ДМСО в присутствии и отсутствии кислоты или основания.

2.3 Тетрагидрофуран

Все фурановые соединения продемонстрировали высокую и умеренную стабильность в тетрагидрофуране: конверсия БГМФ, ДМЭФДКК, фурфурола и ДФФ составила менее 25 %, а конверсия ГМФ — 40 % (Рисунок 5). Кроме того, степень деградации ДФФ и фурфурола практически не изменилась после добавления серной кислоты, что указывает на высокий стабилизирующий эффект ТГФ и большой потенциал его использования в качестве растворителя для эффективной модификации этих химических веществ с помощью кислотного катализа. Однако в присутствии гидроксида натрия фурфурол почти полностью трансформируется до соединения **1a**, в результате чего раствор становится бледно-розовым. При нагревании раствора ДФФ в присутствии щелочи наблюдалось 36 %-ное превращение исходного фуранового соединения, но визуально не наблюдалось потемнение реакционного сосуда (Рисунок 1). Кроме того, наблюдается частичное диспропорционирование с образованием небольшого количества ГМФ и соответствующей натриевой соли в реакционной смеси.

При визуальном осмотре образца, полученного при нагревании ГМФ в присутствии серной кислоты, наблюдается значительное потемнение реакционной среды, что согласуется с данными, полученными с помощью ГХ-МС: степень превращения составила 47 % с образованием небольшого количества соединения **2a**. При щелочной обработке раствора ГМФ в ТГФ получается слегка розовый раствор с 62 %-ным преобразованием исходного материала и осаждением твёрдых гуминовых веществ. Как и в других растворителях, ДМЭФДКК демонстрирует умеренную стабильность в тетрагидрофуране со средним коэффициентом конверсии - 30 %. Другие продукты распада ДМЭФДКК, образующиеся в отсутствие разрушающей добавки и в присутствии серной кислоты, нелетучи или нерастворимы в тетрагидрофуране, поэтому их невозможно идентифицировать с помощью ГХ-МС и ЯМР.

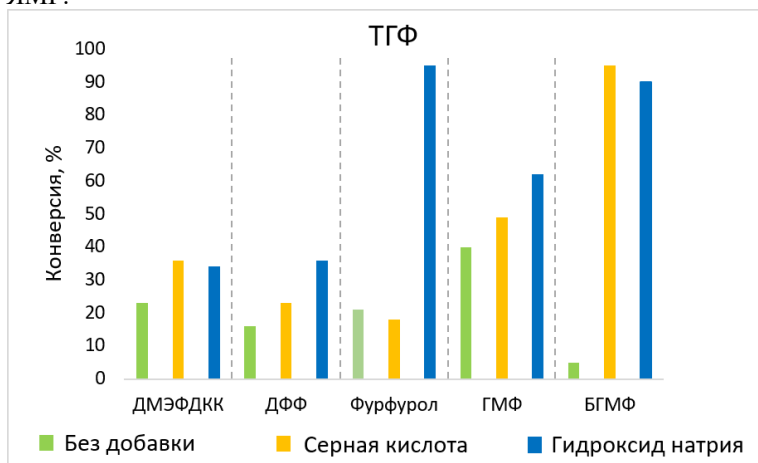


Рисунок 5. Результаты исследований стабильности производных фурана в ТГФ в присутствии и отсутствии кислоты или основания.

2.4 Дихлорэтан

Обработка фуранов в отсутствие каких-либо добавок привела к почти абсолютной стабильности фурфурола в ДХЭ. Внешний вид реакционной среды остался прозрачным, что свидетельствует об отсутствии деградации субстрата. Однако добавление гидроксида натрия к фурфуролу приводит к образованию соединения **1a** и окрашиванию системы в мутно-бежевый цвет, а кислотная добавка окрашивает раствор в тёмно-коричневую цвет, без образования новых продуктов, обнаруживаемых с помощью ГХ-МС.

ДФФ также был относительно стабилен в этом растворителе. Во всех образцах наблюдались визуальные изменения: без каких-либо добавок раствор становился жёлтым, с кислотой — чёрным, а с основанием — кирпично-красным. При добавлении гидроксида натрия наблюдалась высокая

стабильность ДФФ, что демонстрирует потенциальную применимость дихлорэтана для проведения эффективных реакций с ДФФ в сильнощелочных условиях.

За исключением БГМФ, все фурановые производные показали хорошую или умеренную стабильность в растворах ДХЭ в отсутствие добавок. В этих условиях ГМФ разлагается на 14 % без образования новых фурановых соединений. БГМФ подвергся 87 %-ному превращению после обработки в присутствии NaOH, в результате чего образовался продукт **56**. В кислой среде ГМФ почти полностью превращается в соединения **2a** и **26**, тогда как в щелочной среде фуран восстанавливается до БГМФ с 99 %-ной конверсией. ДМЭФДКК относительно стабилен в растворах ДХЭ со степенью конверсии 27 и 18 % в кислых и щелочных условиях соответственно (Рисунок 6). Однако наличие кислотной добавки приводило к интенсивному потемнению реакционной среды без образования каких-либо новых идентифицируемых соединений по данным ГХ-МС и ЯМР-анализа.

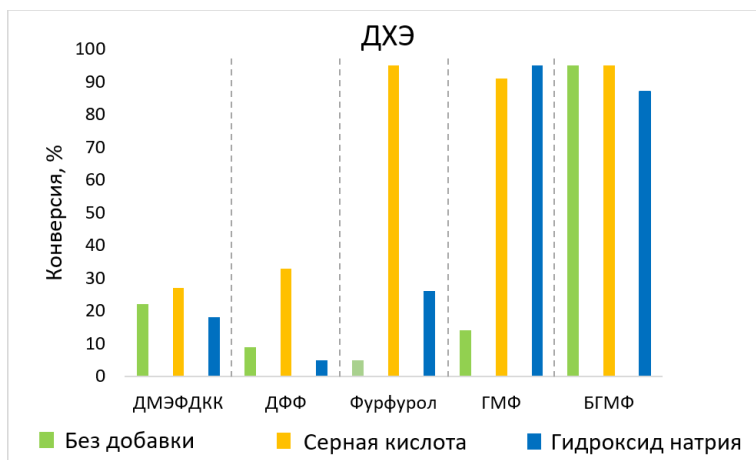


Рисунок 6. Результаты исследований стабильности производных фурана в дихлорэтано в присутствии и отсутствии кислоты или основания.

2.5 *N,N*-диметилформамид

Для всех исследованных фуранов, за исключением БГМФ в кислой среде и ГМФ в щелочной среде, в растворе ДМФА подтверждена высокая стабильность. Даже ГМФ в кислой среде оставался стабилен, не разлагается и не образует каких-либо заметных продуктов распада. Обработка БГМФ также не привела к образованию растворимых побочных продуктов ни в одном из случаев, при этом наблюдалось низкое превращение исходного фурана в отсутствие добавок и после добавления основания. Однако обработка раствора в кислой среде привела к почти полному разложению исходного субстрата

(Рисунок 7). Щелочная добавка практически не повлияла на раствор фурфурола в ДМФА. Однако, как и в других растворителях, произошло незначительное диспропорционирование фурфурола до идентифицируемого соединения **1a** и неидентифицированной натриевой соли пироглизиновой кислоты.

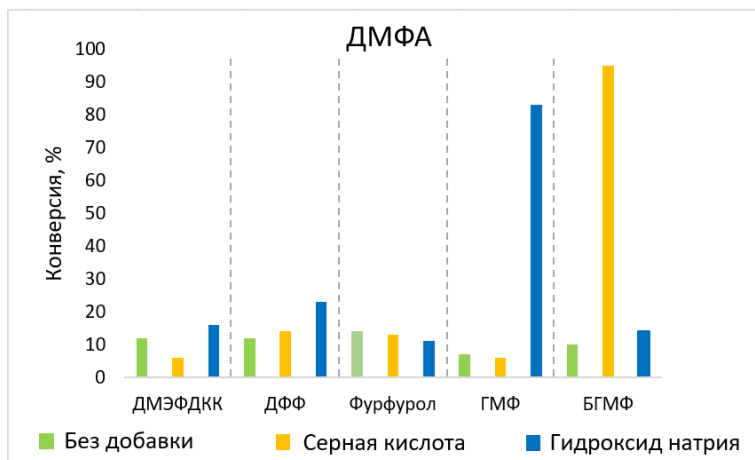


Рисунок 7. Результаты исследований стабильности производных фурана в ДМФА в присутствии и отсутствии кислоты или основания.

2.6 Толуол

После теста стабильности фурановых производных в толуоле было установлено, что фурфурол обладает относительно низкой стабильностью как в кислотной, так и в щелочной средах (Рисунок 8). Конверсия в отсутствие разрушающей добавки также составляет около 50 %. Добавление гидроксида натрия к раствору фурфурола приводит к образованию идентифицированного соединения **1a** и осадка персикового цвета. В экспериментах без добавок и с растворами гидроксида натрия для ДФФ в толуоле наблюдалась низкая степень конверсии. Добавление кислоты в раствор ДФФ приводит к образованию смеси изомеров 5-(дитолилметил)фуран-2-карбальдегидов (**4a**) и окрашиванию реакционной среды в тёмно-коричневый цвет. Идентифицируемые соединения наблюдались только в эксперименте с добавлением серной кислоты. В этом случае в результате этерификации ГМФ и муравьиной кислоты образовалось соединение **2b**, однако продукты реакций ГМФ и леволиновой кислоты обнаружены не были.

ДМЭФДКК относительно стабилен в этом растворителе, но добавление серной кислоты немного повысило конверсию без образования новых детектируемых продуктов. Напротив, толуол не обеспечивал достаточного стабилизационного эффекта на БГМФ, и после теста

стабильности не было обнаружено низкомолекулярных продуктов, содержащих фурановое ядро, независимо от использованной добавки, при этом наблюдалось значительное визуальное потемнение и высокая конверсия.

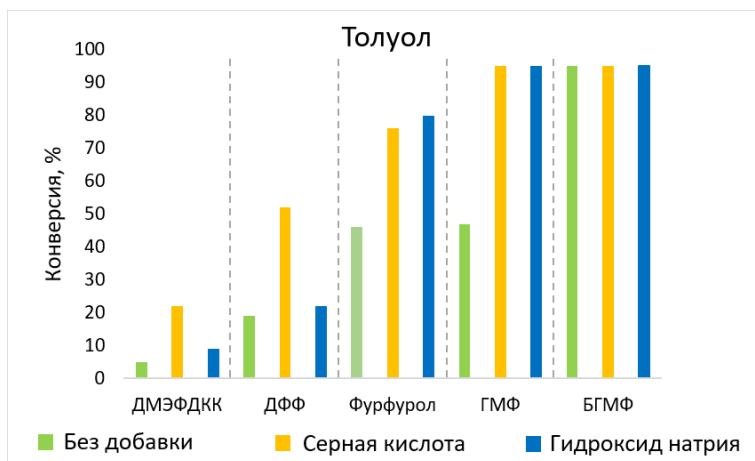


Рисунок 8. Результаты исследований стабильности производных фурана в толуоле в присутствии и отсутствии кислоты или основания.

2.7 Изопропанол

В щелочной среде происходит замещение метильного фрагмента ДМЭФДКК изопропильным, что приводит к образованию моно- и бис-изопропиловых эфиров **3в** и **3г**. Согласно данным ГХ-МС, ГМФ в присутствии кислоты практически полностью превращается в ряд новых продуктов, в том числе в 5,5'-окси(бисметил)-2-фуральдегид (**2а**), 5-(изопропоксиметил)фуран-2-карбальдегид (**2в**) и 2,5-бис(изопропоксиметил)фуран (**2г**). В свою очередь, присутствие основания приводит к полному диспропорционированию ГМФ до БГМФ и натриевой соли (5-гидроксиметил)фуран-2-карбоновой кислоты.

Использование изопропанола в реакциях с ДФФ практически не приводило к образованию гуминовых веществ в серной кислоте или без добавок, но в отсутствие добавок образовывалась неидентифицированная примесь с конверсией исходного фурана примерно на 10 % (Рисунок 9). В щелочной среде для ДФФ наблюдается реакция Канниццаро, в результате чего идентифицируется небольшое количество ГМФ и БГМФ. При добавлении в систему серной кислоты фурфурол незначительно разлагается, а при добавлении NaOH - разлагается почти полностью, при этом в последнем случае образуется незначительное количество фурфурилового спирта. Растворы БГМФ в изопропанолe показали высокую конверсию во всех тестах с полной деградацией в кислой среде.

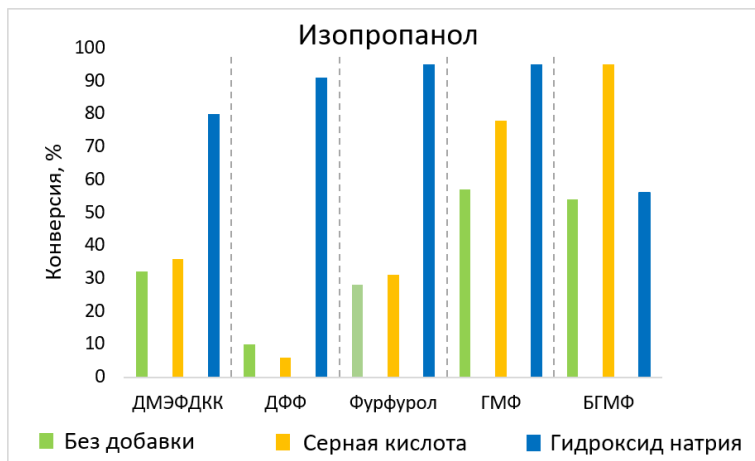


Рисунок 9. Результаты исследований стабильности производных фурана в изопропанол в присутствии и отсутствии кислоты или основания.

2.8 Вода

Изучена стабильность ГМФ и БГМФ в водных растворах с различными значениями pH в диапазоне от 0 до 14 (Рисунок 10А). Поскольку другие производные фурана практически не растворяются в воде, их стабильность невозможно изучить с помощью количественных методов. ГМФ показал относительно низкую степень конверсии в диапазоне pH от 2 до 12, но полностью разрушался в сильнощелочной среде, что указывает на значительно более сильное негативное влияние щелочи на стабильность ГМФ в воде. Повидимому, наличие электроноакцепторной карбонильной группы уменьшает избыток электронов в фурановом кольце и его склонность к раскрытию под действием кислот. Однако при высоких значениях pH карбонильная группа может диспропорционировать в ходе реакции Канниццаро.

После завершения теста стабильности в реакционных смесях методом ГХ-МС не было обнаружено никаких новых продуктов, за исключением следов БГМФ в сильнощелочном растворе ГМФ.

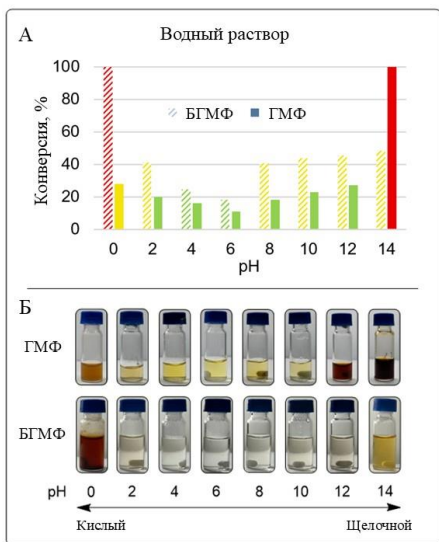


Рисунок 10. Водные растворы ГМФ и БГМФ при различных значениях рН после испытания на стабильность: (А) Конверсия веществ (Зеленый цвет соответствует низкой конверсии, желтый цвет – средней конверсии, красный – высокой конверсии); (Б) Визуальное окрашивание реакционных смесей.

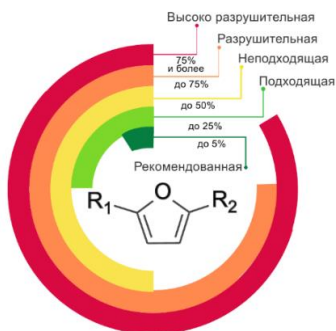
На рисунке 10Б показана визуальная окраска реакционной среды после теста стабильности при различных значениях рН. Примечательно, что визуальное потемнение реакционной среды наблюдалось в основном при низких (рН = 0) и высоких значениях рН (рН = 12, 14), в то время как в диапазоне от 2 до 8 цвет раствора не менялся. Несмотря на то, что вода может использоваться в качестве растворителя только в ограниченном диапазоне органических реакций, в случае водорастворимых фуранов она может быть подходящим растворителем как при проведении синтеза в кислых условиях (для ГМФ), так и в щелочных условиях (для БГМФ).

2.9 Профили влияния растворителя на стабильность фурановых соединений

Полученные результаты показали, что устойчивость фурановых производных определяется не только природой заместителей в молекуле, но и свойствами используемого растворителя, а также характером кислотно-основного воздействия. Для обобщения большого массива экспериментальных данных и формирования практических рекомендаций по выбору условий проведения реакций был выполнен сравнительный анализ всех исследованных систем.

С этой целью разработана диаграмма типов реакционных систем при работе с фурановыми производными в основных и кислотных условиях на которой показаны диапазоны приемлемой деградации фурановых производных (Рисунок 11).

Рисунок 11. Типы реакционных систем при работе с фурановыми производными.



Стабильность фурановых соединений в реакционной среде варьируется в зависимости от состава их функциональных групп и физико-химических свойств. Результаты исследования представлены на рисунке 12, где цветом обозначено соответствие условий реакции одному из ранее описанных типов.

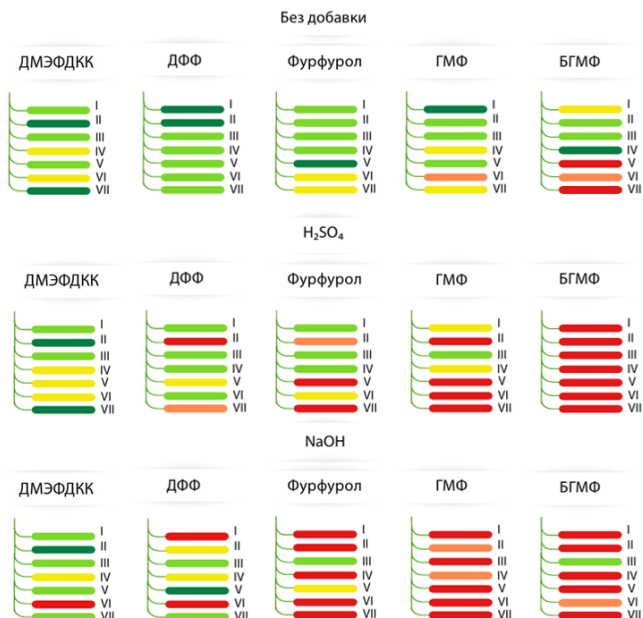


Рисунок 12. Профили стабильности фурановых производных в зависимости от используемого растворителя в присутствии и в отсутствии кислоты или основания: I – ДМСО; II – MeCN; III – ДМФА; IV – ТГФ; V – ДХЭ; VI – изо-PrOH; VII – Тoluол.

Можно заметить, что больше зеленых участков, а значит большая стабильность у веществ, имеющих во 2 и 5 положении фуранового ядра более электроотрицательные заместители. В таком случае стабильность понижается ряду ДМЭФДКК > ДФФ > фурфурол > ГМФ > БГМФ (Рисунок 13). Составленная база стабильности фурановых производных является удобным инструментом для выбора растворителя при проведении реакций с фурановыми производными.



Рисунок 13. Профили стабильности фурановых производных. Площадь сектора на круге соответствует доле типа реакционной системы среди всех экспериментов, проведенных с фурановым производным.

На диаграммах, представленных на рисунке 14 указаны доли различных типов реакционных систем, среди всех экспериментов, проведенных с использованием конкретного растворителя в рамках исследования. Результаты показали более слабое стабилизирующее воздействие неполярных и хлорорганических растворителей на все исследованные фурановые производные, в то время как ДМФА, ТГФ и ДМСО оказались наиболее эффективными растворителями для изучаемых соединений. Примечательно, что использование высококипящих растворителей (ДМСО, ДМФА и толуол) в кислых средах приводило к менее разрушительному воздействию на фурановые соединения, чем использование низкокипящих растворителей.

Проведённое исследование позволило установить ряд закономерностей, определяющих устойчивость фурановых производных в различных реакционных средах. Было показано, что повышение электроноакцепторного характера заместителей, сопряжённых с фурановым кольцом, способствует снижению его электрон-избыточности и, как следствие, увеличению химической стабильности соединений. Полученные результаты не только позволяют выбирать оптимальные условия проведения реакций с участием фурановых производных, но и указывают на возможность целенаправленного повышения устойчивости фуранового гетероцикла путём структурной модификации молекулы.

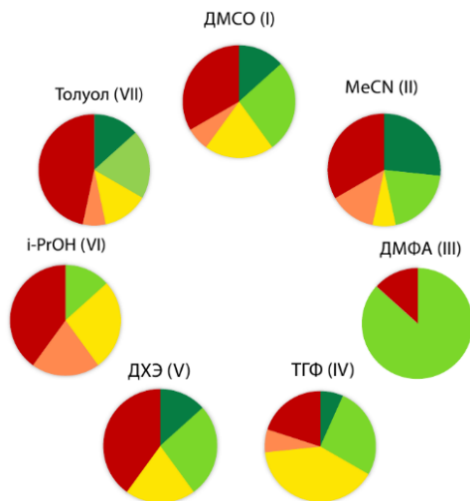


Рисунок 14. Профили стабильности фурановых производных, сгруппированные по растворителям. Площадь сектора на круге соответствует доле типа реакционной системы среди всех экспериментов, проведенных с растворителем.

В связи с этим следующим этапом работы стала проверка гипотезы о возможности направленной стабилизации фуранового ядра посредством введения электрон-дефицитного фрагмента, способного перераспределять электронную плотность в молекуле.

3. Направленная стабилизация электрон-избыточного фуранового ядра

Как уже отмечено, увеличение электроотрицательности заместителей во втором и пятом положении фуранового ядра увеличивает стабильность молекулы. Было выдвинуто предположение, что вследствие электроноакцепторной природы триазольного кольца и наличие в нем двух атомов азота пиридинового типа возможна делокализация электронной плотности между электроноизбыточным фурановым кольцом и триазольным фрагментом, что может привести к повышению ароматичности и термодинамической стабильности молекулы. Поэтому данный подход представляет интерес в качестве потенциального способа стабилизации фурановых производных. Такой триазольный фрагмент может быть легко получен в результате клик-реакции медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC).

Для проведения сравнения стабильности фурановых производных был выбран метиловый эфир пирометилсалициловой кислоты (МЭПК) и его триазол-замещенное производное (Т-МЭПК). Первой стадией для синтеза Т-МЭПК стало метилирование 5-бромпиросалициловой кислоты избытком метилиодида в ДМФА при комнатной температуре, затем использование карбоната цезия в качестве основания привело к образованию метилового эфира бромпиросалициловой кислоты в виде бледно-желтых кристаллов с высоким

выходом в 95 %. Далее полученный продукт был введен в каталитическую реакцию Соногаширы с триметилсилилацетиленом. Катализатор был получен *in situ* путем смешивания хлорида палладия и трифенилфосфина и перемешивания в течение пяти минут в реакционной среде. Реакция проводилась в тетрагидрофуране с использованием триэтиламина как основания и иодида меди(I) как сокатализатора. После хроматографии метиловый эфир 5-(ТМС-этинил)пироксизовой кислоты был получен в виде жёлтых кристаллов с выходом в 81 %.

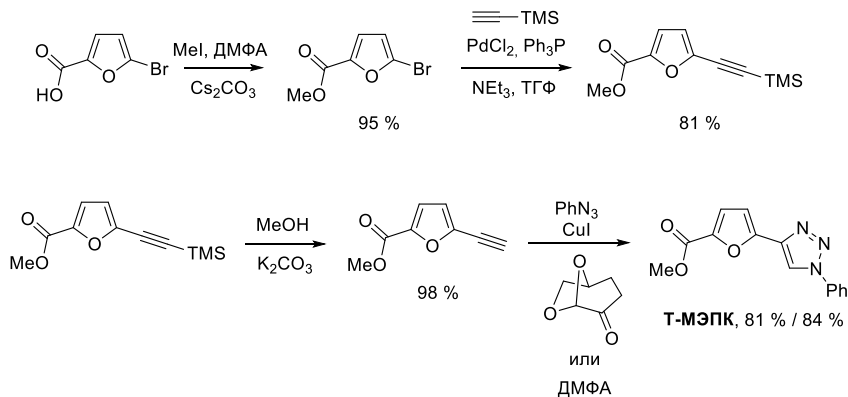


Схема 4. Синтез триазол-замещенного фурана.

Снятие триметилсилильной защитной группы было проведено путём перемешивания ТМС-МЭПК с измельченным карбонатом калия в качестве основания в метаноле с последующей обработкой суспензии в ультразвуковой ванне по модифицированной методике, что привело к образованию желаемого этинил метилового эфира пироксизовой кислоты с выходом в 98 %. Затем полученный продукт вовлекался в реакцию СуААС с фенилазидом для получения триазольного гетероцикла. В качестве растворителя выбран ДМФА, в котором образовался продукт с выходом 84 %, однако также в качестве растворителя опробован дигидролевоглюкозенон, известный под торговым названием «Сугепе», в котором наблюдается выход продукта в 81 %. После экстракции, промывки раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) от парамагнитных примесей меди(II) и хроматографии продукт реакции Т-МЭПК был получен в виде светло-коричневого порошка с выходом в 81 % (Схема 4). Затем фуран-триазольное производное (Т-МЭПК) подвергалось тесту стабильности, который уже описывался ранее в пункте 2.

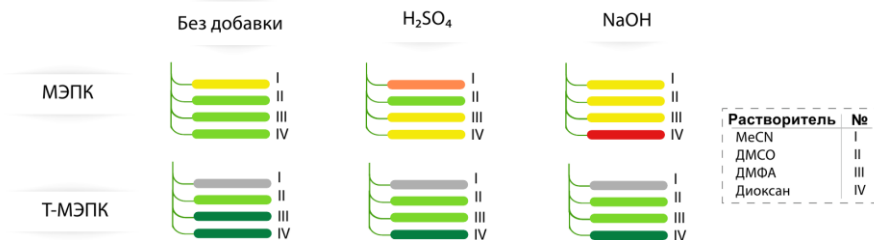


Рисунок 15. Результаты исследований стабильности МЭПК и Т-МЭПК в различных растворителях в присутствии и в отсутствие кислоты и основания

Анализ образцов, полученных из метилового эфира пироксалиновой кислоты и исследуемого фуран-триазольного производного показал значительно возросшую стабильность последнего (Рисунок 15). Без добавления разрушающих добавок наименьшая стабильность МЭПК наблюдалась при использовании ацетонитрила в качестве растворителя. При этом воздействие серной кислоты на МЭПК приводило к сильному осмолению субстрата и потемнению реакционной среды. Определение степени конверсии раствора Т-МЭПК в ацетонитриле затруднено вследствие низкой растворимости этого соединения, однако, в отличие от МЭПК, не наблюдалось сильного визуального осмоления реакционной смеси, что может свидетельствовать о стабилизационном действии триазольного кольца. Заметные различия в стабильности исследованных фурановых производных были отмечены для растворов в диоксане. В то время, как Т-МЭПК демонстрировал абсолютную стабильность во всех исследованных условиях с конверсией ниже 2 %, МЭПК подвергался заметной трансформации в присутствии добавок. Практически полное преобразование (80 % конверсии) с образованием осадка желтого цвета наблюдалась для раствора МЭПК в диоксане под действием гидроксида натрия, что превышает степень конверсии Т-МЭПК в аналогичных условиях на 79 %. Дополнительный эксперимент по предварительному аргонированию или заполнению сосуда кислородом не показал различий в стабильности анализируемых веществ. Таким образом, было показано значительное стабилизирующее влияние триазола на фурановое ядро, позволяющее снизить степень его конверсии.

ВЫВОДЫ

1. На основании литературных данных предложены оптимизированные подходы к каталитическому получению ГМФ и ДФФ из фруктозы с использованием ДМСО и бромидного катализатора, с выходами продуктов до 86 % и 67 %, соответственно. Изучено влияние иных добавок на процесс образования ДФФ. Показано, что оптимизированная методика, превосходит методики, основанные на использовании дорогостоящих катализаторов.

2. Предложена универсальная комплексная методика определения стабильности фурановых соединений, при помощи которой определены основные пути трансформации фурановых производных в анализируемых условиях и составлена библиотека экспериментальных результатов, включающая набор из ГХ-МС, ^1H и ^{13}C ЯМР - спектров каждой анализируемой пробы, а также ИК и СЭМ исследования твердого остатка в случае его образования.

3. Показано, что среди исследованных фурановых производных ДМЭФДКК и ДФФ продемонстрировали самую высокую стабильность, тогда как ГМФ и БГМФ оказались наиболее восприимчивыми во всех испытанных условиях. Подтверждено, что стабильность фурановых соединений повышается с увеличением электроотрицательности заместительных групп во втором и пятом положении фуранового цикла.

4. Полярные апротонные растворители, такие как ДМФА, ТГФ и ДМСО можно считать наиболее эффективными растворителями для химической трансформации исследуемых соединений. В то время как неполярные и хлорорганические растворители подходят в меньшей степени, поскольку оказывают крайне слабое стабилизирующее действие.

5. Установлено, что введение электронно-дефицитного триазольного фрагмента, сопряженного с фурановым гетероциклом, способствует снижению электронной избыточности фуранового кольца и повышению устойчивости в кислотных и основных средах.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. **Kolykhalov, D. A.**, Golysheva, A. N., Erokhin, K. S., Karlinskii, B. Y., & Ananikov, V. P. The Stability Challenge of Furanic Platform Chemicals in Acidic and Basic Conditions //ChemSusChem. – 2025. – Т. 18. – №. 2. – С. e202401849. (Q1, IF = 5,9)
2. **Kolykhalov D. A.**, Golysheva A. N., Karlinskii B. Y. Efficient tunable approach for 5-(hydroxymethyl) furfural and 2, 5-diformylfuran production from fructose in DMSO with bromide catalysis //Catalysis Communications. – 2024. – Т. 186. – С. 106831. (Q2, IF = 5,5)
3. Golysheva A. N., **Kolykhalov D. A.**, Karlinskii B. Y. Search for the Sustainable Optimum: Review of 5-(Hydroxymethyl) furfural Stability Under

Various Reaction Conditions //Korean Journal of Chemical Engineering. – 2025. – Т. 42. – №. 3. – С. 483-504. (Q2, IF = 3,4)

4. **Колыхалов Д.А.**, Голышева А.Н., Карлинский Б.Я. Стабилизирующее влияние электрон-дефицитного триазольного фрагмента на фурановый гетероцикл в возобновляемых соединениях-платформах // Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах. - 2024. - Т. 517. - №1. - С. 13-23. (Q4, IF переводной версии = 0,6)
5. **Колыхалов Д. А.**, Голышева А. Н., Карлинский Б. Я. Патент на изобретение RU 2 840 045 С1. Российская Федерация, МПК C07D307/46. Номер заявки 2024119021 Способ получения 2,5-диформилфурана из фруктозы. Дата подачи заявки: 05.07.2024; опубликовано: 15.05.2025. Заявитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет» (ТулГУ) (RU).

Исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ по теме «Направленная модификация и исследование стабильности производных фуранов - ценных продуктов конверсии возобновляемой растительной биомассы» (FEWG-2022-0001) и «Исследование продуктов конверсии растительной биомассы как основы для получения возобновляемых полимерных материалов фуранового ряда, биологически активных веществ и экологически нейтральных катализаторов» (FEWG-2026-0003), а также гранта Российского научного фонда № 22-73-00074 «Каталитическая функционализация и исследование стабильности 2,5-дизамещённых фуранов - ценных продуктов конверсии возобновляемой растительной биомассы».

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность научному руководителю, к.х.н. Б. Я. Карлинскому за научное руководство и помощь в работе над диссертацией. Автор выражает признательность академику В. П. Ананикову за всестороннюю помощь в исследованиях и в работе над публикациями. Автор сердечно признателен к.х.н., доц. Каманиной О.А. за помощь, кураторство и поддержку в течение долгих 10 лет обучения в ТулГУ. Автор искренне благодарит аспирантов Голышеву А.Н. и Гурова Д.С. за сотрудничество и помощь в выполнении экспериментальной работы и подготовке публикаций. Автор признателен Николаевой И.В. за позитивное мышление и хорошее настроение при подготовке диссертационной работы. Автор благодарит своего брата Колыхалова А.А. за поддержку. Автор выражает сердечную благодарность будущей жене - Ланцовой Елизавете Александровне за неоценимую моральную поддержку на протяжении всей учебы, помощь в науке и работе.