

ФИО соискателя Карлинский Богдан Янович

Название диссертации ***Pd- и Si-катализируемая функционализация 2,5-дизамещенных фуранов – ценных продуктов конверсии возобновляемой растительной биомассы***

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/>

11 октября 2021 года

Дата приема к защите

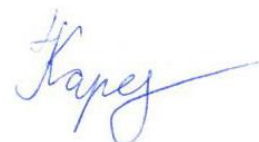
13 октября 2021 года

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

14 октября 2021 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



КАРЛИНСКИЙ БОГДАН ЯНОВИЧ

**Pd- и Cu-катализируемая функционализация 2,5-дизамещенных фуранов –
ценных продуктов конверсии возобновляемой растительной биомассы**

1.4.3 – Органическая химия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Москва – 2021

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ	доктор химических наук, академик РАН Анаников Валентин Павлович заведующий лабораторией металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ИОХ РАН
ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ	доктор химических наук, профессор Васильев Александр Викторович директор Института химической переработки биомассы дерева и техносферной безопасности Санкт-Петербургского государственного лесотехнического университета им. С. М. Кирова (г. Санкт-Петербург) доктор химических наук, доцент Аксенов Николай Александрович заведующий кафедрой органической и аналитической химии Северо-Кавказского федерального университета (г. Ставрополь)
ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени «Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева Российской академии наук» (ИНХС РАН, г. Москва)

Защита состоится «22» декабря 2021 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета 24.1.092.01
в ИОХ РАН по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте института:
<http://zioc.ru/>

Автореферат разослан « » октября 2021 года.

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

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.1.092.01 ИОХ РАН

д.х.н. Газиева Г. А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Ведущими концептуальными направлениями развития фундаментальной и прикладной науки сегодня являются «зелёная химия» и «устойчивое развитие» («green chemistry and sustainable development»), в рамках которых исследователи изучают и создают новые возможности для поступательного развития человечества в условиях сокращения запасов природных ресурсов и постоянного ухудшения экологической обстановки в мире. Ключевым вопросом в этой связи является исследование перспективных химических соединений, способных заменить продукты нефтепереработки в качестве базового сырья для энергетики и химической промышленности будущего. На сегодняшний день наиболее вероятными кандидатами на эту роль представляются вещества, получаемые в ходе химической конверсии возобновляемой растительной биомассы – так называемые «соединения-платформы» («platform chemicals»), особенный интерес среди которых привлекают легко получаемые из природных углеводов фурановые производные: 5-(гидроксиметил)фурфурол (ГМФ) и 2,5-фурандикарбоновая кислота (ФДКК).

Однако помимо использования возобновляемых источников сырья, для соответствия принципам «зеленой химии» также необходимо разрабатывать и применять для синтеза желаемых веществ и материалов более совершенные химические подходы. Образование химической связи углерод-углерод является фундаментальной трансформацией в органическом синтезе, позволяющей создавать новые вещества. В классических реакциях органической химии С–С связь образуется в ходе взаимодействия между нуклеофильной и электрофильной частицами, что требует некоторой предварительной функционализации углеводородов, изначально являющихся относительно электрононейтральными молекулами. Эти дополнительные шаги не укладываются в концепцию «зеленой химии», которая предписывает исследователям достигать желаемых результатов с использованием минимального количества реагентов и стадий синтеза. Более приемлемым методом является использование углеводородов в качестве нуклеофилов напрямую, без их предварительной подготовки – например, через модификацию имеющихся С–Н связей. При проведении таких процессов, однако, требуются дополнительные усилия для достижения селективности и эффективности

превращения – C–H связи весьма инертны, при этом крайне распространены в органических молекулах. Подобные трансформации принято называть «C–H функционализацией», а образование промежуточной активной частицы при взаимодействии катализатора и исходного углеводорода – «C–H активацией», то есть активацией инертной связи углерод-водород. Разработка более эффективных методик для осуществления подобных превращений откроет новые возможности для создания передовых синтетических методов, в том числе пригодных для пост-модификации сложных органических молекул.

Другим сравнительно новым и бурно развивающимся направлением зелёной химии, также позволяющим сократить образование побочных продуктов, является клик-химия, концепция которой была сформулирована менее двадцати лет назад. Следуя данной идеологии, химики должны стремиться к созданию эффективных и быстрых реакций, протекающих подобно энзиматическим процессам в живых организмах. Клик-реакции должны позволять селективно создавать новые фрагменты из имеющихся функциональных групп, объединяя молекулы в более комплексные структуры вне зависимости от сложности исходных соединений. Одним из наиболее известных примеров данного класса превращений является реакция медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) – каталитическая модификация классической реакции Хьюсгена, позволяющая селективно получать различные 1,4-замещённые 1,2,3-триазолы из огромного разнообразия взаимодействующих азидов и алкинов. Данный подход сегодня широко используется в синтетической и медицинской химии, разработке фармацевтических препаратов, производстве полимеров, в модификации белков, нуклеиновых кислот, углеводов, пептидов и прочих биомолекул.

Разработка современных и эффективных каталитических подходов для химической модификации возобновляемых субстратов является интересным и крайне востребованным направлением исследований в контексте постоянного сокращения мировых запасов невозобновляемых ресурсов (уголь, нефть, природный газ). Однако несмотря на важность веществ, получаемых путём конверсии растительной биомассы, каталитическая C–H функционализация инертного фуранового кольца «соединений-платформ» в настоящий момент является достаточно малоизученной темой, равно как и применение современных атом-экономичных методов клик-химии для модификации возобновляемых гетероциклов

и синтеза «зелёных» материалов на их основе. Актуальность данного диссертационного исследования обусловлена необходимостью в устранении имеющегося методологического пробела.

Цель работы. Создание удобных и практичных методик для каталитической C-H функционализации возобновляемых субстратов фуранового ряда (5-гидроксиметилфурфурол и его производные) без использования направляющих групп. Изучение механизмов протекающих реакций и исследование динамики каталитических систем посредством экспериментальных физико-химических методов. Синтез новых азид- и алкинил-содержащих производных 5-гидроксиметилфурфуrolа, исследование их реакционной способности в CuAAC-реакциях. Синтез амбивалентного метилазид- и этинил-замещённого фурана и изучение полимеров на его основе, получаемых посредством клик поликонденсации в различных каталитических системах.

Научная новизна работы. Впервые показана возможность введения ароматического фрагмента в инертное кольцо 2,5-дизамещенных фуранов напрямую, без использования направляющих или защитных групп. Синтезировано и охарактеризовано 14 ранее не описанных арилированных производных 2,5-диформилфурана. Предложен и подтвержден квантовохимическими расчетами неклассический механизм протекания реакции Хека с енолизацией карбонильного фрагмента. Синтезирован ряд из 17 новых бициклических производных 5-(гидроксиметил)фурфуrolа, содержащих триазольный фрагмент. Впервые получен 2,5-дизамещенный фуран, содержащий в себе одновременно этинильную и азидную функциональные группы, а также синтезированы полимеры на его основе.

Практическая значимость работы. В ходе работы были изучены и обобщены существующие подходы к каталитической C-H функционализации фуранового ядра. Разработана методика, которая позволяет с использованием доступных реагентов и катализаторов получать в одну стадию широкий ряд арилированных производных 2,5-диформилфурана. Также показана возможность эффективного восстановления/окисления карбонильных групп в полученных продуктах, что открывает широкие возможности для дальнейшего применения соответствующих спиртов и сложных эфиров в синтезе новых перспективных материалов – арилированных аналогов существующих фурановых полиэфиров. Методом азид-

алкинового циклоприсоединения получен ряд триазол-содержащих фурфуролов, потенциально обладающих биологической активностью благодаря наличию двух фармакофорных гетероциклических фрагментов. Также синтезированы и изучены методами электронной микроскопии и дифференциальной калориметрии полимеры различной морфологии, полученные поликонденсацией 2-азидометил-5-этинилфурана в различных каталитических системах.

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, постановке механистических гипотез и написании статей. Также соискатель принимал участие в исследовании веществ физико-химическими методами анализа и в интерпретации полученных данных (ЯМР- и ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, электронная микроскопия, ДСК-анализ).

Структура диссертации. Представленная работа состоит из списка сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, благодарностей, списка литературы и приложения. Материал диссертации изложен на 144 страницах машинописного текста, включает в себя 12 рисунков, 50 схем, 2 таблицы и 6 страниц приложения. Библиографический список включает в себя 255 наименований.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на российских и международных конференциях и конгрессах:

«CHEMTRENDS. Organic & Hybrid Functional Materials and Additive Technologies» (Москва, Россия, 2018, постерный доклад); «WSOC. Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Красновидово, Россия, 2019, устный доклад); «Markovnikov Congress on Organic Chemistry» (Москва-Казань, Россия, 2019, постерный доклад); «ИНЭОС Open Cup» (Москва, Россия, 2021, устный доклад); «European Symposium on Organic Chemistry» (Интернет, 2021, постерный доклад).

Публикации. По материалам диссертационного исследования было опубликовано 3 статьи в рецензируемых международных журналах, входящих в перечень ВАК, и 5 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Благодарности. Автор выражает благодарность научному руководителю, академику РАН Валентину Павловичу Ананикову за поддержку в научной работе и мотивацию к преодолению возникающих трудностей; к.х.н. Галкину К. И., к.х.н. Костюковичу А. Ю., к.х.н. Ромашову Л. В., к.х.н. Кучерову Ф. А., инж.-иссл. Фахрутдинову А. Н., к.х.н. Миняеву М. Е. за помощь в диссертационном исследовании; к.х.н. Якухнову С. А., к.х.н. Галушко А. С., к.х.н. Пенцаку Е. О., к.х.н. Прима Д. О., к.х.н. Ерёмину Д. Б. за плодотворные дискуссии и ценные советы; асп. Денисовой Е. А., асп. Сахаровой Л. Т., асп. Патиль Е. Д. за совместное преодоление аспирантских трудностей;

к.х.н. Чуйковой Т. В., д.х.н. Альтшулеру Г. Н. за первый опыт научной работы; своим учителям: Волковой Л. В., Тивановой Л. Г., к.х.н. Ткаченко Т. Б.; а также всему коллективу лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов (№ 30) ИОХ РАН за дружелюбную атмосферу, тёплое общение и активное участие в научной работе.

Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-33-90162) и Российского научного фонда (грант 17-13-01176).

Основное содержание работы

1. С–Н функционализация возобновляемых фурановых платформ без использования направляющих групп

Поскольку ранее были описаны лишь примеры модификации С6-фурановых «соединений-платформ» с использованием дополнительно вводимых в молекулу направляющих групп (фрагментов молекулы, способных координировать на себя атом или ион металла-катализатора), разработка новых подходов для ненаправленной С–Н функционализации представляет значительный интерес в качестве метода усложнения фуранового углеродного скелета. В качестве отправной точки была выбрана литературная методика, позволяющая в жёстких условиях функционализировать 2,3,5-тризамещенные фураны, содержащие карбонильную группу и карбоксилатные фрагменты. Однако попытки провести в данных основных условиях арилирование нескольких модельных

2,5-дизамещённых фуранов **1-3**, не содержащих реакционноспособных гидроксильных или карбоксильных групп, оказались безуспешными (Схема 1). Ни в одной из трёх проведенных реакций не были обнаружены продукты фенилирования фуранового ядра.

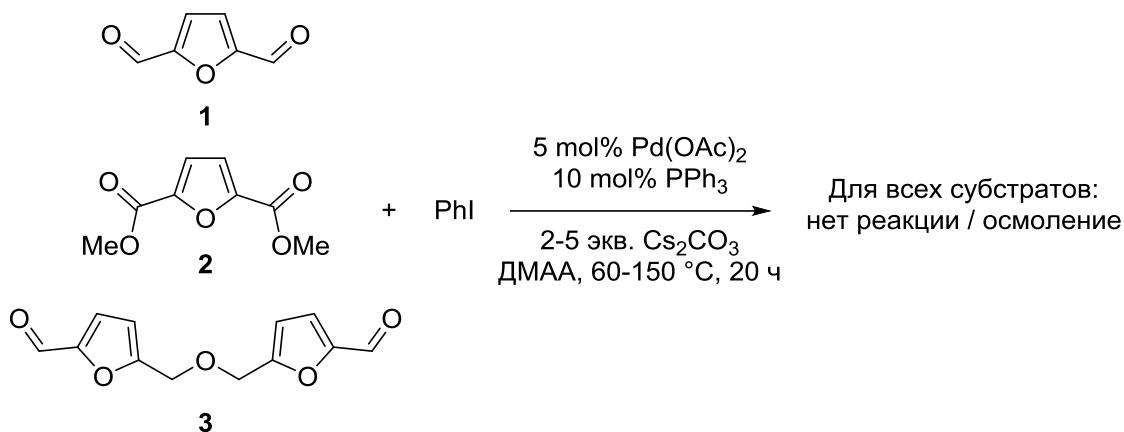


Схема 1. Попытки арилирования дизамещённых фуранов **1-3** по литературной методике; ДМАА – *N,N*-диметилацетамид.

По всей видимости, именно сочетание трёх электроноакцепторных заместителей оказывает положительное комбинированное воздействие на молекулу, стабилизируя электроноизбыточную ароматическую систему фуранового кольца и препятствуя его разложению, при этом в достаточной степени поляризуя связь «углерод-водород» в С4-положении. Попытки повышения/понижения температуры реакции и использование более сильного основания (*трет*-бутилата калия) в реакциях с **1-3** не привели к желаемому результату. Однако было обнаружено, что при использовании более мягких неорганических оснований происходило образование фенилированного производного 2,5-диформилфурана (ДФФ) с выходом порядка 5-10 %. Для оптимизации данной реакции была проведена масштабная работа по варьированию широкого спектра предшественников катализатора, оснований, растворителей, лигандов и добавок к каталитической системе (Схема 2). Важнейшие из данных дополнительных экспериментов будут рассмотрены далее.

Как уже было упомянуто выше, использование как сильных неорганических, так и мягких органических оснований не приводило к желаемому результату, в то время как использование карбонатов натрия или калия позволило зафиксировать образование продукта реакции **4**. Использование в качестве предшественника

катализатора других солей и комплексов Pd(0), Pd(II) или Rh(I) вместо ацетата палладия(II) не привело к увеличению выхода реакции, как и смена растворителя на ацетонитрил, изопропанол или двухфазные системы толуол/вода и ТГФ/вода. Также было обнаружено, что несмотря на первоначально замеченное увеличение выхода реакции при использовании азотных лигандов вместо фосфиновых, фенилирование в безлигандных условиях протекает даже более эффективно.

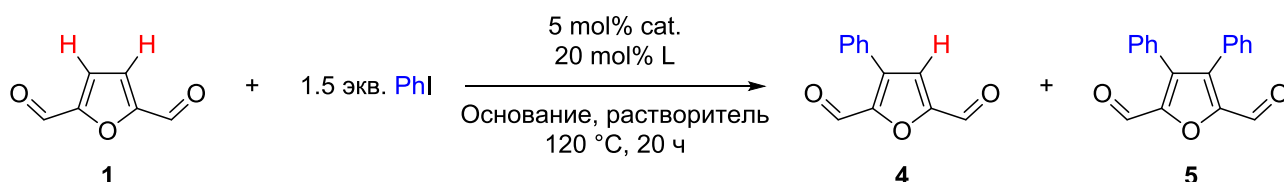


Схема 2. Модельные условия фенилирования ДФФ.

Существенный прогресс в повышении эффективности процесса был достигнут при использовании в качестве добавки оксида меди(I). Использование других соединений меди(I) и меди(II) не привело к повышению выхода, однако замена карбоната калия на ацетат натрия или калия в качестве более мягкого основания привела к значительному уменьшению осмоления и возрастанию эффективности арилирования. Замена ДМАА на другие апротонные полярные растворители, широко применяющиеся в C–H функционализации (ДМСО, NMP), не оказала положительного влияния на протекание процесса.

На данном этапе избыточное арилирование ДФФ с образованием продукта 5 стало представлять заметную проблему, поскольку данный процесс снижал выход монофенилированного вещества 4, к тому же хроматографическое разделение данных продуктов является достаточно непростой задачей. Одновременно с этим достичь полного селективного дифенилирования путём увеличения избытка иодбензола в системе не удалось – при использовании двух и более эквивалентов арилирующего агента в смеси, реакция прекращалась на низких степенях конверсии обоих субстратов и не завершалась даже при увеличении времени нагревания до 48-72 часов. К тому же, в данных условиях в реакционной смеси в существенных количествах начинал накапливаться другой побочный продукт реакции – бифенил. По всей видимости, многократный избыток иодид-анионов в системе является губительным для палладиевого катализатора и переводит его в неактивное

состояние, чему не может помешать даже увеличение концентраций соединений меди, используемых в качестве поглотителей галогенидов.

Для решения данной проблемы был проделан эксперимент с обращением соотношения ДФФ и иодбензола в реакционной смеси, что привело к неожиданным результатам. При использовании избытка возобновляемого субстрата скорость протекания реакции значительно возрастала, приводя к полной конверсии иодбензола в течение 3-4 часов вместо 15-20 часов в предшествующих экспериментах. Также удалось значительно подавить образование побочного продукта избыточного фенилирования ДФФ. Дальнейшая оптимизация каталитической системы с уменьшением загрузок катализатора, основания и оксида меди(I) позволила за 3 часа добиться полной конверсии иодбензола и мольного соотношения продуктов реакции **4** и **5** в 74 : 6 (при 5-кратном избытке ДФФ). Вследствие значительно лучшей растворимости фенилированного продукта в холодном диэтиловом эфире, избыток исходного вещества может быть отделен из реакционной смеси обычным промыванием, после чего использован повторно – таким образом удаётся регенерировать до 50% непрореагировавшего ДФФ.

Проведение реакции в оптимизированных условиях позволило с хорошими и умеренными выходами получить ряд арилированных производных ДФФ с различными заместителями (Схема 3).

Для изучения механизма протекания реакции был проделан ранее описанный в литературе «сплит»-тест – разделение реакционной смеси на гомогенную и гетерогенную фазы при низких степенях конверсии реагентов. После разделения к обеим фазам были повторно добавлены все компоненты реакции, за исключением предшественника катализатора, полученные смеси затем снова помещались в условия реакции. Несмотря на наличие некоторых признаков, характерных для гетерогенного катализа (высокая температура, отсутствие положительного влияния стабилизирующих лигандов, быстрое потемнение реакционной смеси), образующийся в ходе реакции осадок (отделённая гетерогенная фаза) не обладал каталитической активностью, в то время как в гомогенной фазе конверсия иодбензола после разделения была успешно доведена с 30 % до 73 % за три часа. Данные результаты свидетельствуют о протекании каталитического цикла в растворе через образование галогенидных комплексов палладия(II), как и в большинстве других подобных реакций с использованием арилиодидов.

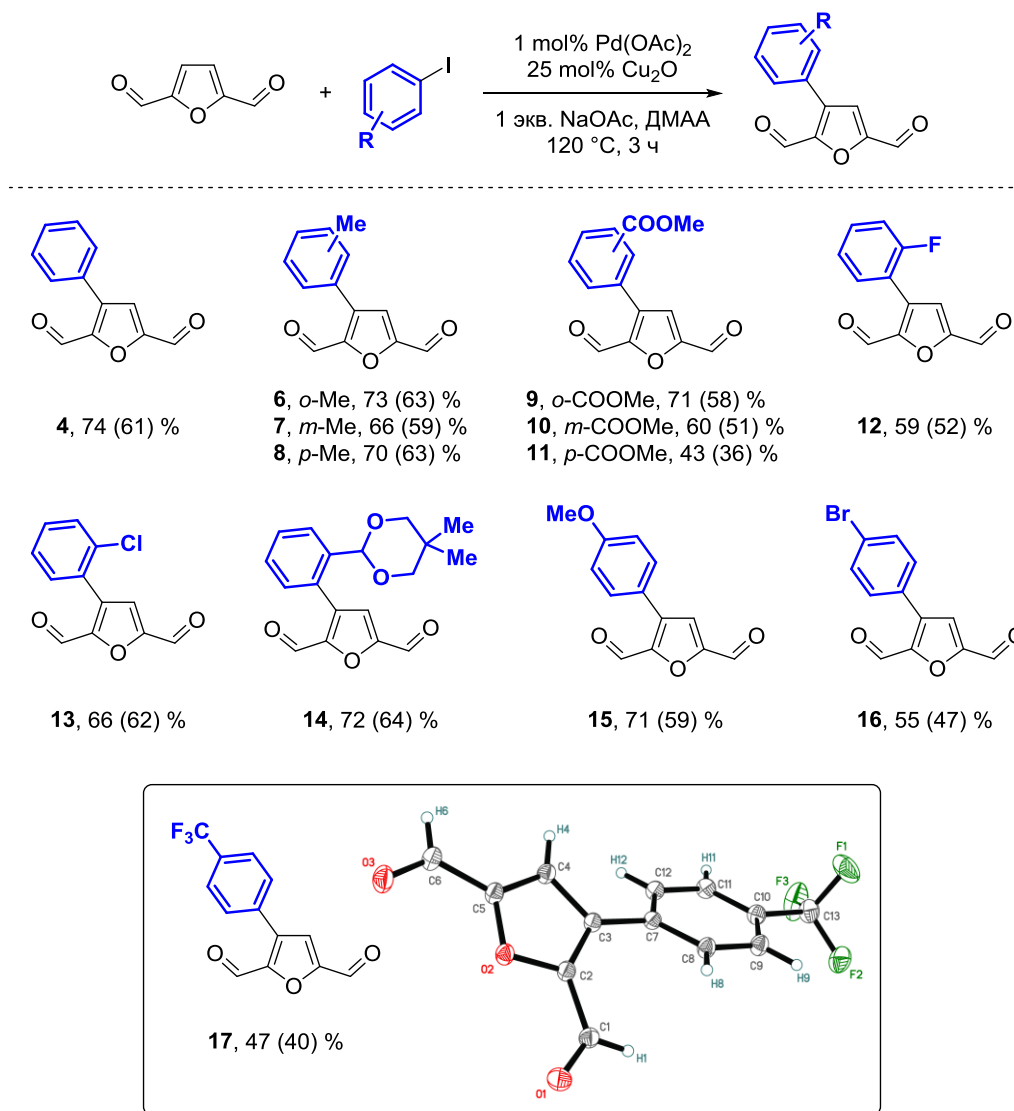


Схема 3. C–H функционализация ДФФ в оптимизированных условиях без использования направляющих групп; кристаллическая структура продукта **17**.

Для изучения реакционной способности карбонильных групп ДФФ в присутствии ароматического заместителя и для перехода от фурановых альдегидов к другим классам органических соединений были проведены реакции по восстановлению и окислению фенилированного продукта **4** (Схема 4). Диол **18** был получен с высоким выходом в 91 % классической реакцией восстановления альдегидов боргидридом натрия в метаноле, а сложный эфир **19** – с помощью цианид-катализируемого окисления карбонильных групп кислородом воздуха в присутствии диоксида марганца. Дикарбоксилат **19** также был охарактеризован методом рентгеноструктурного анализа.

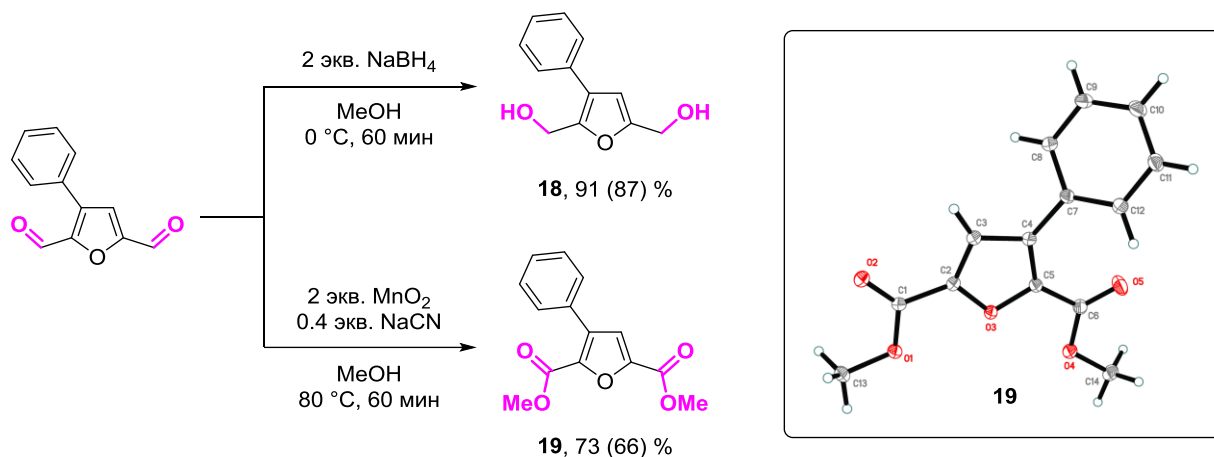


Схема 4. Восстановление и окисление карбонильных групп продукта фенилирования ДФФ; кристаллическая структура продукта **19**.

Попытка получения данного фенилированного сложного эфира **19** не в две стадии из ДФФ, а напрямую из диметил 2,5-фурандикарбоксилата **2** в оптимизированных условиях не привела к желаемому результату, несмотря на схожесть строения данных фурановых платформ. Помимо образования незначительного количества желаемого продукта арилирования, в данной реакции наблюдалось декарбоксилирование эфира **2** с последующей функционализацией освободившегося α -положения фурана. Степень конверсии иодбензола в данной реакции не превышала 30-40% даже при увеличении продолжительности реакции до 15-20 часов. Для определения причин настолько различных результатов фенилирования для двух субстратов, весьма близких с точки зрения электронного строения, был проведен ряд дополнительных экспериментов с фурфуролом **20** и различными 2,5-дизамещёнными фуранами **1-3** и **21-30** в условиях, оптимизированных для C–H функционализации ДФФ (Схема 5).

Как и ожидалось, основным продуктом C–H активации в случае фурфурола оказался гетероцикл, замещенный по активному α -положению фуранового ядра. Данный продукт впоследствии подвергается вторичному арилированию с образованием смеси изомерных дифенилированных фурфуролов. Остальные фураны, изученные в данной реакции, не имеют свободного атома водорода при C5-положении кольца и могут быть разделены на три условных группы: активно вступающие в реакцию фенилирования ароматического кольца (полная или почти полная конверсия иодбензола), обладающие умеренной активностью (конверсия менее 70%) и малоактивные в реакциях C–H функционализации (конверсия менее

30%). Помимо ДФФ, ни один из изученных 2,5-дизамещенных фуранов не может быть отнесён к первой группе «активных» субстратов.

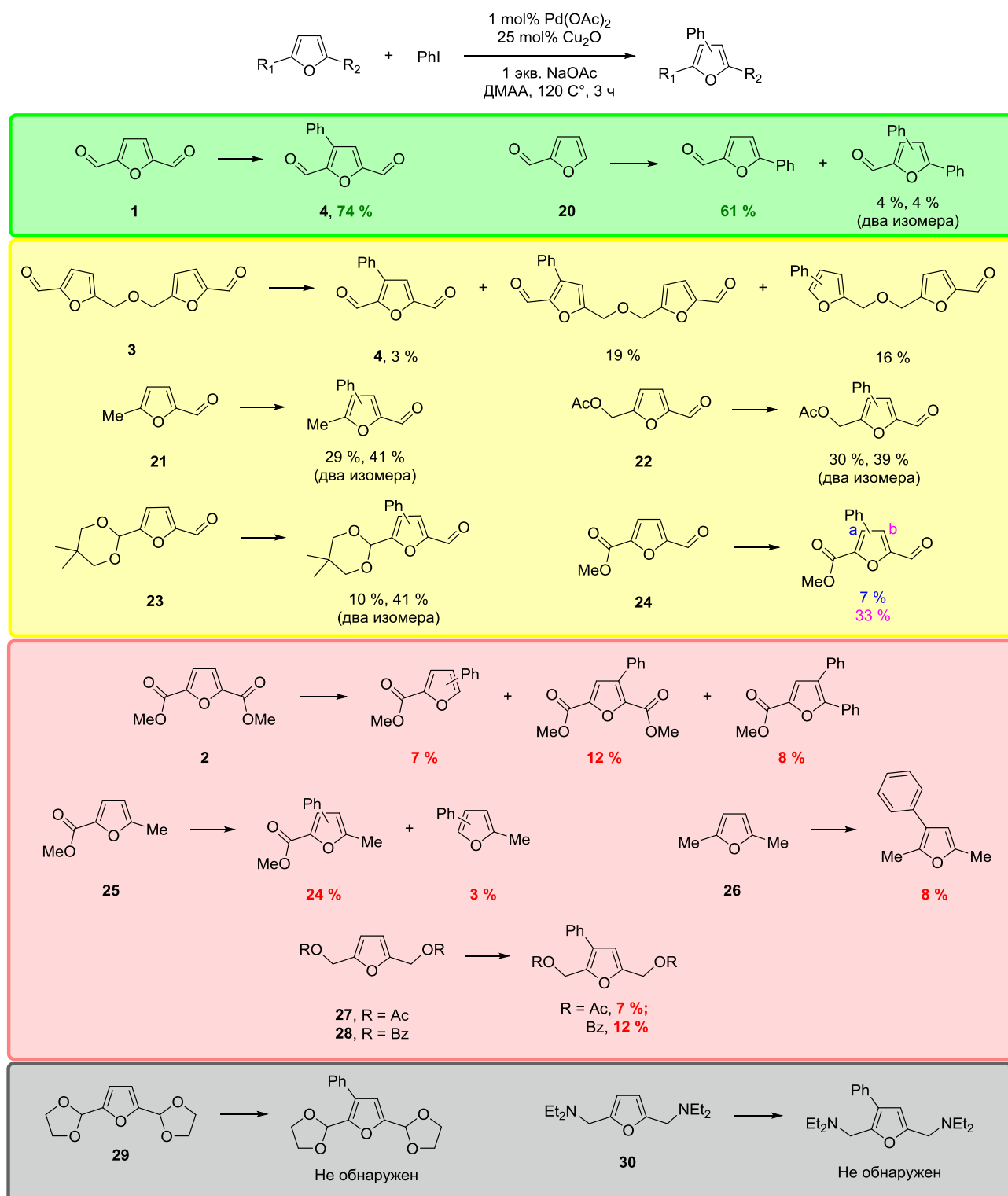


Схема 5. Исследование влияния заместителей на реакционную способность 2-и 2,5-замещённых фуранов в условиях, оптимизированных для каталитического фенилирования ДФФ.

Несмотря на высокую стабильность простого эфира **3** в других реакциях, в наших условиях данное вещество проявляет неожиданную склонность к декарбонилированию с образованием нескольких побочных продуктов. Несимметричные фураны **21-24** достаточно эффективно вступают в реакцию, однако образуют смеси изомеров, крайне трудно поддающиеся разделению. Нельзя не отметить, что как «активные», так и «умеренно активные» в реакциях C–H функционализации фураны имеют в составе молекулы как минимум одну карбонильную группу, в отличие от субстратов из последней категории, значительно менее эффективно вступающих во взаимодействие с иодбензолом.

Как уже говорилось выше, содержащие сложноэфирные группы фураны **2** и **25** в той или иной степени подвергаются декарбоксилированию в ходе реакции, при этом C–H функционализация тормозится на низких степенях конверсии. 2,5-диметилфуран **26** и ацилированные производные 2,5-бис(гидроксиметил)фурана **27** и **28** также весьма малоактивны в данных реакционных условиях, в то время как диацетальный аналог ДФФ **29** и тетраэтилзамещённый 2,5-бис(аминометил)фуран **30** совершенно инертны и не вступают в реакцию с иодбензолом (Схема 5). Реакция с субстратом **24**, содержащим одновременно карбонильную и карбоксилатную группу, была изучена дополнительно. Продукты реакции были выделены хроматографически в виде трудноразделимой смеси изомерных веществ с молярным соотношением порядка 4,5 : 1, где преобладающим компонентом выступал фуран **31**, функционализированный по ближайшему к карбонильной группе положению. Это было подтверждено ЯМР-исследованием смеси посредством регистрации одномерных NOE-спектров с селективным облучением образца на частотах ядер метильных и формильного атомов водорода. Исследование показало наличие NOE-эффекта между формильным атомом водорода ($\delta = 9,88$ м.д.) и атомами в *орто*-положениях бензольного кольца ($\delta = 7,62$ - $7,58$ м.д.) (Рисунок 1, верхний спектр), а также пространственную близость метильного заместителя в сложноэфирной группе ($\delta = 3,97$ м.д.) и атома водорода в C3-положении фурана ($\delta = 7,42$ м.д.) (Рисунок 1, нижний спектр).

Было выдвинуто предположение, что фактором, значительно облегчающим C–H функционализацию карбонил-содержащих фуранов по сравнению с другими замещёнными гетероциклами, является возможность внедрения катализатора по связи «углерод-водород» в альдегидном фрагменте (Схема 6А). Формильные

атомы водорода являются достаточно подвижными и реакционноспособными, что часто используется для получения из альдегидов различных алифатических и ароматических кетонов методами металлокомплексного катализа. В нашем случае подобное внедрение могло бы облегчить протекание дальнейшей каталитической реакции через последовательные сигматропные перегруппировки атома палладия в другие положения фуранового кольца. Для проверки данной гипотезы было синтезировано изотопно-меченое производное ДФФ, содержащее атомы дейтерия в карбонильных группах (Схема 6Б).

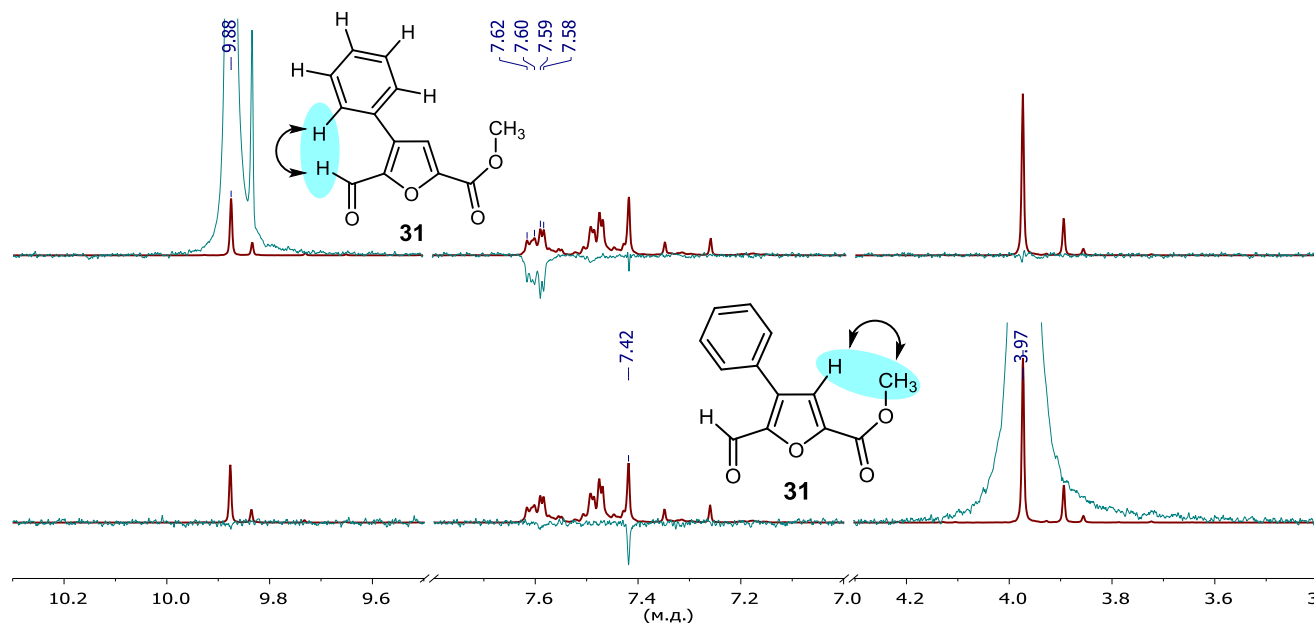


Рисунок 1. Селективные одномерные NOE-спектры смеси продуктов фенилирования фурана **24** (300 МГц, CDCl_3). Неинформативная часть спектра не показана для большей наглядности.

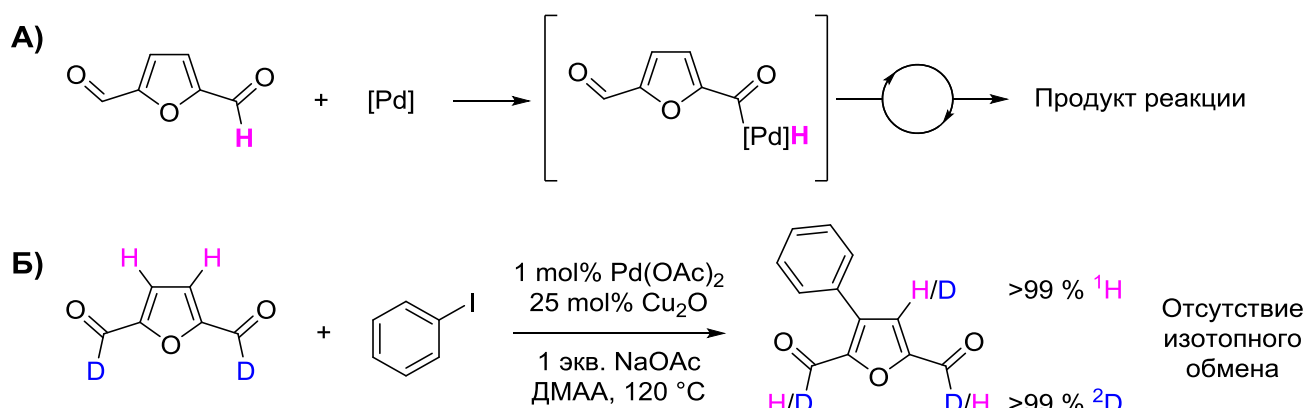


Схема 6. А) Предположенный механизм внедрения катализатора по карбонильной группе. Б) Эксперимент для выявления изотопного обмена между атомами водорода в формильных заместителях и фурановом ядре в ходе реакции.

ЯМР-спектроскопическое и масс-спектрометрическое исследование продуктов данной реакции показало полное отсутствие изотопного обмена между карбонильными группами и атомами водорода при С3,С4-положениях фуранового кольца (Рисунок 2). Исследование кинетики двух параллельных реакций фенилирования ДФФ и ДФФ- d_2 также не выявило разницу в реакционной способности двух субстратов. Таким образом, было установлено, что металлизирование карбонильной группы не является ключевым этапом каталитического цикла и, по всей видимости, не реализуется в данных реакционных условиях.

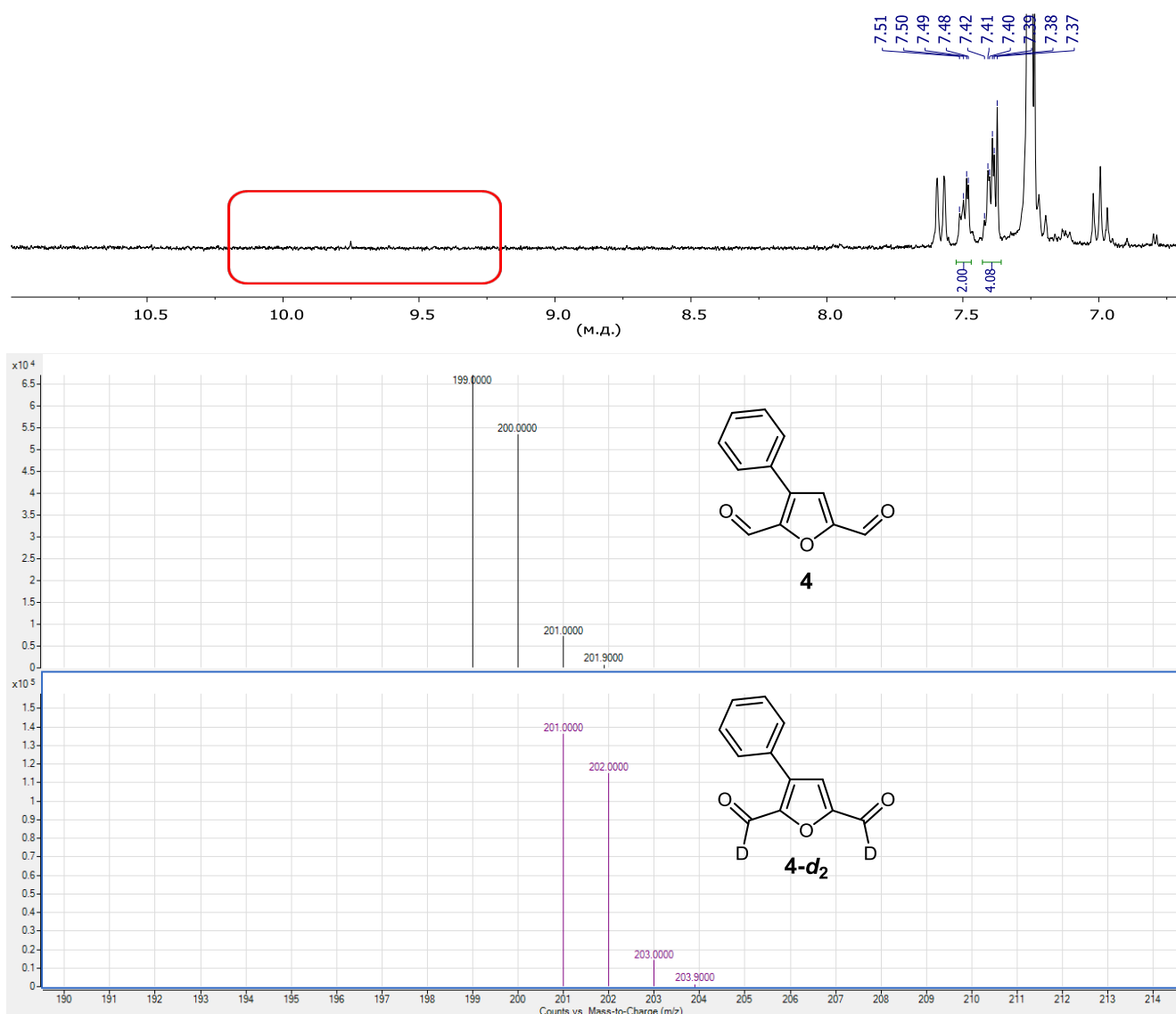


Рисунок 2. Верхняя часть – фрагмент ^1H ЯМР спектра реакционной смеси, полученной в ходе С–Н функционализации ДФФ- d_2 (300 МГц, CDCl_3). Красным отмечена область, в которой ожидалось появление сигналов формильных атомов водорода. Нижняя часть – сравнение масс-спектров продуктов **4** и **4- d_2** , демонстрирующее отсутствие изотопного обмена в ходе реакции.

На основе полученных экспериментальных данных был предложен механизм реакции, который позволил объяснить наблюдаемую существенную разницу в реакционной способности карбонил- и карбоксил-замещённых фуранов (Схема 7). Было предположено, что арилирование ДФФ протекает по механизму, родственному классической реакции Хека, с окислительным присоединением палладия(0) к арилгалогениду на первой стадии и последующим внедрением интермедиата по двойной связи алкена.

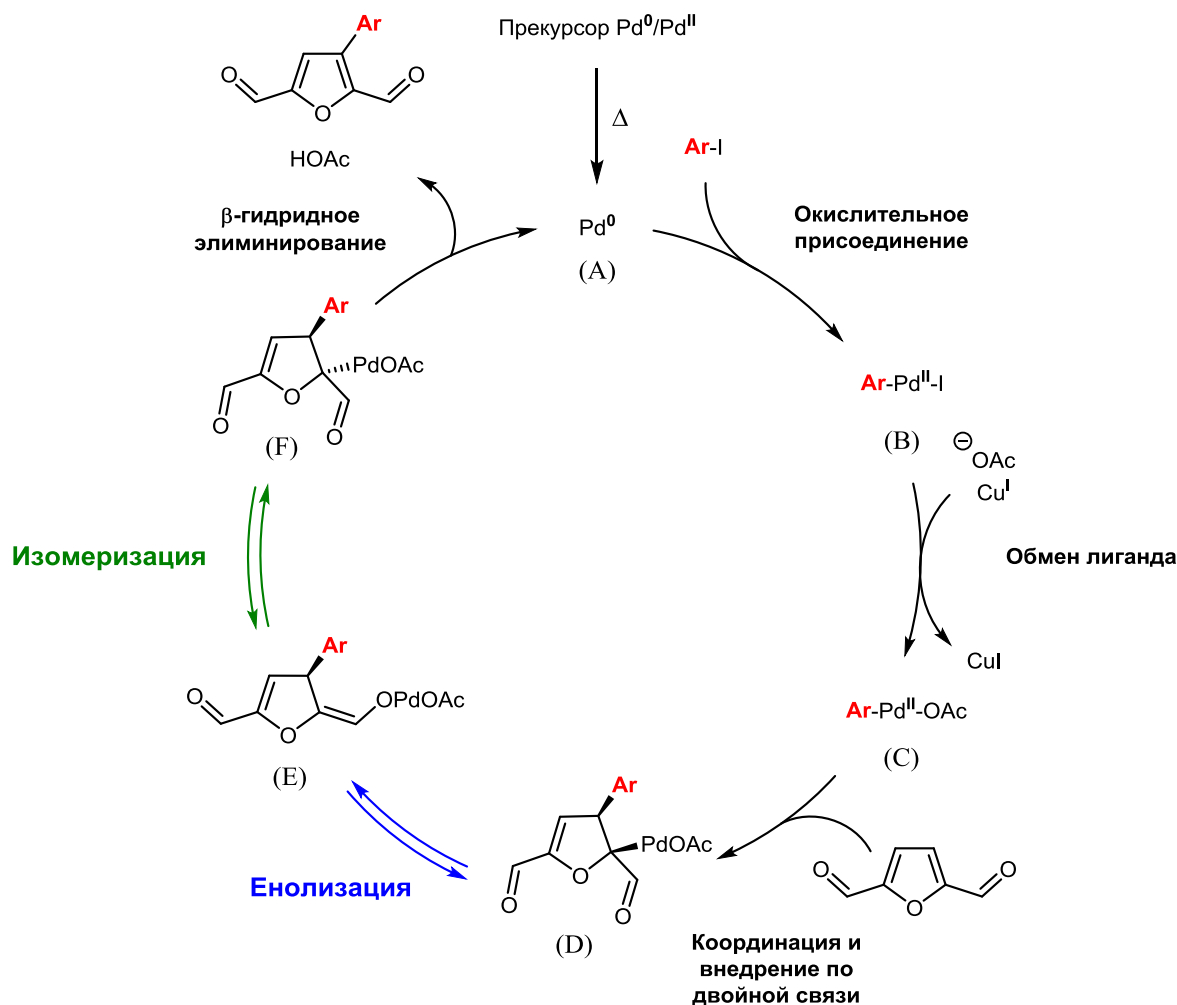


Схема 7. Предложенный механизм С–Н функционализации ДФФ.

Для завершения реакции путем β -гидридного элиминирования образовавшийся интермедиат **D** должен изомеризоваться и принять конфигурацию, в которой палладий и соседний атом водорода при С3-атоме фурана находятся в *син*-положении. Однако поскольку *син-анти* изомеризация в любых циклических структурах крайне затруднена, важнейшую роль для успешного завершения реакции

играет возможность енолизации карбонильной группы ДФФ. Поскольку енолизация протекает через разрыв и образование новых σ -связей «углерод-палладий», снижение выхода реакции при использовании электроноакцепторных иодбензолов может быть объяснено бóльшей энергией связи Pd-C в электронодефицитных интермедиатах.

Обратимое образование плоского комплекса палладия с енолизованной формой ДФФ (интермедиат E) и его последующая изомеризация в *анти*-форму F, позволяет существенно снизить термодинамический барьер β -гидридного элиминирования и получить желаемый арилированный фуран. В свою очередь, енолизация карбоксилатной группы представляется гораздо менее энергетически выгодным процессом, что приводит к существенно меньшему выходу продуктов реакций фенилирования сложных эфиров в сравнении с арилированием альдегидов. Данные предположения о механизме протекания каталитической реакции также были подтверждены квантовохимическими расчётами, которые продемонстрировали существенную разницу в энергиях активации для карбонильных и карбоксилатных субстратов на стадии енолизации и β -гидридного элиминирования.

2. «Клик-реакция» как способ получения из ГМФ новых бис-гетероциклических производных и возобновляемых полимеров

Несмотря на большое количество опубликованных работ, посвященных функционализации боковых заместителей ГМФ и его производных, описано лишь по одному примеру введения в данную фурановую платформу азидных или алкиновых фрагментов. При этом прежде не предпринимались попытки объединения этих двух взаимно реакционноспособных функциональных групп в одной молекуле на основе возобновляемого фуранового «соединения-платформы». Данное обстоятельство побуждает к более глубокому изучению этого вопроса, поскольку амбивалентное азид-алкиновое производное на основе ГМФ в перспективе может стать многообещающим «самокликающимся» мономером для синтеза возобновляемых фуранил-триазольных материалов.

Для получения фурана, имеющего в составе одновременно азидный и ацетиленовый фрагменты, было предложено две синтетических стратегии. Первая схема синтеза начинается с нуклеофильного замещения гидроксильной группы

в ГМФ на более удобный нуклеофуг, которым может быть атом хлора или брома. Реакция проводилась в двухфазной системе «хлористый метилен-кислота», что позволило избежать излишнего осмоления ацидофобного фурана и добиться высокого выхода продукта реакции **32** (Схема 8). Последующее замещение галогенида на азидный фрагмент протекает в ацетонитриле при комнатной температуре за несколько часов с использованием избытка азидата натрия, приводя к практически количественному выходу 5-азидометилфурфуrolа (АМФ, **33**).

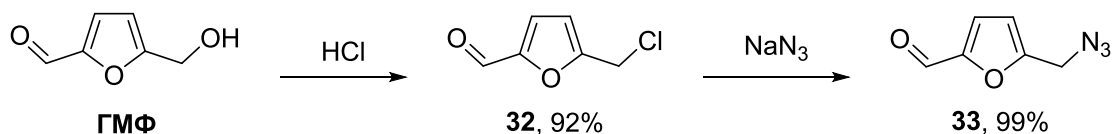


Схема 8. Синтез 5-азидометилфурфуrolа **33**.

Полученный промежуточный продукт был исследован в реакциях медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения с рядом различных терминальных алкинов и диенов (Схема 9). Поскольку «клик»-реакция во всех рассмотренных случаях протекала исключительно селективно, с высоким выходом и образованием минимального количества побочных продуктов, полученные триазолы выделялись простыми хроматографическими методами. Продукты, нерастворимые в водном этаноле (**35**, **38**, **43**, **49**, **50**), высаживались добавлением воды, собирались в виде осадка и промывались водным этанолом. Остальные реакционные смеси упаривались досуха, растворялись в хлороформе и фильтровались через диатомит. Последний метод выделения продуктов привел к наблюдению интересного эффекта: для некоторых из полученных веществ (**34**, **36**, **39**, **42**, **44**, **46**, **47**) было обнаружено уширение одного из сигналов в ^1H ЯМР-спектре, а также исчезновение двух сигналов в спектре ^{13}C . Позднее было установлено, что данный эффект возникал вследствие загрязнения продуктов реакции парамагнитными примесями меди(II), которая может участвовать в динамических процессах комплексообразования с триазолами в растворе. Полный набор сигналов в углеродном спектре для указанных продуктов может быть записан при охлаждении образцов до $-60\text{ }^\circ\text{C}$ – предположительно, при данной температуре обменные процессы в растворе замедляются в достаточной степени для регистрации ЯМР спектра.

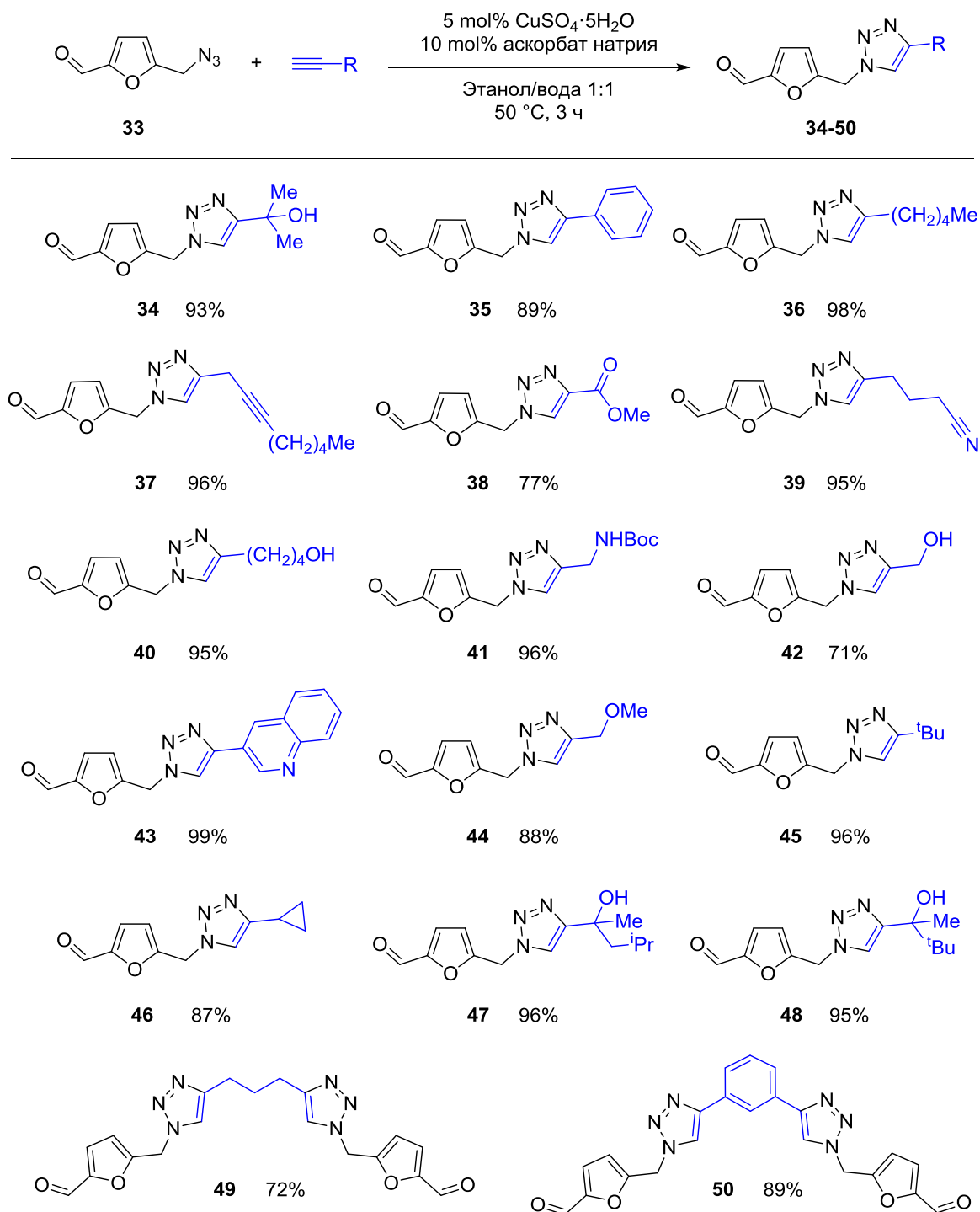


Схема 9. Синтез фурфурол-содержащих триазолов из АМФ.

Следующей стадией в синтезе азид/алкин-содержащего фурана является замещение карбонильной группы в АМФ на ацетиленовый фрагмент в условиях реакции Охиры-Бестманна, ранее успешно опробованной в синтезе алкинил-замещенных производных ГМФ и ДФФ. Реагент Охиры-Бестманна был синтезирован с высоким выходом из диметил 2-оксипропилфосфоната и тозилазида по известной методике. Несмотря на высокую эффективность алкинирования

других фурановых субстратов, реакция с АМФ протекала с невысоким выходом в 41 % (Схема 10), что приводит к необходимости разработки другого пути синтеза 2-азидометил-5-этинилфурана **51** (АМЭФ).

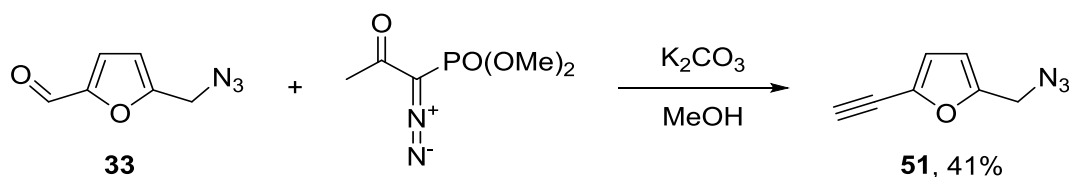


Схема 10. Синтез 2-азидометил-5-этинилфурана **51** из АМФ.

Вторая предложенная схема с обратным порядком введения заместителей начинается с алкинилирования ГМФ реагентом Охиры-Бестманна (Схема 11). Реакция протекает с высоким выходом в 97 % и приводит к образованию стабильного алкина **52**.

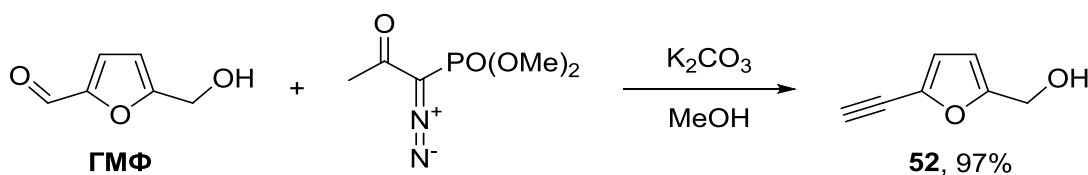


Схема 11. Алкинилирование 5-(гидроксиметил)фурфура.

Следующим этапом стало азидирование гидроксильной группы фурана **52** дифенилфосфорилазидом с использованием DBU в качестве основания (Схема 12). В отличие от описанного выше подхода, данная схема позволяет получить АМЭФ с высоким итоговым выходом в 83 % (в первоначальном протоколе – 37 %).

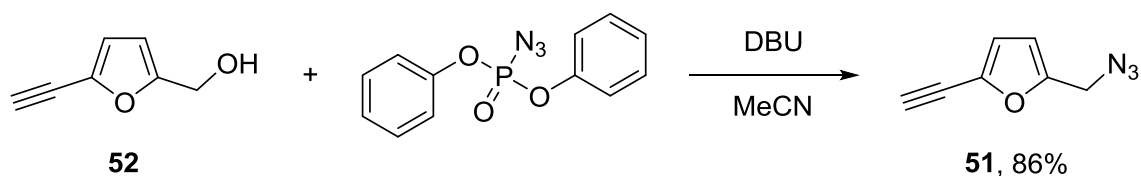


Схема 12. Синтез 2-азидометил-5-этинилфурана **51** из спирта **52**.

Полученное вещество представляет собой желтую подвижную жидкость, медленно темнеющую при комнатной температуре вследствие постоянной реакции самоконденсации. Склонность к полимеризации даже в отсутствие катализатора

вынуждает хранить синтезированный мономер в морозильной камере, либо получать АМЭФ непосредственно перед использованием для проведения дальнейших реакций с максимальной чистотой. Поскольку данный фуран является весьма летучим соединением и содержит в себе сразу две высокоэнергетические функциональные группы, с веществом требуется обращаться с повышенной осторожностью и по возможности избегать нагревания реакционных смесей свыше 50 °С без использования защитного экрана.

«Клик»-полимеризация АМЭФ была изучена в различных каталитических системах на основе соединений меди(I). В качестве растворителя были выбраны ДМФА и смесь этанол/вода 1:1 (по объему), ранее успешно использованная в синтезе триазолофурфурилов из АМФ (Схема 13).

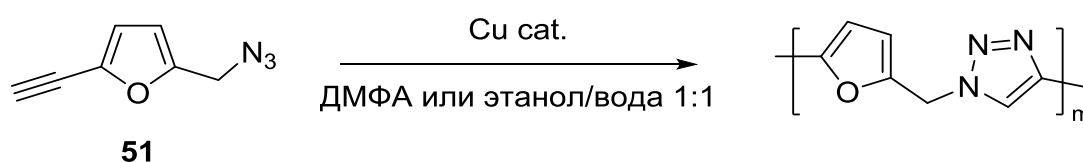


Схема 13. «Клик»-полимеризация АМЭФ.

При проведении реакции в ДМФА в качестве катализатора был выбран бромид меди(I) в сочетании с различными лигандами: *N,N,N',N'',N''*-пентаметилдиэтилентриамин (ПМДЭТА), *N,N,N',N''*-тетраэтилэтилендиамин (ТЭЭДА), 2,2'-бипиридин (bipy), фенантролин (phen). В водно-спиртовой каталитической системе был использован классический метод получения каталитических частиц меди(I) *in situ* непосредственно перед реакцией, путём восстановления медного купороса избытком аскорбата натрия. Наибольший выход полимера был достигнут при проведении поликонденсации в ДМФА с использованием катализатора CuBr и ПМДЭТА в качестве лиганда.

Полученные материалы представляли собой окрашенные порошки от оранжевого до желтого цвета, нерастворимые в большинстве органических растворителей (хлороформ, ацетон, спирты, ТГФ). Для определения молекулярной массы полимеров по методу концевых групп небольшие навески образцов растворялись в горячем ДМСО-*d*₆, после чего производилось сравнение интенсивности сигнала от повторяющейся метиленовой группы у триазольного кольца и концевого азидометильного фрагмента в ¹H ЯМР спектрах. Полученная

таким образом приблизительная оценка среднечисловой молекулярной массы составила порядка 4000-4100 г/моль для материалов, синтезированных в ДМФА, и порядка 1500 г/моль для продукта из водно-спиртовой каталитической системы.

Микроструктура и морфология полученных материалов были изучены посредством сканирующей электронной микроскопии (Рисунок 3). Олигомеры, полученные при использовании бромида меди(I) в ДМФА, представляют собой частицы размером ~5-10 мкм с острыми краями и имеют сходную структуру независимо от лиганда, использованного в каталитической системе. Продукт поликонденсации в водном этаноле обладает более аморфной структурой со сглаженными краями без определенных размеров индивидуальных частиц.

Термостабильность полученных материалов была исследована с помощью ДСК-анализа, который выявил наличие интенсивных экзотермических эффектов при нагревании образцов свыше 200 °С. Вероятно, это связано с наличием в олигомерах заметного количества высокоэнергетических азид-содержащих концевых групп, которые начинают активно разлагаться при высоких температурах. Высокотемпературные эндотермические эффекты в диапазоне 220÷280 °С, по всей видимости, связаны с фазовыми переходами полученных материалов. Релаксационные эффекты, такие как стеклование, не были обнаружены в исследуемых образцах.

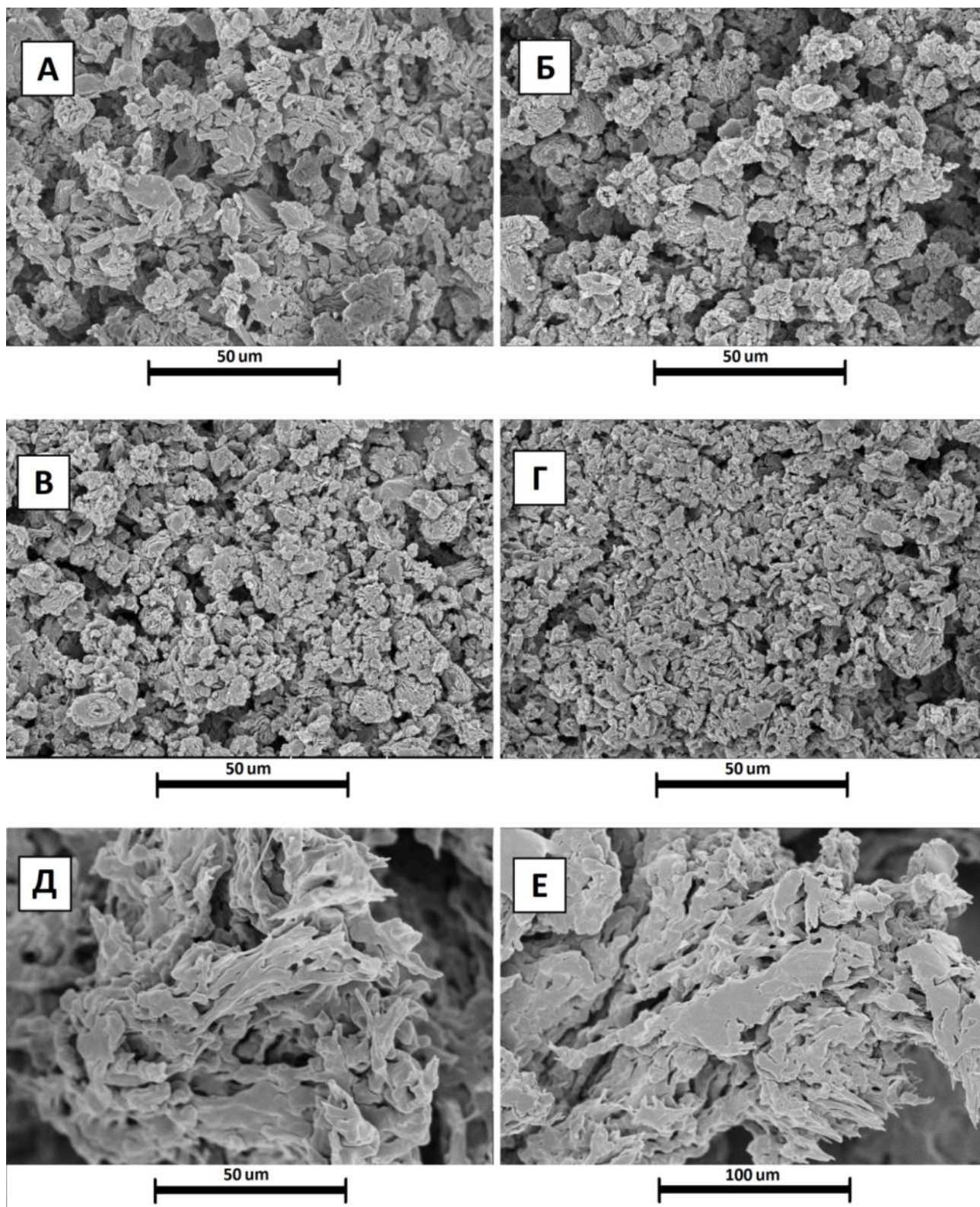


Рисунок 3. СЭМ-изображения морфологии поверхности олигомеров, полученных в каталитических системах на основе ДМФА (А-Г) и в системе на основе водного этанола (Д, Е). Шкала под изображениями А-Д соответствует 50 мкм, под изображением Е – 100 мкм.

Выводы

1. Впервые разработан эффективный и доступный метод для C–H функционализации 2,5-диформилфурана – ключевого производного фурановых соединений-платформ ГМФ и ФДКК. Предлагаемая каталитическая система не требует добавления внешних лигандов, использования защитных или направляющих групп, инертной атмосферы.

2. С использованием разработанной каталитической системы синтезирован ряд арилированных производных ДФФ, содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в бензольном кольце. Исследована реакционная способность карбонильных групп в полученных соединениях.

3. Каталитическая система подробно изучена современными экспериментальными физико-химическими методами, а также квантовохимическими расчетами. Обнаружено, что енолизация карбонильной группы 2,5-диформилфурана в реакции Хека существенно снижает термодинамический барьер стадии β -элиминирования водорода, которая зачастую является лимитирующей при функционализации ароматических гетероциклов. Таким образом, полученные в изученной каталитической системе результаты подчеркивают принципиальную важность карбонильной группы для эффективного протекания реакции арирования исследованных фурановых гетероциклов.

4. Разработаны две методики синтеза 2-азидометил-5-этинилфурана – нового производного ГМФ, содержащего реакционноспособные азидный и ацетиленовый фрагменты, активно взаимодействующие друг с другом в условиях медь-катализируемой «клик»-реакции. Поликонденсацией данного амбивалентного мономера в различных каталитических системах на основе соединений меди(I) получены фуранил-триазольные олигомеры.

5. Синтезирован ряд фуранил-содержащих триазолов на основе 5-азидометилфурфурола – промежуточного вещества в получении амбивалентного мономера. Показано, что данное азидное производное ГМФ проявляет высокую реакционную способность в реакциях азид-алкинового циклоприсоединения к терминальным ацетиленам.

Список публикаций

1. **Karlinskii B. Y.**, Kostyukovich A. Y., Kuchеров F. A., Galkin K. I., Kozlov K. S., Ananikov V. P. Directing-Group-Free, Carbonyl Group-Promoted Catalytic C–H Arylation of Bio-Based Furans // *ACS Catal.* – 2020. – Т. 10, № 19. – С. 11466-11480 (WoS Q1, IF = 13.084)
2. **Karlinskii B. Y.**, Ananikov V. P. Catalytic C–H Functionalization of Unreactive Furan Cores in Bio-Derived Platform Chemicals // *ChemSusChem.* – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 558-568 (WoS Q1, IF = 8.928)
3. **Karlinskii B. Y.**, Romashov L. V., Galkin K. I., Kislitsyn P. G., Ananikov V. P. Synthesis of 2-Azidomethyl-5-ethynylfuran: A New Bio-Derived Self-Clickable Building Block // *Synthesis.* – 2019. – Т. 51, № 5. – С. 1235-1242 (WoS Q2, IF = 3.157)
4. **Karlinskii B. Y.**, Romashov L. V., Galkin K. I., Ananikov V. P. A rapid and efficient access to new chemicals and materials from the renewable 5-HMF by using a click chemistry approach // *Book of Abstracts of the International scientific conference ChemTrends-2018*, Москва, **2018**, С. 68.
5. **Карлинский Б. Я.**, Ромашов Л. В., Галкин К. И., Кислицын П. Г., Анаников В. П. 2-Азидометил-5-этинилфуран – новый самоконденсирующийся мономер для "клик"-химии из биомассы // *Сборник тезисов научной конференции Марковниковские чтения*, Красновидово, **2019**, С. 51.
6. **Karlinskii B. Y.**, Romashov L. V., Galkin K. I., Kislitsyn P. G., Ananikov V. P. Synthesis of HMF-based self-clickable monomer for click-chemistry applications // *Book of Abstracts of the Markovnikov Congress on Organic Chemistry*, Москва-Казань, **2019**, С. 90.
7. **Карлинский Б. Я.**, Костюкович А. Ю., Анаников В. П. Каталитическая C–H функционализация производных 5-гидроксиметилфурфурола // *Сборник тезисов конкурса-конференции INEOS Open Cup*, Москва, **2021**, С. 108-111.
8. **Karlinskii B. Y.**, Ananikov V. P. Catalytic C–H functionalization of renewable furanic platform chemicals // *Book of Abstracts of the European Symposium on Organic Chemistry*, Интернет, **2021**, С. 68.