

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТУЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



КОЛЫХАЛОВ ДЕНИС АЛЕКСЕЕВИЧ

**СИНТЕЗ ФУРАНОВЫХ "СОЕДИНЕНИЙ-ПЛАТФОРМ", ИЗУЧЕНИЕ ИХ
СТАБИЛЬНОСТИ И НАПРАВЛЕННАЯ СТАБИЛИЗАЦИЯ ФУРАНОВОГО
ГЕТЕРОЦИКЛА**

1.4.3 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
к.х.н. Карлинский Богдан Янович

Тула – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1 Производные фурана в качестве возобновляемой альтернативы нефтепродуктов	9
1.1.1 Способы получения фурановых соединений	10
1.1.2 Трансформация производных фурана в ценные химические соединения	15
1.2 Влияние растворителей оказываемое на ГМФ	19
1.2.1 Стабильность ГМФ в различных растворителях в отсутствии иных добавок	20
1.2.2 Стабильность ГМФ при использовании воды в качестве растворителя.....	22
1.2.3 Стабильность ГМФ при использовании ДМСО в качестве растворителя	24
1.2.4 Стабильность ГМФ при использовании спиртов в качестве растворителей	27
1.2.5 Стабильность ГМФ при использовании MeCN, МИБК, EtOAc и ацетона в качестве растворителей.....	29
1.2.6 Стабильность ГМФ при использовании толуола в качестве растворителя.....	32
1.2.7 Влияние растворов органических кислот на ГМФ	35
1.2.8 Влияние растворов минеральных кислот на ГМФ	36
1.2.9 Стабильность ГМФ в присутствии оснований.....	37
1.3 Проблема стабильности фурановых соединений и её решение	38
1.4 Заключение	43
2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	45
2.1 Синтез ГМФ и ДФФ из фруктозы при помощи бромид-анионного катализатора	45
2.2 Изучение стабильности фурановых соединений в растворителях	50
2.2.1 Ацетонитрил.....	52
2.2.2 ДМСО.....	56
2.2.3 ТГФ.....	59
2.2.4 Дихлорэтан	61
2.2.5 ДМФА	63
2.2.6 Толуол	65
2.2.7 Изопропанол.....	68
2.2.8 Вода	70
2.3 Пути превращения фурановых соединений под воздействием кислот и щелочей.....	72
2.4 Направленная стабилизация электрон-избыточного фуранового ядра.....	77
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	85
3.1 Материалы и методы исследования	85
3.2 Синтез веществ, используемых в работе	86
3.3 Тест стабильности фурановых соединений	91
ВЫВОДЫ.....	92
БЛАГОДАРНОСТИ	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94
ПРИЛОЖЕНИЕ	109

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CuAAC	медь(I)-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение
TBPBr	тетрабутилфосфония бромид
ABC	акцептор водородных связей
БГМФ	2,5-бис(гидроксиметил)фуран
ГМФ	5-(гидроксиметил)фурфурол
ГМФКК	5-(гидроксиметил)фуранкарбоновая кислота
ГХ-МС	газовая хроматография-масс-спектрометрией
ГЭР	глубокий эвтектический растворитель
ДВС	донор водородных связей
ДМАА	<i>N,N</i> -диметилацетамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФ	2,5-диметилфуран
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДМЭФДКК	диметиловый эфир фурандикарбоновой кислоты
ДФФ	2,5-диформилфуран
ДХЭ	1,2-дихлорэтан
ИК	инфракрасная спектроскопия
к.т.	комнатная температура
МИБК	метилизобутилкетон
МПВО	реакция Меервейна — Пондорфа — Верлея — Опенауэра
МТМФ	метил(тиометил)фурфурол
МЭПК	метиловый эфир пироглизиновой кислоты
НМП	<i>N</i> -метилпирролидон
ОБМФ	5,5'-[оксибис(метилен)]бис-2-фурфурол
ПФДМС	поли(2,5-фурандиметиленсукцинат)
ПЭТ	поли(этилен-1,4-терефталат)
ПЭФ	поли(этилен-2,5-фурандикарбоксилат)
СЭМ	сканирующая электронная микроскопия
ТГФ	тетрагидрофуран
Т-МЭПК	триазол замещенный метиловый эфир пироглизиновой кислоты
ТСХ	тонкослойная хроматография
ФДКК	2,5-фурандикарбоновая кислота
ФФ	фурфурол
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования¹. 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

¹ 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».

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, 2023.
2. Международная научная конференция-школа «Биогибридные системы в химии, биотехнологии и медицине» г. Тула, 2024.
3. IX Международная молодежная научно-практическая конференция «Горизонты биофармацевтики» г. Курск, 2024.
4. XIII Международная конференция и школа молодых учёных «Химия и технология растительных веществ» г. Сыктывкар, 2024.
5. X Всероссийский форум молодых исследователей «ХимБиоSeasons» г. Калининград, 2025.

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.**, Гольшева 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.**, Гольшева 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).

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.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Производные фурана в качестве возобновляемой альтернативы нефтепродуктов

Ограниченность невозобновляемых полезных ископаемых и рост негативного воздействия человека на природу ставят перед обществом задачу поиска новых и экологических путей развития, что приводит к внедрению технологий, основанных на использовании возобновляемых ресурсов [1]. В данной парадигме растительная биомасса видится главным аналогом традиционных углеводов при синтезе химической продукции промышленного значения [2–4]. Значительный интерес научного сообщества в последние годы вызывают производные фурана, которые демонстрируют высокий потенциал как сырье для производства биodeградируемых полимеров, различных видов топлива, растворителей и фармацевтических препаратов [5].

Важное место среди таких производных занимает 5-(гидроксиметил)фурфурол (ГМФ) – «соединение-платформа», которое может являться основой для получения широкого спектра химических соединений. Хотя методы синтеза ГМФ известны уже давно, одним из наиболее эффективных способов, описанным еще в 1987 году [6], остается высокотемпературная дегидратация фруктозы в диметилсульфоксиде (ДМСО). Однако, несмотря на давность этого подхода, масштабирование процесса до промышленного уровня до сих пор сопряжено с рядом трудностей, связанных с выделением, очисткой и хранением, а также ацидофобностью и низкой термической стабильностью фурановых соединений. В связи с этим разработка эффективных методов синтеза ГМФ продолжается и до настоящего времени. Интерес к данной области подтверждается количеством обзорных статей, связанных с тематикой получения ГМФ, которые составляют почти треть от всех опубликованных работ за 2025 год (Рисунок 1).

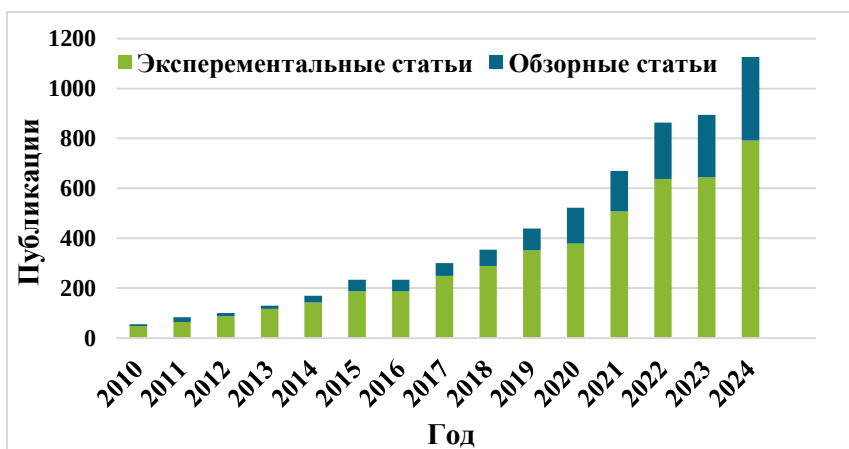


Рисунок 1. Публикационная активность по теме синтеза ГМФ, по данным ресурса ScienceDirect (поиск по запросу «synthesis HMF» от 03.03.2026).

Несмотря на растущий интерес к веществам на основе фурана и обширные исследования в этой области [7–9], полная интеграция этих соединений в реальные промышленные процессы и оптимизация экспериментальных параметров остаются важнейшими, но сложными задачами [10–18]. Значительно более низкая стабильность фурановых гетероциклов по сравнению с алифатическими и ароматическими углеводородами, получаемыми из нефти и природного газа, является фундаментальной проблемой для химии возобновляемых материалов и узким местом для развития устойчивых технологий на основе растительной биомассы. Значительное количество научных работ в этой области привело к представлению о том, что технологии и экспериментальные подходы к преобразованию биомассы и синтезу фуран-содержащих материалов достигли зрелости и близки к полномасштабному внедрению или промышленному использованию. На самом деле, в некоторых случаях видимый успех был достигнут благодаря значительным усилиям по поиску и оптимизации условий реакции, а иногда даже благодаря одному единственному успешному результату.

1.1.1 Способы получения фурановых соединений

Ключевой подход к получению ГМФ в промышленных и лабораторных масштабах заключается в кислотно-катализируемой дегидратации гексоз. В качестве субстрата преимущественно используется фруктоза, в то время как глюкоза или полисахариды (инулин, целлюлоза) применяются в меньшей степени, поскольку необходима дополнительная изомеризация в фруктозу [19]. Распространённым и достаточно простым способом получения ГМФ [6] является высокотемпературная дегидратация фруктозы с использованием ДМСО в качестве растворителя и дегидратирующего агента. Данный простой метод (Схема 1) не требует дорогостоящих катализаторов и, как описывается, позволяет получать ГМФ с выходом 92%.

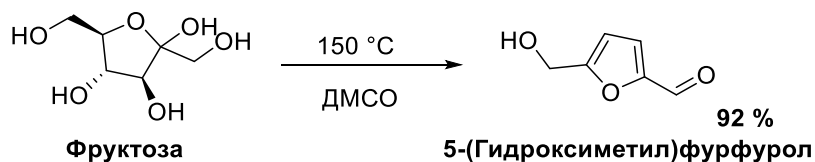


Схема 1. Высокотемпературная дегидратация фруктозы в ДМСО.

Помимо этого, в качестве растворителя применяются более дорогостоящие ионные жидкости, например 1-бутил-3-метилимидазолий хлорид ([BMIM][Cl]), который позволяет получить выход ГМФ на уровне 80%. При этом преимуществом данного метода является

возможность регенерации ионной жидкости после завершения реакции и экстракции ГМФ в органический растворитель. Также существует возможность использования двухфазной системы метилизобутилкетон (МИБК)-вода. В такой системе фруктоза растворяется в воде, где происходит кислотно-катализируемая дегидратация, а образующийся ГМФ диффундирует в органический слой, что снижает его осмоление [20].

Глюкоза также может быть использована в реакции дегидратации для получения ГМФ. Однако необходимо подвергнуть глюкозу изомеризации в фруктозу, и для этого могут использоваться хлориды хрома CrCl_2 или CrCl_3 (Схема 2) [21].



Схема 2. Предполагаемый механизм катализируемой хромом трансформации глюкозы в фруктозу.

Эффективность синтеза ГМФ при использовании глюкозы в реакциях с участием солей хрома коррелирует с координацией металла. Лиганды с высокой координационной способностью, такие как амины, снижают выход ГМФ. С другой стороны, галогенидные лиганды повышают выход ГМФ, причем наиболее эффективным является бромид. Галогенидные добавки должны выполнять две функции при преобразовании глюкозы в ГМФ: служить лигандами для хрома и способствовать селективному преобразованию фруктозы. Хотя йодид отлично справляется с последней задачей, большой размер или низкая электроотрицательность могут снижать его способность выступать в качестве лиганда. В отличие от йодида, бромид потенциально обеспечивает оптимальный баланс нуклеофильности и координационной способности, что позволяет добиться высокой конверсии (Схема 3).

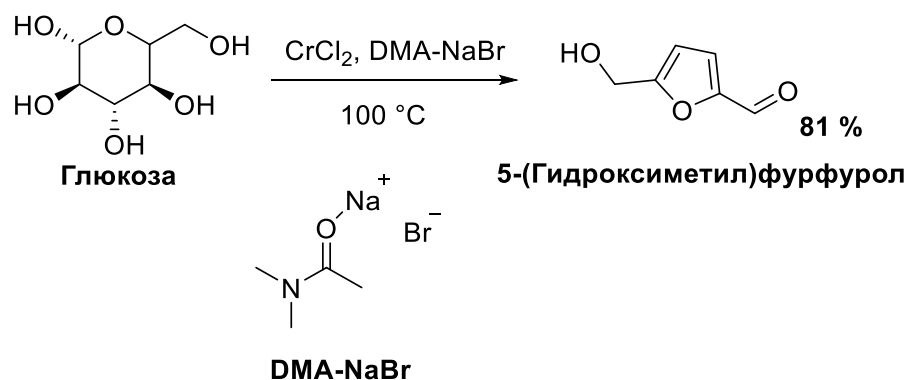


Схема 3. Одностадийный синтез ГМФ из глюкозы.

Целлюлозная биомасса является особенно перспективным источником для получения ГМФ, поскольку ее можно получить из непищевых ресурсов, например, листьев кукурузы, а одностадийный синтез без необходимости выделения простых углеводов, таких как глюкоза или фруктоза, является многообещающим способом. К сожалению, традиционные методы гидролиза целлюлозы с использованием водных растворов кислот требуют высоких температур и давления (250–400 °C, 10 МПа), при этом обеспечивают выход продукта не более 30% [22]. Однако растворимость целлюлозы в DMA–LiCl и эффективное превращение глюкозы в ГМФ с применением хлорида хрома (Схема 4), позволят получить умеренные выходы до 54% в данной системе в течение 2 часов при 140 °C [21].

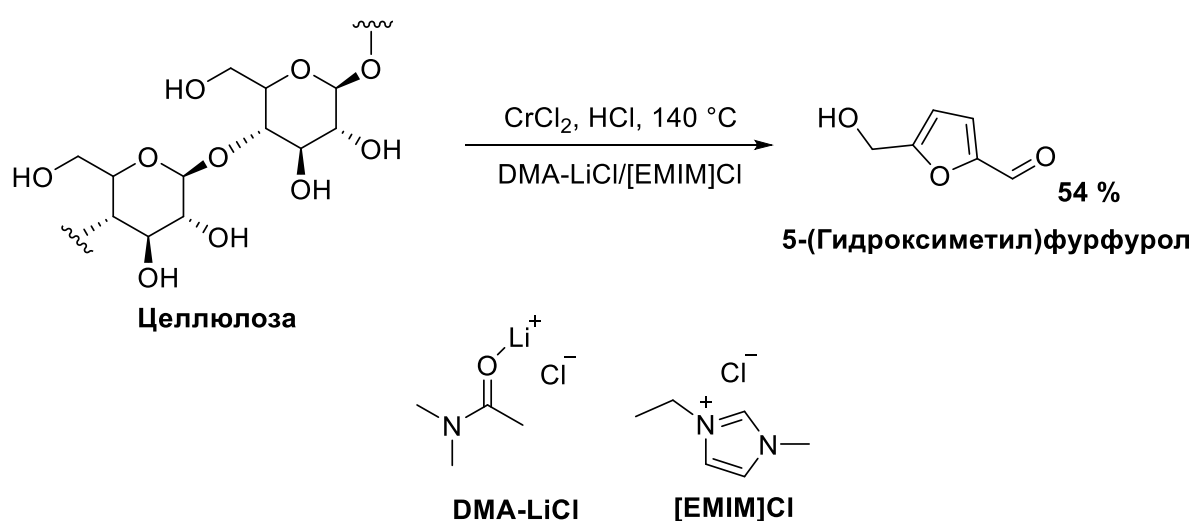


Схема 4. Одностадийный синтез ГМФ из целлюлозы.

2,5-Диформилфуран (ДФФ, **4**) может быть получен окислением ГМФ с использованием оксида марганца (MnO₂) с умеренными выходами 79% [23]. Однако, проведение такой реакции требует использование автоклава, поскольку требуется нагревание изопропанола значительно выше температуры его кипения (Схема 5-1). Более эффективным способом получения ДФФ может являться одностадийное получение непосредственно из фруктозы через промежуточное образование ГМФ. В такой реакции в качестве катализатора может выступать оксид графена (Схема 5-2), позволяя получить ДФФ с выходом 73% за 24 часа [24].

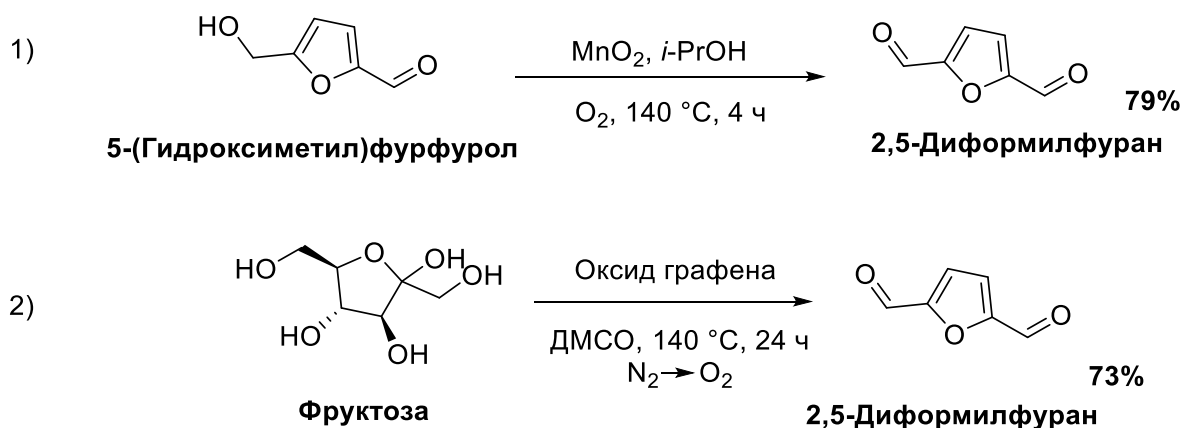


Схема 5. 1) Окисление ГМФ до ДФФ с использованием оксида марганца (IV); 2) Одностадийный синтез ДФФ из фруктозы.

Классическим способом получения фурфурола можно считать гидротермальную дегидратацию ксилозы, в результате чего образуется фурфурол с выходом до 44% (Схема 6). Данную реакцию можно проводить в присутствии катализаторов, например, сульфированного оксида графена, в результате чего выход повышается до 62% [25].

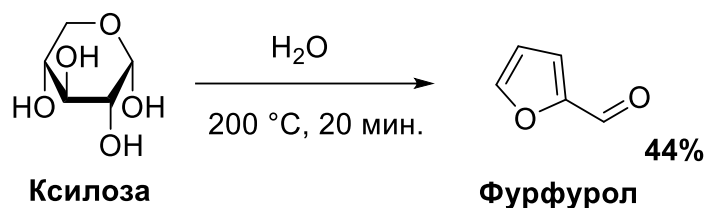


Схема 6. Синтез фурфурола из ксилозы.

Другое фурановое «соединение-платформа» 2,5-фурандикарбоновая кислота (ФДКК) (3) может быть получена в результате окисления ГМФ перманганатом калия (Схема 7-1) с дальнейшим осаждением соляной кислотой с выходом 64% [26]. Однако, более эффективно можно получить ФДКК напрямую из фруктозы (Схема 7-2) в одnoreакторном двухстадийном процессе [27]. На первом этапе происходит дегидратация фруктозы до ГМФ с использованием ионообменной смолы Amberlyst-15 в ДМСО при 120 °C за 1 час. На втором этапе происходит *in situ* окисление ГМФ до 2,5-фурандикарбоновой кислоты с использованием карбоната калия и платины на углеводе (Pt/C) в качестве катализатора. Через 10 часов проведения реакции при 100 °C и осаждения соляной кислотой образуется ФДКК с выходом 88% по отношению к исходной фруктозе.

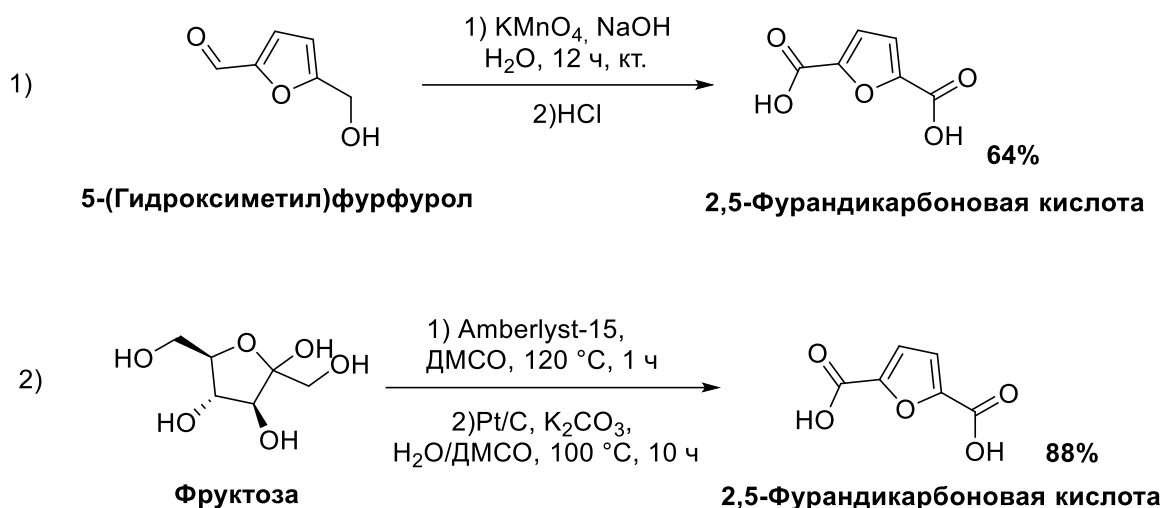


Схема 7. 1) Окисление ФДКК до ГМФ перманганатом калия; 2) Синтез ФДКК из фруктозы без выделения промежуточного ГМФ.

2,5-Бис(гидроксиметил)фуран (БГМФ, 5) может быть получен простой реакцией восстановления ГМФ боргидридом натрия (Схема 8) в воде за час при комнатной температуре с количественным выходом [28]. Однако, также для повышения атом-экономичности в процессе синтеза фурановых производных, БГМФ может быть восстановлен из масла, которое осталось после перекристаллизации ГМФ, с выходом до 78% по отношению к не перекристаллизованному ГМФ [29].

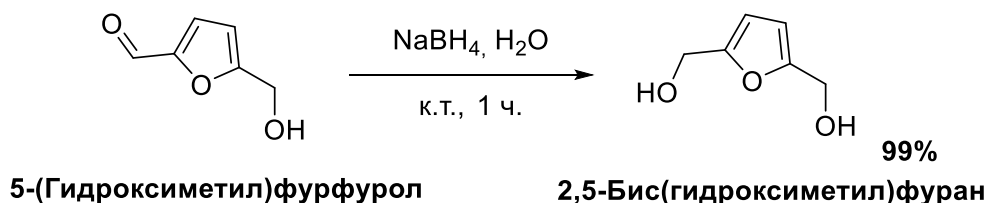


Схема 8. Синтез БГМФ из ГМФ восстановлением боргидридом натрия.

Высокая склонность фурановых производных к реакциям осмоления и протеканию побочных химических процессов обуславливает сохраняющуюся актуальность разработки новых методов химической конверсии возобновляемой биомассы. Детальное исследование процессов сольватации фурановых соединений в растворителях, а также определение оптимальных термодинамических и кинетических параметров проведения реакции являются ключевыми факторами для понимания механизмов данных превращений. В настоящее время научный поиск сфокусирован на создании высокоселективных каталитических систем нового поколения, применении методологии двухфазных сред для интенсификации выхода целевых продуктов, а также на снижении экономических затрат с целью последующего

масштабирования технологических процессов до промышленного уровня.

1.1.2 Трансформация производных фурана в ценные химические соединения

Проблема истощения природных ресурсов побуждает научное сообщество искать новые источники углеродсодержащего сырья, из-за чего фурановые производные всё чаще рассматриваются как устойчивая возобновляемая альтернатива. ГМФ относится к «соединениям-платформам», а значит может являться основой для получения других химикатов, представляющих интерес с промышленной точки зрения. Например, другие «соединения-платформы», такие как ФДКК [26], левулиновая кислота [30] достаточно просто синтезируются из ГМФ. Кисотно-катализируемое раскрытие ГМФ приводит к стехиометрическому образованию левулиновой и муравьиной кислоты в соотношении 1:1. Помимо этого ГМФ возможно трансформировать в топливо, уксусную кислоту, янтарную кислоту и многие другие производные [31]. В результате гидрирования ГМФ образуется ряд производных, которые потенциально могут использоваться в качестве биотоплива (Схема 9) [32].

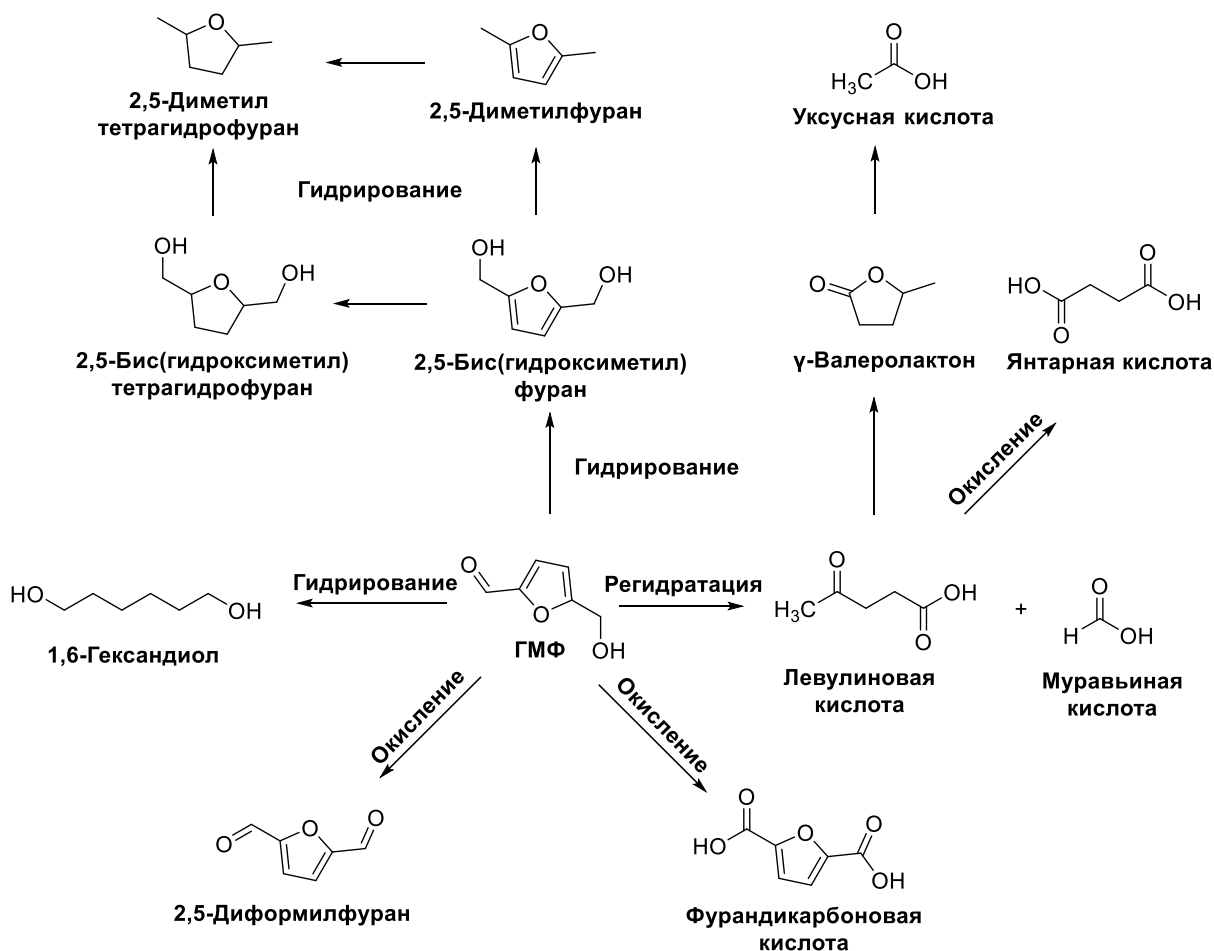


Схема. 9. Возможные продукты и пути трансформации ГМФ.

Из-за ограниченности невозобновляемого сырья также стоит вопрос о поиске новых возобновляемых полимерных материалов. Так, несмотря на сложности с промышленным производством ГМФ, другие 2,5-дизамещенные фураны уже нашли промышленное применение. Яркий пример — ФДКК, которая рассматривается как экологичная альтернатива терефталевой кислоты, которая активно изучается научным сообществом. Компания Avantium (Нидерланды) длительное время занимается опытными проектами и в последние года сосредотачивает свое внимание на промышленном производстве [33] аналога поли(этилентерефталата) (ПЭТ) — поли(этилен-2,5-фурандикарбоксилата) (ПЭФ), который является полимером на основе ФДКК (Схема 10). Также в этой области работают китайские компании (Zhejiang Sugar Energy Technology Co., Ltd), австрийские (ALPHA), японские (Toyobo Co., Ltd) и многие другие. ПЭФ обладает рядом преимуществ перед ПЭТ, включая улучшенные барьерные свойства и возможность синтеза из возобновляемых ресурсов, что делает его перспективным материалом для будущего применения в различных отраслях [34,35].



Поли(этилен-2,5-фурандикарбоксилат) (ПЭФ) Поли(2,5-фурандиметиленсукцинат) (ПФДМС)

Схема 10. Структура сходных полимеров на основе ФДКК и БГМФ.

БГМФ также находит свое применение в получении полиэфиров. По своей структуре он схож с ФДКК, поскольку оба мономера содержат ароматическое фурановое кольцо и имеют короткие заместители во втором и пятом положении. Разница между полиэфирами на основе ФДКК и БГМФ заключается в положении сложноэфирной группы, из-за чего различается их температура плавления: 342 и 75 °С [36]. Следует отметить, что молекула БГМФ, не имеющая электроотрицательных заместителей при фурановом ядре, способна вступать в реакцию Дильса-Альдера, например с бисмалеимидом, даже после полимеризации. В результате чего можно получать сшитый самовосстанавливающийся материал на основе поли(2,5-фурандиметиленсукцината) ПФДМС [37].

Важным направлением исследований в современном мире является разработка новых антисептических материалов, способных заменить существующие препараты, к которым у микроорганизмов развилась резистентность [38]. В этом контексте производные фурана могут являться основой для разработки таких препаратов. Так, гидроксильная группа ГМФ может быть хлорирована при помощи соляной кислоты с получением 5-(хлорметил)фурфурола, который затем взаимодействует с пентаэритритом (Схема 11).

Взаимодействие полученного соединения с производными пиридина позволяет получить четвертичные аммониевые соли, где в качестве связующего мостика выступает производное ГМФ. Подобный ряд соединений обладает как фунгицидным, так и антибактериальным действием против ряда клинических штаммов патогенных микроорганизмов [39].

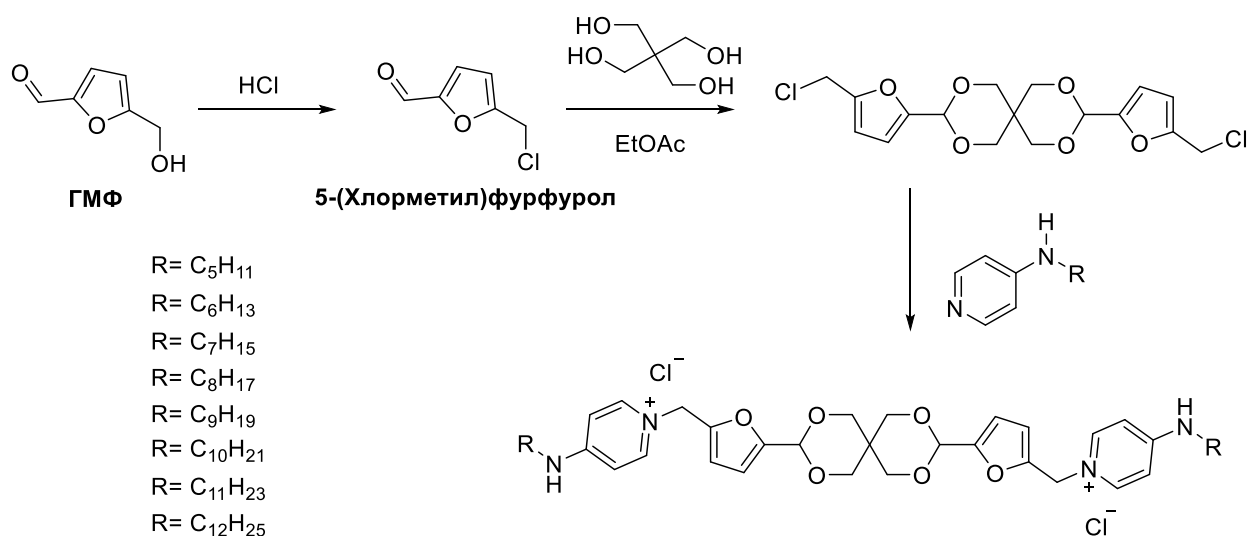


Схема. 11. Димерные соли пиридиния, содержащие фурановый фрагмент, обладающие биоцидным действием.

Последовательная реакция пентаэритрита с 4-формилпиридином и 2,5-диформилфураном приводит к образованию соединения, содержащее два пиридиновых фрагмента, соединенных фурановым линкером. N-Алкилирование этого соединения приводит к образованию фуран-содержащих бис-четвертичных аммониевых соединений (Схема 12). Результаты сравнительного анализа антимикробной активности синтезированных соединений и коммерческих антисептических препаратов демонстрируют, что производные фурана проявляют сопоставимую эффективность [40].

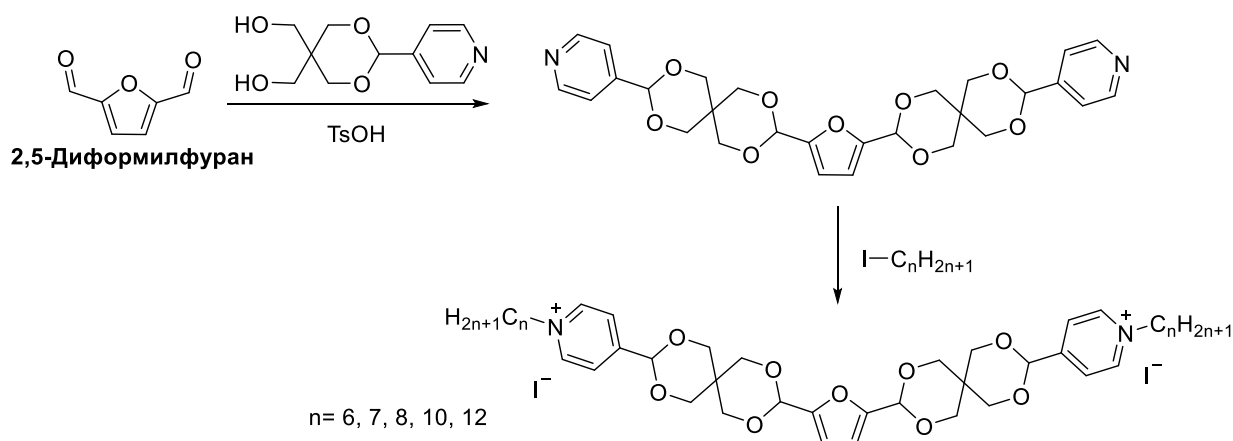


Схема 12. Схема синтеза димерных солей пиридиния из ДФФ.

Нитрофурфурол получается достаточно простыми реакциями из фурфурола [41]. На первом этапе фурфурол реагирует с уксусным ангидридом с образованием диацетата фурфурола. Полученный диацетат нитруют азотной кислотой в среде уксусного ангидрида, получая 5-нитро-2-диацетоксиметилфуран (Схема 13-1). Продукт нитрования подвергают кислотному гидролизу, что приводит к образованию 5-нитрофурфурола. Полученное производное находит свое применение в качестве основы для создания фунгицидных и антибактериальных препаратов, например нифуратела и нитрофурантоина (Схема 13-2) [42].

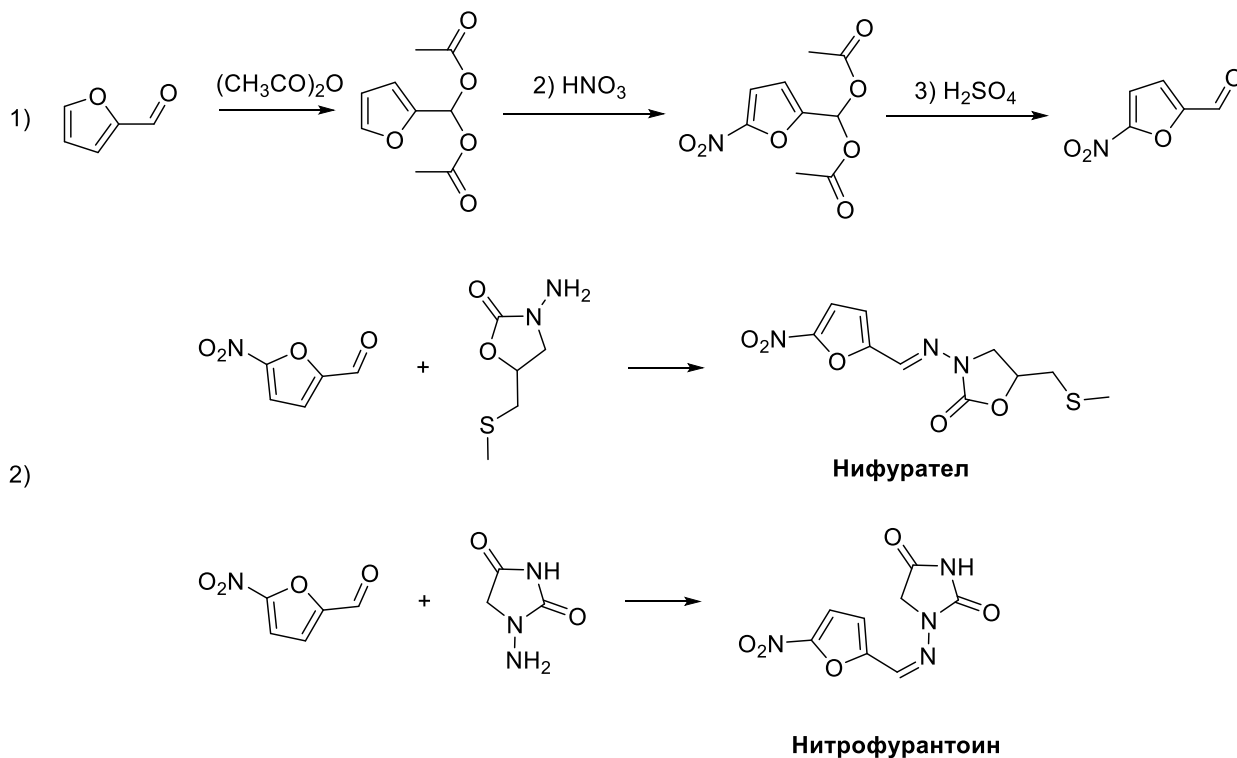


Схема 13. 1) Схема синтеза нитрофурфурола; 2) Потенциальное применение нитрофурфурола для получения антимикробных препаратов.

Помимо применения фурановых соединений в качестве самостоятельных органических соединений также возможна их трансформация в классические нефтехимические продукты посредством последовательных реакций Дильса-Альдера и дальнейшей ароматизации [43]. Однако и эти процессы имеют ряд ограничений. В зависимости от заместителей во 2 и 5 положении фуранового ядра соединения могут проявлять как диеновый, так и ароматичный характер, что сказывается на возможности соединений вступать в реакцию циклоприсоединения (Схема 14-1) [44]. Так, в результате тандемного [4 + 2] циклоприсоединения по Дильсу-Альдеру 2,5-диметилфурана (ДМФ) и этилена с последующей дегидратацией образуется *пара*-ксилол (Схема 14-2) [45]. В результате такого же взаимодействия 2-метилфурана получается толуол, но уже не как продукт

нефтехимической переработки, а полученный из возобновляемых ресурсов (Схема 14-3) [46].

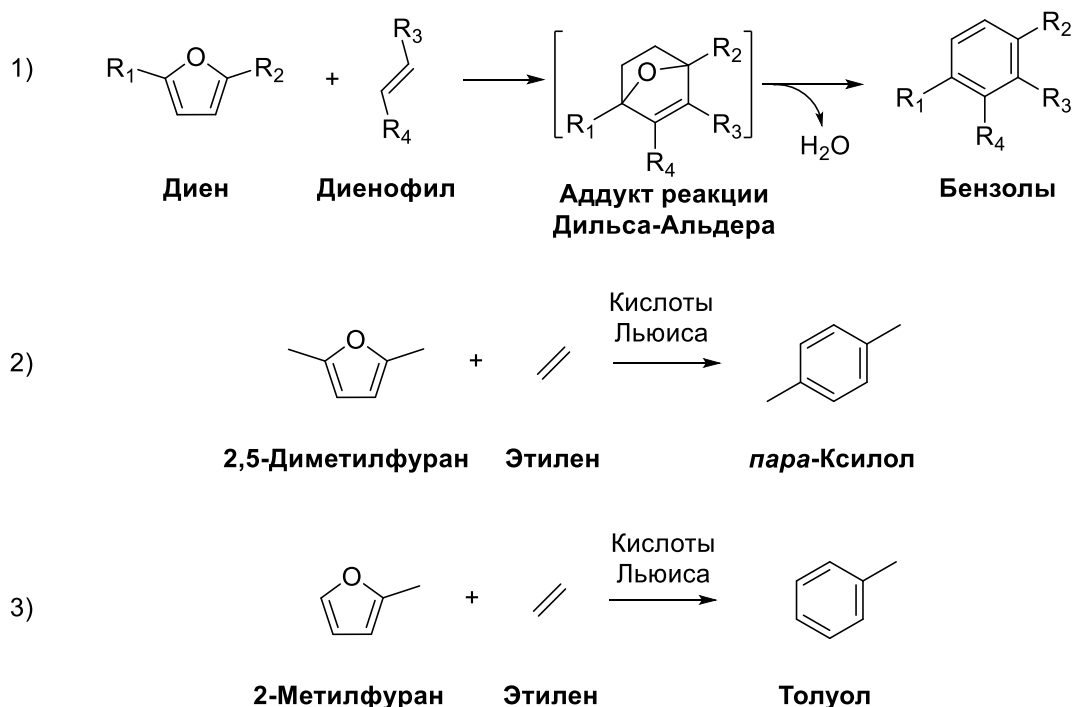


Схема 14. 1) Общая схема синтеза производных бензола на основе фуранов; 2) Схема синтеза *пара*-ксилола из диметилфурана; 3) Схема синтеза толуола из метилфурана.

Важной задачей при работе с фурановыми производными является поиск оптимальных условий проведения этих самых реакций, принимая во внимание химическую неустойчивость фуранового гетероцикла, и широкий спектр соединений, которые потенциально возможно получить в результате циклоприсоединения и ароматизации.

1.2 Влияние растворителей оказываемое на ГМФ

Из-за наличия двух реакционноспособных групп (карбонильной и гидроксильной) ГМФ является удобной основой для широкого спектра химических превращений, однако из-за данной особенности это производное фурана также склонно к осмолению и неконтролируемой самополимеризации в неподходящих условиях. Выбор растворителя как для синтеза ГМФ, так и для его трансформации в другие производные фурана имеет решающее значение при оптимизации процесса. Реализация рациональных подходов к трансформации ГМФ неразрывно связана с установлением влияния сольватационных свойств растворителей. Эмпирические данные таких влияний позволят использовать заведомо удачный растворитель обладающей стабилизационным действием. Оптимальный выбор растворителя определяется необходимостью поиска баланса между высокой конверсией, хорошей селективностью, экологической безопасностью и простотой очистки.

2	2,9	100	МИБК	O ₂ 0,28 МПа	4	[48]
3	100,0	200	Ацетон	N ₂ 4 МПа	2	[47]
Эфиры						
4	0	90	γ- Валеролактон	O ₂ 2 МПа	4	[49]
5	8,3	200	ТГФ	N ₂ 4 МПа	2	[47]
6	34,0	200	Этилацетат	N ₂ 4 МПа	2	[47]
Полярные апротонные растворители						
7	0	100	ДМФА	O ₂ 1 МПа	4	[50]
8	3,0	150	ДМСО	-	6	[51]
9	30,0	150	НМП	-	6	[51]
10	34,0	150	ДМА	-	6	[51]
Вода						
11	35,0	75	Вода	H ₂ O ₂ 0,1 мл/мин	16	[52]
12	50,0	150	Вода	-	6	[51]
13	81,4	200	Вода	N ₂ 4 МПа	2	[47]
14	100,0	к,т,	Вода	Воздух	186 дней	[53]
Спирты/фенолы						
15	2,2	200	Гваякол	N ₂ 4 МПа	2	[47]
16	15,5	200	Этанол	N ₂ 4 МПа	2	[47]
17	95,0	150	Этиленгликоль	-	6	[51]

ТГФ – Тетрагидрофуран; ДМФА – *N,N*-диметилформамид; НМП – *N*-метилпирролидон; ДМАА – *N,N*-диметилацетамид;

Согласно приведённым данным, МИБК, γ-валеролактон, ТГФ, ДМФА, ДМСО, вода (при температуре ниже точки кипения) и гваякол предпочтительно использовать в качестве растворителя для работы с ГМФ при умеренных температурах (Таблица 1, пункты 2, 4, 5, 7, 8, 10, 15), поскольку конверсия фуранового производного относительно мала. Также возможно использование в качестве растворителей толуола и этанола (Таблица 1, пункты 1, 16). Умеренная конверсия наблюдается при использовании этилацетата, *N*-метилпирролидона (НМП) и *N,N*-диметилацетамида (ДМА) (Таблица 1, пункты 6, 9, 10) в качестве растворителя.

В водных системах конверсия ГМФ увеличивается с повышением температуры и увеличением времени обработки (Таблица 1, пункты 11–14). Интересно, что сообщалось о длительном хранении водного раствора ГМФ при комнатной температуре и его полном разложении через 186 дней (Таблица 1, пункт 14) [53]. Наиболее неподходящими растворителями, приводящими к значительному осмолению ГМФ, являются ацетон, вода (при температуре выше точки кипения) и этиленгликоль (пункты 3, 12, 13, 17). При этом в случае, когда для фуранового производного наблюдается низкая конверсия при высокой температуре, то очевидно, что и при пониженной температуре ГМФ будет устойчив. Тем не менее, ввиду ограниченного набора исследованных условий, растворители, демонстрирующие высокую конверсию, не стоит полностью исключать из выбора растворителя. В частности, применение этиленгликоля или ацетона при пониженной

температуре, возможно, позволит избежать столь существенной деградации ГМФ.

1.2.2 Стабильность ГМФ при использовании воды в качестве растворителя

Поскольку ГМФ растворим в воде ($\sim 180 \text{ г/л}^{-1}$) [54], использование данного растворителя представляется очень привлекательным и экологичным подходом к проведению различных типов реакций (Таблица 2). Водные растворы используются в исследованиях по окислению ГМФ [50,55–57], гидрированию [58] и гидротермальной конверсии [47,59,60]. Однако, длительный контакт с водой при температуре выше точки кипения приводит к частичному раскрытию фуранового кольца и образованию значительного количества нерастворимых полимеров — гуминовых веществ, как показано на схеме 15 (Таблица 2, пункты 26–28) [47,60,61].

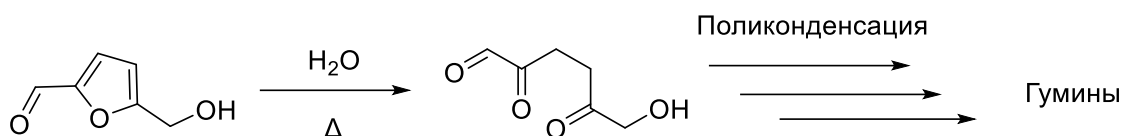


Схема 15. Процесс образования гуминов из ГМФ в воде.

Таблица 2. Стабильность ГМФ в водном растворе.

№	Катализатор	Конверсия %	Выход %		Т, °С	Доп. условия	Время, ч	Ссылка
			Прод.	Гумин.				
1	<i>пара</i> -TsOH	Низкая ^a	-	-	25	-	5	[62]
2	<i>пара</i> -TsOH	Низкая ^a	-	-	40	-	5	[62]
3	Au/SiO ₂	0	0	-	95	O ₂ 50 мл/мин	7	[57]
4	-	0	0	-	95	O ₂ 50 мл/мин	7	[57]
5	Гидроталькит	0	0	-	95	O ₂ 50 мл/мин	7	[57]
6	Al ₂ O ₃	0	-	-	90	O ₂ 0,8 МПа	24	[56]
7	CuO	3,0	3,0	-	90	O ₂ 0,8 МПа	24	[56]
8	Cs/MnO _x	8,3	8,3	-	100	O ₂ 1,0 МПа	4	[50]
9	SBA-NH ₂ - VO ²⁺ /Cu ²⁺	13,5	11,0	-	110	O ₂ 20 мл/мин	12	[63]
10	Au/Al ₂ O ₃	35,0	30,0	-	95	O ₂ 50 мл/мин	7	[57]
11	Mn ₂ O ₃	35,0	35,0	-	90	O ₂ 0,8 МПа	24	[56]
12	Ag ₂ O-Ca ₂ CO ₃	54,0	52,0	-	100	-	0,83	[52]
13	Mn _{0,70} Cu _{0,05} Al _{0,25}	90,0	90,0	-	90	O ₂ 0,8 МПа	24	[56]
14	Au/ Гидроталькит	99,0	99,0	-	95	O ₂ 50 мл/мин	7	[57]
15	NiCoMn (2 : 1)- LDHs/NF	100,0	91,7	-	35	1М NaOH (рН = 13,5), Эл.Окисл.	2,5	[64]
16	Pt/MCM-41	100,0	100,0	0	35	H ₂ , 0,8 МПа	2	[65]

17	Au/TiO ₂	100,0	100,0	-	30	O ₂ , 2,0 МПа; 20 eq, NaOH	18	[55]
18	NiCoFe-LDHs	100,0	99,1	-	55	1М NaOH (рН = 13,2), Эл.Окисл.	4	[66]
19	VO(H ₂ PO ₄) ₂	22,0	-	-	120	Воздух	10	[67]
20	Ru/Cs ₃ PW ₁₂ O ₄₀	23,7	9,8	-	110	O ₂ 20 мл/мин	12	[68]
21	Au/C	28,0	8,0	-	95	O ₂ 50 мл/мин	7	[57]
22	<i>para</i> -TsOH	Средняя ^а	-	+ ^б	70	-	5	[62]
23	-	35,0	1	-	70	-	16	[52]
24	-	45,0	-	+ ^б	135	-	49	[61]
25	-	50,0	-	+ ^б	150	-	6	[51]
26	-	81,4	1,8	-	200	N ₂ 4 МПа	2	[47]
27	-	85,0	-	+ ^б	135	-	120	[61]
28	-	100,0	-	64,6	220	-	5	[60]
29	-	100,0	-	+ ^б	к.т.	-	186 дней	[53]

а – визуальное наблюдение; б - отмечается образование гуминовых веществ, но отсутствует значение их выхода; LDHs/NF - слоистые двойные гидроксиды с никелевой губкой; MCM-41 - мезопористый силикатный материал;

При проведении реакций при более низких температурах ГМФ демонстрирует стабильность в присутствии нанесённых катализаторов различной природы даже в атмосфере кислорода, как при повышенном давлении, так и при барботировании газа через реакционную смесь (Таблица 2, пункты 1–18). В свою очередь, попытка провести реакции в водной среде при температуре выше 100 °С приводит к разложению субстрата (Таблица 2, пункты 26–29) [60]. При нагревании ГМФ в чистой воде без каких-либо других добавок до 150 °С конверсия составила 50% за 6 часов (Таблица 2, пункт 25) [51]. При более мягких условиях конверсия ГМФ не превышала 50% за 49 часов нагревания при 135 °С, в то время как при более высоких температурах конверсия была почти полной даже в инертной атмосфере (Таблица 2, пункт 24). Хотя водные растворы ГМФ довольно стабильны при кратковременном нагревании до 90–100 °С, исследования показали, что даже при комнатной температуре производное фурана медленно разлагается и полностью разрушается в течение 186 дней [53].

Также изучалось влияние *para*-толуолсульфоновой кислоты (*para*-TsOH) на ГМФ в водных растворах [62]. В этом случае стабильность оценивалась визуально по изменению цвета реакционной среды. Раствор оставался прозрачным при температуре 25 и 40 °С, но при повышении температуры до 70 °С смесь заметно темнела (Таблица 2, пункты 1, 2, 22).

Таким образом, использование воды в качестве растворителя для реакций с участием ГМФ можно считать удобным и экологичным способом получения или модификации этого фуранового соединения, но при этом необходимо тщательно следить за температурой реакции.

Она не должна превышать 200 °С, так как это приведёт к разрушению, но и не должна быть ниже 100 °С, так как в этом случае практически невозможно добиться высокого уровня конверсии субстрата. Если рассматривать условия, при которых ГМФ не подвергается конверсии или деградации, то малые значения конверсии достигнуты при температуре до 100 °С как в каталитических, так и в некаталитических условиях.

1.2.3 Стабильность ГМФ при использовании ДМСО в качестве растворителя

В ряде исследований сообщалось, что растворители с высокой температурой кипения, такие как ДМФА и ДМСО (Таблица 3), могут оказывать стабилизирующее действие и демонстрировать высокую конверсию с высокими выходами в реакциях с ГМФ [69–71]. Конверсия ГМФ в ДМСО в отсутствие каких-либо добавок после нагревания при 150 °С в течение 6 часов составила всего 3% (Таблица 3, пункт 6) [51]. Как предполагается, это связано с тем, что ДМСО может подавлять как образование побочных продуктов конденсации, так и регидратацию ГМФ до муравьиной и левулиновой кислот за счёт специфического сольватирования карбонильной группы, предотвращая атаку любых нуклеофильных агентов, которые могут присоединяться к ГМФ и образовывать нежелательные побочные продукты [72].

Таблица 3. Стабильность ГМФ в растворе ДМСО.

№	Катализатор	Конверсия %	Выход %		Т, °С	Доп. условия	Время, ч	Ссылка
			Прод.	Гумин.				
1	<i>para</i> -TsOH	Низкая ^a	-	-	25	-	5	[62]
2	<i>para</i> -TsOH	Низкая ^a	-	-	40	-	5	[62]
3	<i>para</i> -TsOH	Низкая ^a	-	-	70	-	5	[62]
4	$[(C_{18}H_{37})_2N(CH_3)_2]_6Mo_7O_{24}^a$	Низкая	-	-	130	O ₂ 20 мл/мин	4	[73]
5	V ₂ O ₅ /H-beta	2,0	-	-	100	O ₂ 0,1 МПа	5,5	[74]
6	-	3,0	-	-	150	-	6	[51]
7	Ag ₂ O-Ca ₂ CO ₃	6,0	3,0	-	100	-	50 мин	[52]
8	Fe ₃ O ₄ -CoO _x	13,4	10,8	-	80	O ₂ 20 мл/мин	12	[75]
9	SBA-NH ₂ - VO ²⁺ /Cu ²⁺	13,6	12,6	-	110	O ₂ 20 мл/мин	12	[63]
10	Fe ₂ O ₃ @HAP-Pd	14,2	9,5	-	100	O ₂ 30 мл/мин	6	[76]
11	Ru/Cs ₃ PW ₁₂ O ₄₀	21,9	19,5	-	110	O ₂ 20 мл/мин	12	[68]
12	V ₂ O ₅ /активированный уголь	37,7	37,7	-	100	O ₂ 0,28 МПа	4	[48]
13	Cs/MnO _x	71,6	71,6	-	100	O ₂ 1,0 МПа	4	[50]
14	Fe ₃ O ₄ /Mn ₃ O ₄	83,5	78,5	-	120	O ₂ 20 мл/мин	6	[77]
15	AlMe ₃	8,3	-	-	80	N ₂ , микроволновое излучение	10 мин	[78]
16	-	8,5	1,8	-	80	70% водный	12	[75]

						<i>t</i> -BuOOH		
17	Fe ₃ O ₄ -CoO _x	9,0	2,3	-	80	H ₂ O ₂	12	[75]
18	Pt/C	13,2	3,1	10,1	75	O ₂ 30 мл/мин, Na ₂ CO ₃ 1,85 экв.	6	[27]
19	Fe ₃ O ₄	13,2	3,4	-	80	70% водный <i>t</i> -BuOOH	12	[75]
20	VO(асас) ₂	19,0	10,0	-	90	O ₂ , 1 МПа	4	[79]
21	Fe ₃ O ₄ -CoO _x	97,2	76,3	-	80	70% водный <i>t</i> -BuOOH	12	[75]

а – визуальное наблюдение; б - отмечается образование гуминовых веществ, но отсутствует значение их выхода;

При окислении ГМФ до ДФФ с использованием оксида ванадия на активированном угле (V₂O₅/активированный уголь) [48] и ацетилацетоната ванадия VO(асас)₂ [79] в качестве катализаторов показано преобразование ГМФ в 37,7% и 19% соответственно, а осмоление исходных веществ минимально (Таблица 3, пункты 12, 20). При использовании силианового носителя с пришитыми аминогруппами и VO²⁺/Cu²⁺ для окисления ГМФ до ДФФ при 110 °С была достигнута также низкая конверсия 13,6% [63]. Обратная ситуация наблюдалась для марганецсодержащих катализаторов Cs/MnO_x [50] (Таблица 3, пункт 13) и Fe₃O₄/Mn₃O₄ (Таблица 3, пункт 14) [77]. В этих случаях самые высокие конверсии были достигнуты в полярных апротонных растворителях с высокими дипольными моментами и температурами кипения, таких как ДМСО (71% и 83% для Cs/MnO_x и Fe₃O₄/Mn₃O₄ соответственно) и ДМФА (76,8% и 84,5% для Cs/MnO_x и Fe₃O₄/Mn₃O₄ соответственно). На основании общих знаний о влиянии растворителей на протекание реакций можно сделать вывод, что полярные растворители могут стабилизировать заряженные или полярные промежуточные продукты, поэтому окисление ГМФ в высокополярных растворителях приводит к более высокой конверсии ГМФ, чем реакции в неполярных растворителях.

При проведении реакции Меервейна — Пондорфа — Верлея — Опенауэра (МПВО), в растворе ДМСО (Схема 16), наблюдалось лишь незначительное превращение ГМФ (8,3%) (Таблица 3, пункт 15) [78]. Этот факт можно объяснить наличием в ДМСО сульфоксидной группы, которая может взаимодействовать с кислотным катализатором Льюиса, препятствуя координации металла с одной из молекул ГМФ, необходимым для реакции МПВО.



Схема 16. Схема МПВО реакции с ГМФ.

Стоит отметить, что ДМСО способен вступать в реакции с ГМФ в определенных условиях, так побочное соединение метил(тиометил)фурфурол (МТМФ) образуется при одностадийном превращении фруктозы в ДФФ (Схема 17) [80].

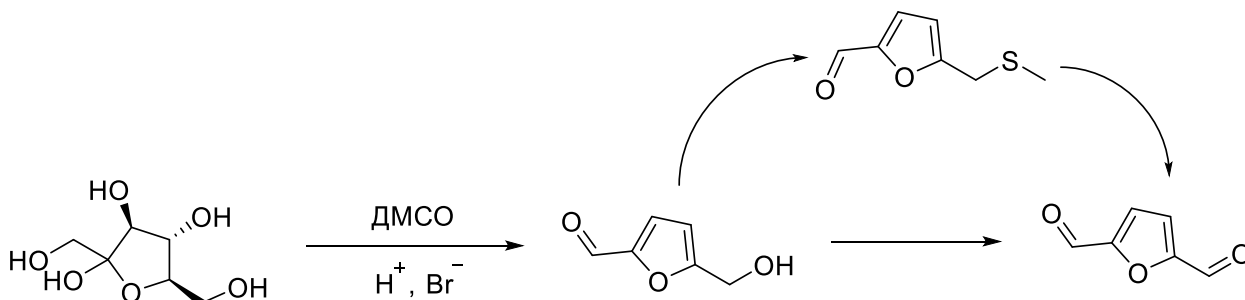


Схема 17. Схема получения ДФФ из фруктозы через промежуточное соединение.

В работе [27] окисление ГМФ до ФДКК проводилось при температуре 75 °С с использованием коммерческого катализатора Pt/C и газообразного кислорода при атмосферном давлении в качестве окислителя. Это привело к значительной гумификации исходного материала (Таблица 3, пункт 18). При использовании ДМСО в качестве растворителя и катализатора Pt/C для окисления ГМФ конверсия составила всего 13,2% при выходе продукта 3,1% через 6 часов [27], что говорит о низком разрушительном действии данной системы относительно используемого в реакции ГМФ, однако, малый выход целевого продукта относительно прореагировавшего ГМФ показывает что в данном случае значительно преобладают побочные реакции. Похожие результаты [75] были получены при окислении ГМФ катализатором $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-CoO}_x$ в ДМСО при температуре 80 °С. При использовании в качестве окислителя молекулярного кислорода или H_2O_2 конверсия ГМФ через 12 часов обработки составила всего 13,4% и 9% соответственно (Таблица 3, пункты 8, 17). Почти полная конверсия 97,2% была получена с использованием сильного окислителя *tert*-BuOOH (Таблица 3, пункт 21). Однако в отсутствие катализатора или только в присутствии носителя из оксида железа значения конверсии с этим окислителем составили 8,5% и 13,2% соответственно (Таблица 3, пункт 16, 19).

Полярность растворителя существенно влияет на эффективность окисления ГМФ с использованием катализатора на основе молибдена [73]. При использовании ДМСО в качестве растворителя, в сочетании с катализатором $[(\text{C}_{18}\text{H}_{37})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ конверсия ГМФ и выход продукта после 4 часов нагревания при 130 °С незначительны (Таблица 3, пункт 4). Однако при использовании менее полярного растворителя, такого как *para*-хлортолуол, достигается высокий выход ДФФ — 88%. Использование рутениевого катализатора при температуре 110 °С (Таблица 3, запись 11) [68] и оксида серебра при

температуре 100 °С (Таблица 3, пункт 7) [52] для частичного окисления ГМФ до 5-(гидроксиметил)фуранкарбоновой кислоты (ГМФКК) привело к относительно низким конверсиям производных фурана: 21,9% за 12 часов и 6% за 50 минут соответственно.

Квантово-химические расчёты взаимодействий ГМФ в смеси вода-ДМСО показывают, что сольватация ГМФ в ДМСО увеличивает энергию низшей свободной молекулярной орбитали гетероцикла, тем самым снижая восприимчивость производного фурана к нуклеофильной атаке и сводя к минимуму образование гуминовых веществ [81]. По сравнению с водой ДМСО преимущественно сольватирует карбонильную группу ГМФ, что объясняет экспериментально подтверждённую повышенную стабильность ГМФ в смесях ДМСО и воды.

Анализ ряда исследований, связанных с использованием ДМСО для превращения ГМФ в другие полезные производные фурана, показал высокую степень стабильности ГМФ в ДМСО, на что указывают высокие выходы целевых продуктов или низкие конверсии исходного производного фурана. Несмотря на то, что анализ литературы не фокусировался на поиске очевидно подходящих или неподходящих условий, в подавляющем большинстве ГМФ показывает высокую стабильность в данном растворителе, что также подтверждается квантово-химическими расчетами.

1.2.4 Стабильность ГМФ при использовании спиртов в качестве растворителей

Использование экологически чистых растворителей в сочетании с возобновляемыми фуранами (Таблица 4) открывает широкие возможности для повышения экологичности синтетической органической химии в лабораторных и промышленных масштабах [111]. Высокая стабильность ГМФ в этаноле при конверсии всего 15,5% была продемонстрирована после 2 часов обработки в жёстких условиях при температуре 200 °С в атмосфере азота под давлением 4 МПа (Таблица 4, пункт 21) [55]. При селективном гидрировании ГМФ до БГМФ при температуре 130 °С в течение 1 часа с использованием этанола и метанола в качестве растворителей образуется минимальное количество продуктов осмоления (Таблица 4, пункты 19, 20) [72].

Таблица 4. Стабильность ГМФ в растворах спиртов.

№	Катализатор	Конверсия %	Выход %		Т, °С	Доп. условия	Время, ч	Ссылка
			Прод.	Гумин.				
1	<i>para</i> -TsOH	Низкая ^a	-	-	25	Этанол	5	[62]
2	<i>para</i> -TsOH	Низкая ^a	-	-	40	Этанол	5	[62]
3	<i>para</i> -TsOH	Низкая ^a	-	-	25	<i>изо</i> -Пропанол	5	[62]
4	<i>para</i> -TsOH	Низкая ^a	-	-	40	<i>изо</i> -Пропанол	5	[62]
5	<i>para</i> -TsOH	Низкая ^a	-	-	25	1-Пропанол	5	[62]
6	<i>para</i> -TsOH	Низкая ^a	-	-	40	1-Пропанол	5	[62]

7	<i>para</i> -TsOH	Низкая ^а	-	-	25	<i>трет</i> -Бутанол	5	[62]
8	<i>para</i> -TsOH	Низкая ^а	-	-	40	<i>трет</i> -Бутанол	5	[62]
9	Ru/Al ₂ O ₃	3,0	3,0	-	120	Бутанол, O ₂ 0,28 МПа	4	[82]
10	Fe ₂ O ₃ @HAP-Pd(0)	10,4	9,5	-	100	Этанол, O ₂ , 30 мл/мин	6	[76]
11	Fe ₃ O ₄ -CoO _x	11,4	8,4	-	80	Этанол, 70% водный <i>t</i> -BuOOH	12	[75]
12	Ru/Al ₂ O ₃	18,0	18,0	-	120	Этанол, O ₂ 0,28 МПа	4	[82]
13	Ag ₂ O-Ca ₂ CO ₃	19,0	16,0	-	100	Метанол	0,83	[52]
14	Pt/MCM-41	27,2	22,5	4,7	35	<i>изо</i> -Пропанол, H ₂ 0,8 МПа	2	[65]
15	Ru/Al ₂ O ₃	40,0	40,0	-	120	<i>изо</i> -Пропанол, O ₂ 0,28 МПа	4	[82]
16	Cs/MnO _x	42,3	42,3	-	100	<i>изо</i> -Пропанол, O ₂ 1,0 МПа	4	[50]
17	Zr-SBA	67,2	66,2	-	120	<i>изо</i> -Пропанол, N ₂	2,5	[83]
18	Pt/MCM-41	72,1	69,6	2,5	35	Метанол, H ₂ 0,8 МПа	2	[65]
19	20Cu-Al ₂ O ₃	100,0	99,6	-	130	Метанол, H ₂ 3 МПа	1	[58]
20	20Cu-Al ₂ O ₃	100,0	99,3	-	130	Этанол, H ₂ 3 МПа	1	[58]
21	Co _x Cu _y -NC ^б	100,0	96,0	-	70	Метанол, O ₂ 0,1 МПа	3	[84]
22	-	15,5	2,3	-	200	Этанол	2	[47]
23	Pt/MCM-41	24,4	19,2	5,2	35	Бутанол, H ₂ 0,8 МПа	2	[65]
24	Pt/MCM-41	55,6	50,5	5,1	35	Этанол, H ₂ 0,8 МПа	2	[65]
25	Amberlyst 15	84,0	76,0	-	160	Этанол	2,5	[85]
26	<i>para</i> -TsOH	Средняя ^а	-	+ ^б	70	Этанол	5	[62]
27	<i>para</i> -TsOH	Средняя ^а	-	+ ^б	70	<i>изо</i> -Пропанол	5	[62]
28	<i>para</i> -TsOH	Средняя ^а	-	+ ^б	70	1-Пропанол	5	[62]
29	Ru/Cs ₃ PW ₁₂ O ₄₀	87,3	8,3	-	110	Этанол, O ₂ 20 мл/мин	12	[68]
30	<i>para</i> -TsOH	Высокая ^а	-	+ ^б	70	<i>трет</i> -Бутанол	5	[62]

а – визуальное наблюдение; б - отмечается образование гуминовых веществ, но отсутствует значение их выхода;

Показана попытка определить наиболее подходящие условия для селективного окисления ГМФ в спиртах [82]. Были протестированы легкодоступные растворители с умеренной температурой кипения, а в качестве катализатора использовался Ru/g-Al₂O₃. Самая высокая селективность образования ДФФ, составляющая 99%, была достигнута в спиртовых растворителях этаноле, 1-бутаноле и изопропаноле, но конверсия исходного субстрата в этих случаях была довольно низкой (18%, 3% и 40% соответственно), что указывает на высокую стабильность обоих фурановых соединений в этих растворителях (Таблица 4, пункты 9, 12, 15).

Использование катализатора Cs/MnO_x в сочетании с изопропанолом приводит к умеренному превращению ГМФ в ДФФ на уровне 42,3% [50]. При изучении гидрирования ГМФ в присутствии катализатора Pt/MCM-41 [65] было обнаружено, что селективность образования БГМФ была практически одинаковой для всех протестированных спиртов (Таблица 4, пункты 14, 18, 23, 24). Визуальная оценка раствора ГМФ в спиртах с добавлением *para*-TsOH показала, что при относительно низких температурах (25 и 40 °C) растворы ГМФ в этаноле, пропаноле и бутаноле не меняли цвет после добавления кислоты (Таблица 4, пункты 1–8), но при 70 °C наблюдалось заметное потемнение (Таблица 4, пункты 26–28) [62]. Наиболее значительное потемнение наблюдалось в растворе бутанола при температуре 70 °C (Таблица 4, пункт 30). Следует помнить, что в присутствии кислот Бренстеда возможна этерификация ГМФ со спиртами с образованием простых эфиров (Таблица 4, пункт 24) [85].

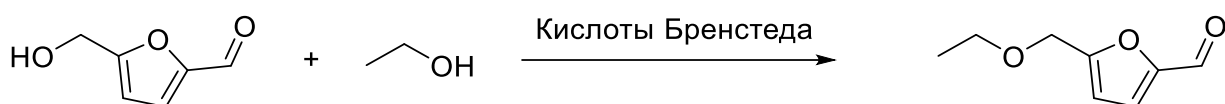


Схема 18. Этерификация ГМФ этанолом под действием кислот Бренстеда.

Обобщая информацию о стабильности ГМФ в спиртах (Таблица 4), можно сделать вывод, что эти растворители хорошо подходят как для реакций гидрирования, так и для реакций окисления с участием ГМФ даже в жёстких высокотемпературных условиях (Таблица 4, пункты 9–20). Следует отметить, что реакции гидрирования в сравнении с окислением считаются достаточно мягкими реакциями, не приводящими к раскрытию или осмолению фурановых производных. Однако при определённых условиях спирты могут вступать в реакцию с гидроксильной группой ГМФ, что приводит к образованию алкилированных фурановых простых эфиров.

1.2.5 Стабильность ГМФ при использовании MeCN, МИБК, EtOAc и ацетона в качестве растворителей

Полярные и низкокипящие растворители, такие как кетоны и сложные эфиры, очень удобны для использования в органическом синтезе благодаря сочетанию высокой растворяющей способности в отношении широкого спектра органических веществ с простотой выделения продуктов реакции после завершения синтеза (Таблица 5). Кетоны широко используются в качестве растворителей в различных химических реакциях с фуранами [47,48]. Кроме того, согласно классификации CHEM21 [86], ацетон, МИБК и метилэтилкетон относятся к «зелёной» группе рекомендуемых растворителей. Важно отметить, что проведение реакций в кислотной

или щелочной среде может привести к нежелательной альдольной конденсации между ГМФ и растворителем, поэтому следует с осторожностью подходить к выбору условий реакций. Использование кетонов в качестве единственного растворителя или в смеси с другими растворителями позволяет получать различные продукты, тем самым контролируя селективность реакций. Так, окисление ГМФ в чистом МИБК приводит только к образованию ДФФ, в то время как использование воды в качестве дополнительного растворителя для окисления альдегидной группы приводит к селективному одностадийному окислению ГМФ до ФДКК [87,88]. Показано [48], что в случае использования МИБК в качестве растворителя, при селективном окислении ГМФ наблюдается конверсия на уровне 63,7% при высокой селективности ДФФ, составляющей 98% (Таблица 5, пункт 11).

Таблица 5. Стабильность растворов ГМФ в MeCN, МИБК, EtOAc и ацетоне.

№	Катализатор	Конверсия %	Выход %		T, °C	Доп. условия	Время, ч	Ссылка
			Прод.	Гумин.				
1	<i>para</i> -TsOH	Низкая ^a	-	-	25	EtOAc	5	[62]
2	<i>para</i> -TsOH	Низкая ^a	-	-	25	Ацетон	5	[62]
3	Активированный уголь	2,9	2,9	-	100	МИБК, O ₂ 0,28 МПа	4	[48]
4	Fe ₃ O ₄ /Mn ₃ O ₄	9,1	7,7	-	120	MeCN, O ₂ 20 мл/мин	6	[77]
5	Fe ₃ O ₄ /Mn ₃ O ₄	17,8	15,4	-	120	МИБК, O ₂ 20 мл/мин	6	[77]
6	Ru/Cs ₃ PW ₁₂ O ₄₀	18,7	17,8	-	110	MeCN, O ₂ 20 мл/мин	12	[68]
7	C-Fe ₃ O ₄ -Pd	21,9	18,9	-	80	МИБК, O ₂ , 30 мл/мин, K ₂ CO ₃ 0,5 экв.	4	[89]
8	V ₂ O ₅ /активированный уголь	38,8	38,8	-	100	MeCN, O ₂ 0,28 МПа	4	[48]
9	VO(H ₂ PO ₄) ₂	43,1	43,1	-	120	МИБК	10	[67]
10	SBA-NH ₂ - VO ²⁺ /Cu ²⁺	58,3	54,6	-	110	МИБК, O ₂ 20 мл/мин	12	[63]
11	V ₂ O ₅ /активированный уголь	63,7	63,7	-	100	МИБК, O ₂ , 0,28 МПа	4	[48]
12	SBA-NH ₂ - VO ²⁺ /Cu ²⁺	73,0	68,4	-	110	MeCN, O ₂ 20 мл/мин	12	[63]
13	-	99,0	96,0	-	35	Ацетон NaOH 0,1 экв.	55 min	[90]
14	AlMe ₃	13,4	-	-	80	МИБК, N ₂ , микроволновое излучение	10 min	[78]
15	AlMe ₃	21,2	-	-	80	MeCN, N ₂ , микроволновое излучение	10 min	[78]
16	Cu-Al ₂ O ₃	100,0	87,0	-	130	МИБК, H ₂ 3 МПа	1	[58]

17	Cu-Al ₂ O ₃	100,0	89,0	-	130	MeCN, Н ₂ 3 МПа	1	[58]
18	<i>para</i> -TsOH	Средняя ^а	-	+ ^б	40	EtOAc	5	[62]
19	<i>para</i> -TsOH	Средняя ^а	-	+ ^б	40	Ацетон	5	[62]
20	-	34,0	5,7	+ ^б	200	EtOAc, N ₂ 4 МПа	2	[47]
21	V ₂ O ₅ /H-beta	90,0	25,0	-	100	МИБК, O ₂ 0,25 МПа	1,5	[74]
22	-	84,6	-	-	220	EtOAc	5	[60]
23	-	100,0	0,9	+ ^б	200	Ацетон, N ₂ 4 МПа	2	[47]
24	<i>para</i> -TsOH	Высокая ^а	-	+ ^б	70	EtOAc	5	[62]
25	<i>para</i> -TsOH	Высокая ^а	-	+ ^б	25	MeCN	5	[62]
26	<i>para</i> -TsOH	Высокая ^а	-	+ ^б	40	MeCN	5	[62]
27	<i>para</i> -TsOH	Высокая ^а	-	+ ^б	70	MeCN	5	[62]

а – визуальное наблюдение; б - отмечается образование гуминовых веществ, но отсутствует значение их выхода;

В результате альдольно-кетоновой конденсации ГМФ и ацетона [90] образуется множество продуктов, в том числе 4-(5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)бут-3-ен-2-он (ГА) и 1,5-бис(5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)пента-1,4-диен-3-он (ГАГ) (Схема 19), а также нежелательные продукты разложения и полимеризации. Селективность в отношении конкретного продукта можно контролировать, изменяя соотношение концентраций исходного ацетона и ГМФ (Таблица 5, пункт 13). Избыток ГМФ (Ацетон/ГМФ = 0,5) приводит к образованию ГАГ, в то время как увеличение содержания ацетона (Ацетон/ГМФ = 9,5) приводит к почти селективному образованию ГА. Следует отметить, что при достижении высокой конверсии избыток основания должен быть нейтрализован, иначе выход реакции уменьшится из-за разложения образовавшегося фуранового производного под воздействием NaOH.

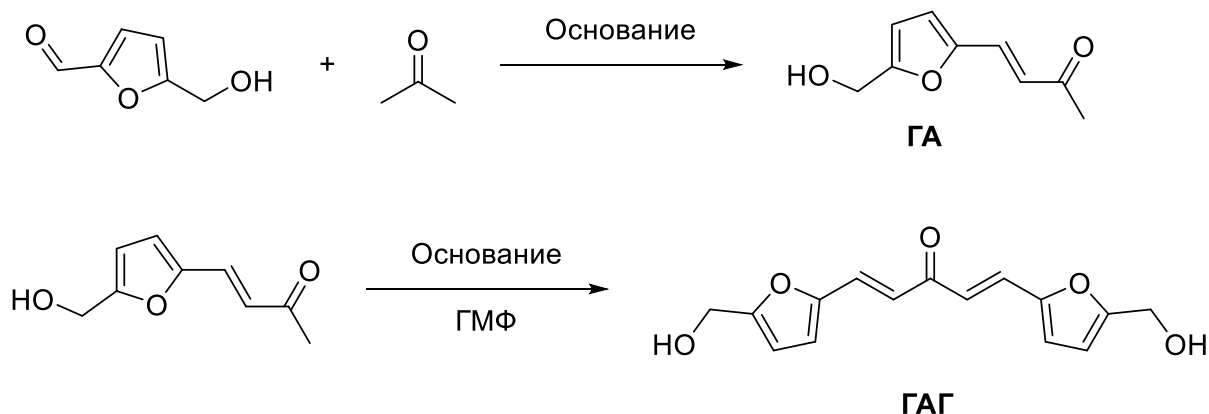


Схема 19. Схема последовательной альдольно-кетоновой конденсации ГМФ и ацетона.

Полярные апротонные растворители, такие как МИБК и MeCN, более эффективны для

гидрирования ГМФ при температуре 130 °С, что позволяет получить БГМФ с выходом 89% и 87%, соответственно, при использовании $\text{Cu-Al}_2\text{O}_3$ в качестве катализатора [58]. Кроме того, в отличие от водных растворов (Таблица 2, пункты 26, 28), при нагревании ГМФ в этилацетате при температуре 200 °С в течение 2 часов в инертной атмосфере конверсия субстрата составила всего 34%, в то время как в ацетоне при тех же условиях произошла полная деградация фурана [47]. Однако после нагревания при температуре 220 °С в течение 5 часов в этилацетате наблюдалась интенсивная деградация ГМФ со степенью конверсии 84,6% (Таблица 5, пункт 22) [60]. Стабильность ГМФ также оценивалась визуально в растворах ацетона, MeCN и этилацетата с добавлением *para*-TsOH [62]. Воздействие *para*-TsOH на раствор ГМФ в этилацетате или ацетоне при комнатной температуре не сопровождалось визуальным изменением окраски раствора. Однако нагрев реакционной смеси приводил к заметному потемнению раствора. В присутствии кислоты раствор ГМФ в MeCN изменял цвет как при комнатной, так и при повышенной температуре.

Обобщая информацию только о визуальной оценке степени разложения ГМФ, представленную в таблице 5, можно сказать, что MeCN, вероятно, плохо стабилизирует ГМФ в кислой среде даже при комнатной температуре и при умеренных температурах (Таблица 5, пункт 25–27). Однако в реакциях, катализируемых металлами, MeCN является приемлемым растворителем, обеспечивающим выход, сопоставимый со степенью превращения. При высоких температурах, превышающих 200 °С, использование ацетона и этилацетата приводит к высокой или полной конверсии ГМФ без образования желаемых продуктов (Таблица 5, пункт 22, 23). Эффективность и пригодность этилацетата в реакциях с ГМФ зависят от используемой температуры, в то время как МИБК, который часто используется как в качестве растворителя, так и в качестве экстрагента в реакциях с фуранами, подходит для реакций с участием ГМФ. Его использование в сочетании с ГМФ позволяет добиться высокой селективности и выхода, а также эффективно отделить образовавшиеся продукты от реакционной смеси.

1.2.6 Стабильность ГМФ при использовании толуола в качестве растворителя

Одной из целей исследований в области синтеза и функционализации фурановых производных является переход от невозобновляемых источников энергии и химических веществ к возобновляемым, что облегчит переход от линейной экономики к экономике замкнутого цикла. Хотя толуол широко используется в качестве растворителя в органическом синтезе [91,92], масштабное использование этого растворителя,

получаемого из ископаемого топлива, не способствует достижению цели по переходу на возобновляемое сырьё (Таблица 6). Однако, несмотря на это, данный растворитель активно применяется для проведения различных реакций с фурановыми производными. Так например, обработка ГМФ в жёстких условиях при температуре 200 °С в течение 2 часов под давлением азота 2,4 МПа приводит к низкой конверсии, составляющей всего 11,8% (Таблица 6, пункт 10) [47]. Для селективного гидрирования ГМФ до БГМФ используются медно-глинозёмные катализаторы [58]. В этом случае конверсия достигает 100%, но выход продукта составляет всего 58% (Таблица 6, пункт 13). Такие условия можно назвать негативными, поскольку около 40% исходного субстрата претерпело изменение в неидентифицируемые соединения.

Таблица 6. Стабильность раствора ГМФ в толуоле.

№	Катализатор	Конверсия %	Выход %		Т, °С	Доп. условия	Время, ч	Ссылка
			Прод.	Гумин.				
1	C-Fe ₃ O ₄ -Pd	9,2	6,4	-	80	O ₂ 30 мл/мин, K ₂ CO ₃ 0,5 экв.	4	[89]
2	Fe ₂ O ₃ @HAP-Pd(0)	9,4	7,4	-	100	O ₂ 30 мл/мин	6	[76]
3	VO(H ₂ PO ₄) ₂	15,0	15,0	-	120	-	10	[67]
4	Fe ₃ O ₄ /Mn ₃ O ₄	43,2	39,2	-	120	O ₂ 20 мл/мин	6	[77]
5	ZnFe _{1.65} Ru _{0.35} O ₄	94,0	93,2	-	110	O ₂ 20 мл/мин	4	[93]
6	V ₂ O ₅ /активированный уголь	95,1	95,0	-	150	-	6	[48]
7	SBA-NH ₂ - VO ²⁺ /Cu ²⁺	98,4	93,9	-	110	O ₂ 20 мл/мин	12	[63]
8	Ru/γ-Al ₂ O ₃	99,0	97,0	-	120	O ₂ 0,28 МПа	4	[82]
9	TfOH ^a	100,0	98,0	-	rt,	-	3	[94]
10	-	11,8	0,2	-	200	N ₂ 4 МПа	2	[47]
11	Ru/ Cs ₃ PW ₁₂ O ₄₀	54,6	49,2	-	110	O ₂ 20 мл/мин	12	[68]
12	Mn _{0.70} Cu _{0.05} Al _{0.25}	94,0	62,0	-	90	0,8 МПа	24	[56]
13	20Cu-Al ₂ O ₃	100,0	58,2	-	130	H ₂ 3 МПа	1	[58]
14	V ₂ O ₅ /H-beta	70,0	7,0	+ ^a	100	O ₂ 0,1 МПа	5,5	[74]

а – отмечается образование гуминовых веществ, но отсутствует значение их выхода;

Было проведено сравнение ряда органических растворителей для получения ДФФ из ГМФ с использованием нанесенного катализатора V₂O₅/активированный уголь [48]. Было установлено, что толуол демонстрирует самую высокую конверсию в изученных условиях. Конверсия ГМФ достигает 95% при сопоставимом выходе ДФФ (Таблица 6, пункт 6).

Однако существуют примеры с чрезвычайно низкой конверсией ГМФ в толуоле, например, с достижением конверсии всего 9,4% и выходом ДФФ 7,4% (Таблица 6, пункт 2) [76]. Кроме того, была выявлена четкая зависимость увеличения конверсии ГМФ от полярности используемого в реакции растворителя: *пара*-хлортолуол – толуол – этанол – ДМСО – вода. ГМФ также продемонстрировал высокую стабильность в толуоле, при нагревании до 80 °С в течение 4 часов, что можно объяснить малой концентрацией ГМФ (0,05 М) (Таблица 6, запись 1) [89]. Степень превращения ГМФ и общая селективность по фурановым продуктам были высокими в полярных растворителях, в то время как в неполярном толуоле и МИБК конверсия и селективность были значительно ниже (Таблица 6, пункт 3) [67].

В присутствии катализатора $V_2O_5/H\text{-beta}$ степень конверсии ГМФ составляет 70% со значительным образованием гуминовых веществ, что указывает на разрушительный характер этой системы, при использовании толуола в качестве растворителя (Таблица 6, пункт 14) [74]. Если реакция проводилась в толуоле или α,α,α -трифтортолуоле, выход ДФФ после 5,5 минут реакции составлял примерно 5–10%, что явно указывает на преобладание побочных реакций, в том числе образования гуминовых веществ и других продуктов, которые невозможно обнаружить с помощью ГХ-МС. Селективное окисление ГМФ до ДФФ проводилось на оксидном катализаторе на основе рутения с использованием молекулярного кислорода в качестве окислителя [82]. Толуол оказался лучшим растворителем для этого синтеза, обеспечив полное превращение ГМФ с селективностью 97% по ДФФ (Таблица 6, пункт 8).

Протонирование атома кислорода в карбонильной и гидроксильной группах ГМФ в сильноокислых условиях (Схема 20-1) (Таблица 6, пункт 9) приводит к образованию катионного промежуточного соединения, в результате чего после дегидратации образуется гетероароматический дикатион бензильного типа (Схема 20-2) [94]. Атом углерода протонированной альдегидной группы несет большой положительный заряд и вносит значительный вклад в низшую незанятую молекулярную орбиталь. Это указывает на то, что этот атом углерода может быть электрофильным реактивным центром как в зарядовом, так и в орбитальном отношении и способен легко замещать атом водорода в бензоле или толуоле. Кроме того, увеличение положительного заряда гетероароматических атомов углерода C2 и C5 и уменьшение отрицательного заряда атомов C3 и C4 способствуют значительной делокализации положительного заряда в фурановом кольце.

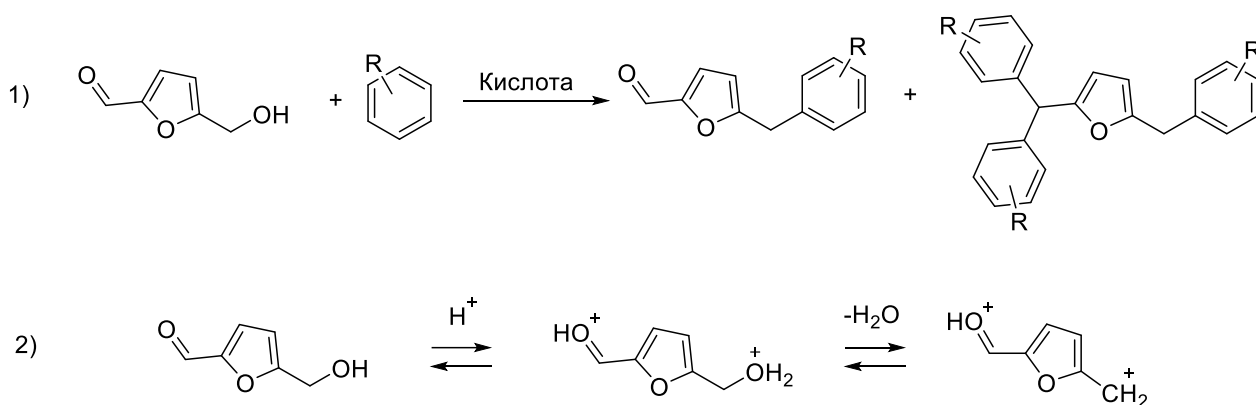


Схема 20. 1) Реакция аренов с ГМФ в сильнокислотных условиях; 2) Протонирование и дегидратация ГМФ, приводящие к образованию дикатионного промежуточного соединения.

Анализ ряда работ, полностью или частично посвященных использованию толуола в качестве растворителя в реакциях с ГМФ, позволяет сделать вывод, что этот растворитель в определенных условиях является подходящим (Таблица 6, пункты 1–11). Однако следует отметить, что при использовании сильных кислот ароматические углеводороды могут вступать в реакцию с ГМФ, что приводит к образованию соответствующих изомерных продуктов. Это является ограничивающим фактором для использования аренов в качестве растворителей для селективного синтеза в кислой среде.

1.2.7 Влияние растворов органических кислот на ГМФ

Хорошо известно, что многие фурановые соединения ацидофобны [95]. При изучении влияния кислот на фурановые соединения важно учитывать их силу, поскольку довольно слабые кислоты, такие как левоулиновая и муравьиная (Таблица 7, пункт 2, 3), не оказывают никакого влияния на ГМФ [30], в то время как более сильные кислоты, такие как щавелевая, вызывают деградацию ГМФ (Таблица 7, пункты 4, 5). Однако при оценке стабильности ГМФ в слабой уксусной кислоте методом обработки раствора при температуре 200 °С в течение 2 часов под давлением 4 МПа в среде инертного азота [47] была достигнута почти полная деградация фурана (Таблица 7, пункт 6), что указывает на высокую разрушительную силу этих условий реакции. Интересно, что смесь растворителей «FORMACELL», состоящая из уксусной и муравьиной кислот в соотношении 9:1 (по массе) с содержанием воды 15%, предотвращает разложение ГМФ в течение 275 дней при комнатной температуре [53].

Таблица 7. Эффект раствора органических кислот на ГМФ.

№	Кислота	Конверсия %	Т, °С	Время, ч	Ссылка
1	Уксусная: муравьиная, 9:1	Низкая	к.т.	275 дней	[53]
2	Левулиновая	0	98	1	[30]
3	Муравьиная	0	98	1	[30]
4	Щавелевая	24	98	1	[30]
5	Уксусная	42	110	6	[51]
6	Уксусная	97	200	2	[47]

Было показано влияния сильной органической кислоты *para*-TsOH на растворы ГМФ в течение 5 часов при различных температурах: 25, 40 и 70 °С. Для этого исследования выбраны шесть экологически чистых растворителей (вода, этанол, пропанол-2, трет-бутанол, ацетон и этилацетат) и шесть «проблемных» (по классификации СНЕМ21 [86]) растворителей (ацетонитрил, дихлорметан), хлороформ, ДМФА, ДМСО и пропанол-1) [62]. Примечательно, что после обработки кислотой, растворы ГМФ не меняли своей окраски только в ДМФА и ДМСО после обработки при температуре 70 °С, в то время как в остальных случаях наблюдалось сильное потемнение анализируемой среды. Также, при температуре 40 °С не наблюдалось потемнения в воде и спиртах, в то время как использование ацетона, ацетонитрила, этилацетата и хлороформа приводило к заметному потемнению среды.

1.2.8 Влияние растворов минеральных кислот на ГМФ

В рамках концепции устойчивого развития использование водных растворов минеральных кислот для преобразования ГМФ предпочтительнее, чем использование других растворителей для той же цели. Показано влияние различных минеральных кислот (ортофосфорной, соляной, серной и йодоводородной) на стабильность ГМФ в водном растворе при концентрации субстрата и кислоты 0,1 М и 1 М (Таблица 8) [30]. Эксперименты проводили в течение 1 часа при 98 °С (Таблица 10, записи 1, 4, 5, 8), и степень конверсии увеличивалась в следующем порядке: ортофосфорная кислота, соляная кислота, серная кислота и йодоводородная кислота.

Таблица 8. Эффект минеральных кислот на конверсию ГМФ.

№	Кислота	Конверсия %	Т, °С	Время, ч	Ссылка
1	Ортофосфорная	6	98	1	[30]
2	Серная	25 ^a	4	336	[96]
3	Серная	43	135	0,36	[61]
4	Соляная	52	98	1	[30]

5	Серная	57	98	1	[30]
6	Серная	65	125	2	[97]
7	Серная	70 ^a	170	0,166	[96]
8	Йодоводородная	76	98	1	[30]
9	Серная	80 ^a	20	96	[96]
10	Серная	90	135	2	[61]
11	Серная	100	135	18	[61]

a - Выход гуминовых веществ

Влияние кислоты и температуры на ГМФ было изучено путём приготовления смеси ГМФ и H_2SO_4 в воде в молярном соотношении 1/0,36 [96]. Наблюдалось образование нерастворимых твёрдых гуминовых веществ, что также сопровождалось потемнением реакционной среды. Реакционная смесь теряет текучесть через 14 и 4 дня при температуре 4 °C и 20 °C соответственно, что свидетельствует о более быстром образовании гуминовых веществ при комнатной температуре. При повышении температуры до 170 °C формирование гуминовых веществ протекало гораздо быстрее, достигая 70% через 10 минут нагревания. Таким образом, присутствие сильных кислот в водных растворах приводит к гумификации и полимеризации ГМФ даже при низких температурах. Этерификация и ацетализация являются основными типами реакций при образовании гуминовых соединений при низких температурах (4 °C), в то время как при более высоких температурах (20 °C и 170 °C) гуминовые вещества содержат больше участков альдольной конденсации и этерификации с левулиновой кислотой.

1.2.9 Стабильность ГМФ в присутствии оснований

Другим распространённым компонентом реакционной смеси в органическом синтезе являются органические и неорганические основания. Низкая стабильность фуранового ядра вынуждает исследователей тестировать различные основания в поисках оптимального для каждой конкретной реакции [76,98,99]. В процессе окисления ГМФ, карбонатные основания с различными щелочными металлами не показали различий во время протекания реакции [76], при этом были получены аналогичные конверсии ГМФ и выходы ФДКК при использовании K_2CO_3 , Na_2CO_3 и Cs_2CO_3 . Однако при использовании NaOH была достигнута высокая конверсия ГМФ в 98,8%, но выход ФДКК был умеренный (71,8%), что связано со значительно большей основностью гидроксида натрия по сравнению с карбонатами, что приводит к деградации исходного субстрата. Конверсия ГМФ и выход ФДКК были низкими и не превышали 3% при использовании пиридина в качестве модельного слабого органического основания [76].

Сравнение стабильности ГМФ и БГМФ в водном растворе гидроксида калия показало, что фурановый диол значительно более стабилен в этих условиях [100,101]. Примерно 60% ГМФ

деградировало в течение 1 и 6 часов после начала исследования в случае NaOH и KOH соответственно, в то время как БГМФ оставался стабильным без каких-либо признаков образования смол или гумификации. Также была оценена визуальная стабильность ГМФ в различных электролитах [98]. В присутствии NaHCO_3 и NaOH раствор становился жёлтым, что указывает на полимеризацию или разложение ГМФ в щелочных условиях. В растворах нейтральных солей или разбавленной серной кислоты окраска не появлялась.

1.3 Проблема стабильности фурановых соединений и её решение

Фурановый гетероцикл относится к ароматической системе, поскольку имеет плоскую, сопряженную и замкнутую систему, содержащей систему из 6 π -электронов, что согласуется с правилом Хюккеля. Это обусловлено неподеленной парой электронов атома кислорода, которые делокализованы в кольцо, образуя систему из 6 π -электронов. Электроотрицательность гетероатома в цикле играет важную роль в определении ароматичности. Кислород в фуране самый электроотрицательный атом, он сильно удерживает свои неподелённые электронные пары, что снижает их отдачу в ароматическую систему. По этой же причине фурановые производные в зависимости от заместителей во втором и пятом положении могут проявлять не ароматичные, а диеновые свойства [44].

Профили реакционной способности пиррола, фурана и тиафена в реакциях электрофильного замещения указывают на существенные различия. Реакционная способность снижается примерно на 10 порядков в ряду пиррол > фуран > тиафен. Это может быть объяснено различными условиями делокализации электронной плотности атомов кольца в которых происходит перекрытие π -орбиталей атомов углерода и неподеленных пар гетероатомов [102]. Представление о более высокой ароматичности тиафена по сравнению с пирролом и фураном возникло в основном из-за неспособности тиафена реагировать с малеиновым ангидридом по механизму реакции Дильса-Альдера в типичных термических условиях, в сочетании с твердым пониманием того, что чем ароматичнее система, тем выше энергетический барьер, поскольку он должен преодолеть ароматическую стабилизацию [103].

Атом серы в тиафене и селен в селенофене имеют ещё меньшую электроотрицательность по сравнению с фураном и пирролом и более крупные орбитали, которые эффективнее перекрываются с π -системой кольца, что дополнительно стабилизирует ароматическую систему. Взаимодействие неподеленной электронной пары гетероатома с π -системой кольца, в основном состоянии оценивается в 61,9 ккал/моль в пирроле, 42,9 ккал/моль в фуране, 41,9 ккал/моль в тиафене и 33,0 ккал/моль в селенофене. Поскольку именно это взаимодействие придает кольцу ароматический характер,

стабилизируя шестиелектронную системы, порядок увеличения ароматичности гетероциклов должен быть следующим: пиррол, фуран, тиофен, селенофен (Рисунок 2) [103].



Рисунок 2. Относительная ароматичность циклических соединений.

Псевдоароматичность и ацидофобность [104] фуранового гетероцикла являются следствием электрон-избыточности и неравномерного распределения электронной плотности кольца, что приводит к протонированию с последующим раскрытием в присутствии кислотных катализаторов и обуславливает относительно слабую устойчивость всей молекулы.

Изучение проблемы стабильности фурановых соединений является актуальной задачей в настоящее время. В работах последних лет встречается изучение стабильности ГМФ в бинарных растворителях, известных как глубокие эвтектические растворители (ГЭР) [105]. Как правило, ГЭР получают путем смешивания соединений с донорами водородных связей (ДВС) и акцепторами водородных связей (АВС) (Рисунок 3). Для оценки стабильности приготовленные растворы ГЭР-ГМФ хранились в герметичных условиях и проверялись в течение 30 дней с помощью ^1H ЯМР.

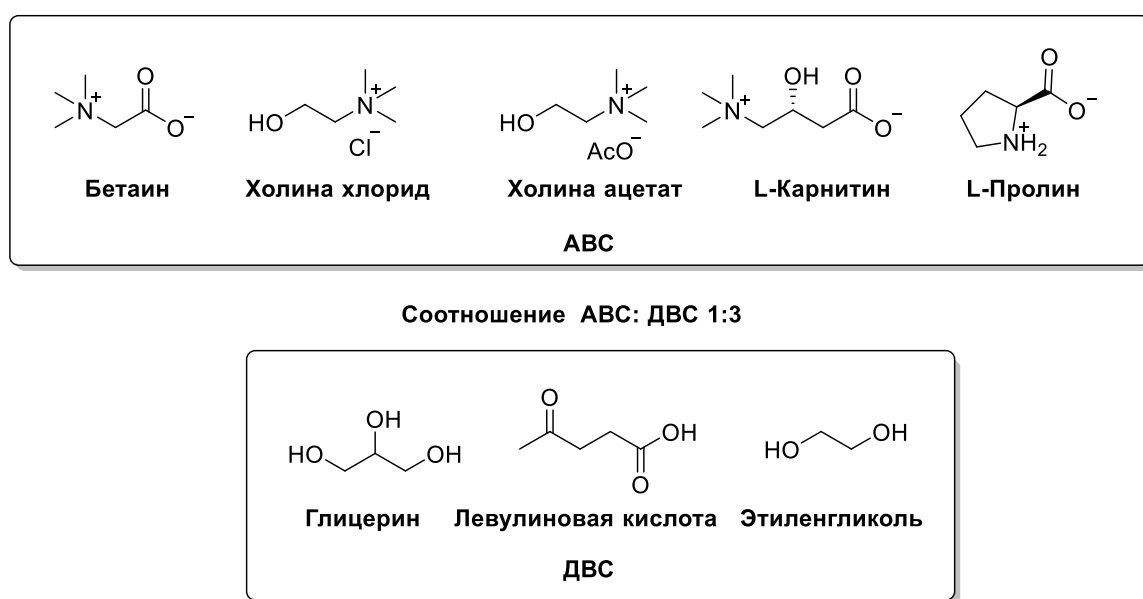


Рисунок 3. Акцепторы и доноры водородных связей, используемые для получения ГЭР.

ГМФ в целом хорошо сохранял стабильность в большинстве ионных жидкостях, за исключением тех, которые содержали пролин и холина хлорид. Ионы хлора способствовали окислению ГМФ до ГМФКК или распаду до левулиновой кислоты (Схема 21). ГЭР на основе бетаина оказались особенно перспективными, поскольку сочетали в себе более высокую растворяющую способность и повышенную стабильность ГМФ.

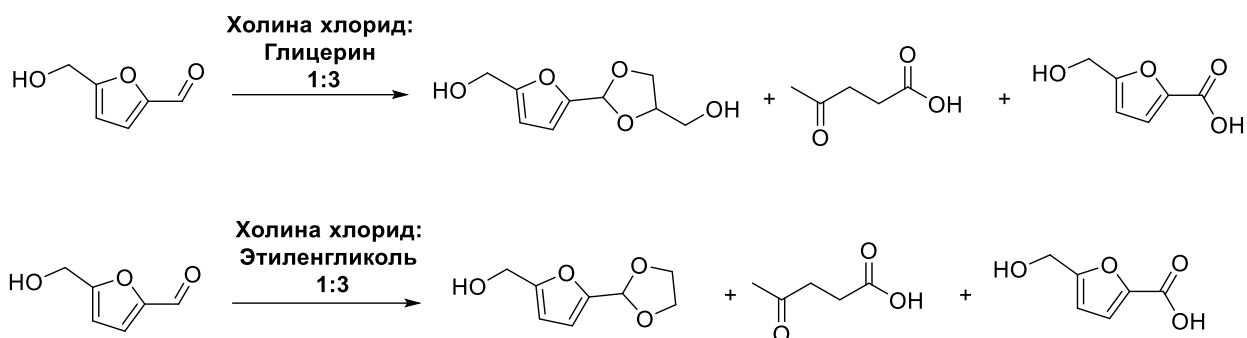


Схема 21. Побочные реакции, протекающие в ГЭР.

Согласно новым представлениям ГЭР рассматриваются как «специально подобранные растворители» с синергетическим действием компонентов при формировании сольватной оболочки. В частности, сложные и настраиваемые механизмы сольватации в этих системах могут влиять на переходное состояние реакций, протекающих в растворах, позволяя химикам управлять конкурентными реакциями с помощью кинетического контроля. Это, в свою очередь, позволяет избирательно формировать продукты за счет преимущественной стабилизации определенных переходных состояний посредством целенаправленного эффекта сольватации. Это может, например, позволить эффективно получать ГМФ из лигноцеллюлозной биомассы с помощью кислотного катализа [106].

В работе [107] авторы, проводя реакцию Кнёвенгала между ГМФ и кислотой Мельдрума, случайно обнаружили, что добавление 1% по массе дитионита натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) существенно повышает выход реакции и сокращает образование гуминов (Схема 22).

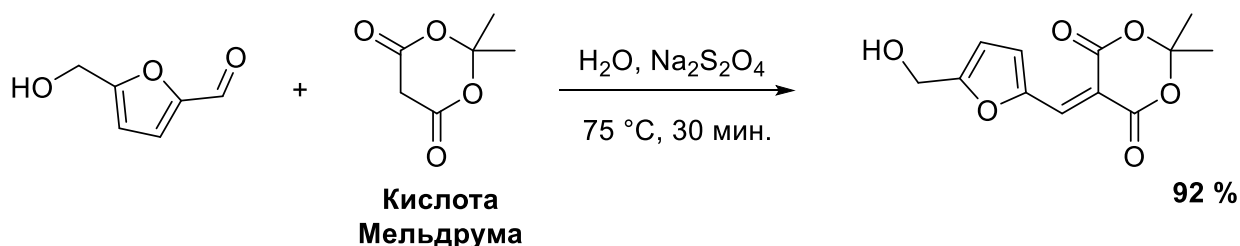


Схема 22. Схема реакции ГМФ с кислотой Мельдрума.

Нагревание ГМФ до 120 °С в течение 4 часов с 1% массовой добавкой дитионита натрия предотвращает любую деградацию, что является беспрецедентным эффектом в отношении стабильности ГМФ (Таблица 9). Также после двух месяцев хранения ГМФ при комнатной температуре неочищенный маслянистый образец подвергался деградации 40% в отсутствии стабилизатора и 18% в присутствии дитионита натрия.

Таблица 9. Конверсия ГМФ в зависимости от добавленной стабилизирующей добавки (1 масс.%) при нагревании реакционной смеси до 120 °С в течение 4 часов без растворителя. [107]

№	Добавка	ГМФ [% исходного]	ОБМФ [% образовавшегося]	Гуминовые вещества [% образовавшегося]
1	-	37	33	30
2	ДМСО	46	33	21
3	Аскорбиновая кислота	42	49	8
4	Ионол	48	43	9
5	Zn ⁰	71	10	19
6	Мочевина	63	0	47
7	Холин хлорид	86	14	Следы
8	Na ₂ S ₂ O ₅	85	6	9
9	Na ₂ S ₂ O ₄	100	0	0

ОБМФ - 5,5'-[оксибис(метилден)]бис-2-фурфурол

Выход ГМФ из фруктозы, а также степень его чистоты, существенно увеличиваются при добавлении дитионита натрия: выход достигает 98%, при чистоте продукта 92%. Очистка ГМФ методом вакуумной перегонки в присутствии 2 мас.% дитионита натрия оказывает положительное влияние на эффективность процесса, обеспечивая получение до 85% высокоочищенного продукта, тогда как в отсутствие добавки выход составляет лишь 52% недостаточно очищенного ГМФ. Введение 1 мас.% дитионита натрия при проведении реакции Канниццаро с ГМФ позволяет достичь количественного выхода целевых продуктов (100%), что подтверждено данными ЯМР-спектроскопии. Таким образом, применение дитионита натрия в качестве стабилизирующей добавки представляет собой перспективный подход, потенциально применимый в масштабируемых технологических процессах.

Предварительная визуальная оценка стабильности растворов ГМФ в присутствии *para*-TsOH [62] позволила исключить растворители, в которых наблюдалось потемнение реакционной среды. Дальнейшее проведение целевой реакции осуществлялось только в тех средах, в которых отсутствовали признаки визуального осмоления. Использование данного подхода в предварительной оценке стабильности способствует снижению затрат времени и материальных ресурсов.

Исследование стабильности производных фурфуроливого спирта [108] показало, что 5-

(диметиламинометил)фурфуриловый спирт проявляет высокую устойчивость к деструкции в сильноокислых средах (Рисунок 4). Данная стабильность обусловлена тем, что диметиламиногруппа преимущественно находится в протонированной форме (диметиламмоний-ион). Вероятным механизмом стабилизации является электростатическое отталкивание между положительно заряженной диметиламмониевой группой и ионами гидроксония, а также индуктивное влияние, снижающее электронную плотность фуранового кольца и, как следствие, его реакционную способность в реакциях электрофильного замещения. Кроме того, более высокая скорость разложения 5-метилфурфурилового спирта по сравнению с фурфуриловым спиртом указывает на отсутствие эффективной стерической защиты со стороны метильной группы либо на её донорный индуктивный эффект, способствующий протонированию и последующему ускоренному взаимодействию с нуклеофильными реагентами.

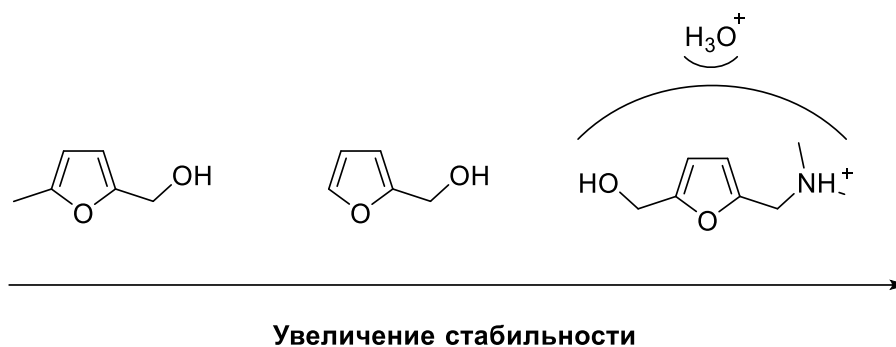


Рисунок 4. Относительная стабильность производных фурфурилового спирта в кислых условиях и электростатическое отталкивание иона гидроксония ионом диметиламмония.

Из-за разницы в составе функциональных групп 2 и 5 положения фуранового ядра БГМФ и ФДКК, эти соединения проявляют разную термическую стабильность. ФДКК может выдерживать высокие температуры, например при объемной полимеризации при температуре выше 200 °С [109]. В отличие от ФДКК, БГМФ обладает ограниченной термической стабильностью и начинает разлагаться уже при температуре 120–130 °С [110]. Эти различия можно объяснить разницей в реакционной способности и электроотрицательности карбоксильных групп и гидроксильных групп, расположенных рядом с фурановым кольцом. Карбоксильные группы ФДКК уже находятся в высшей степени окисления, в то время как гидроксильные группы БГМФ все еще подвержены окислению. ГМФ, как и БГМФ, содержит метокси-группу, присоединенную к фурановому кольцу. Известно, что эта часть ГМФ способна вступать в реакцию с водой, разрывая кольцевую структуру и образуя 2,5-диоксо-6-гидроксигексанал в результате

многоступенчатого процесса, который впоследствии приводит к образованию гуминовых веществ. Аналогичная реакция может происходить при термической деструкции БГМФ в присутствии влаги.

При работе с производными фурана и выборе синтетического пути, если это возможно, следует отдавать предпочтение таким производным, содержащим электроотрицательные группы хотя бы в одном положении фуранового ядра, которые способны снижать электронную избыточность гетероцикла, повышая термодинамическую стабильность молекулы.

1.4 Заключение

Несмотря на значительный потенциал ГМФ в качестве возобновляемой альтернативы нефтехимическим соединениям, низкая стабильность фуранового ядра является сдерживающим фактором в развитии экологически чистых технологий. По этой причине особое внимание необходимо уделять точному подбору условий реакции и растворителей для каждой реакции с участием ГМФ. Полярные апротонные растворители оказывают различное влияние на ГМФ. В ацетоне и этилацетате при температуре около 200 °С в отсутствие добавок наблюдается значительная деградация ГМФ. Кроме того, использование кетонов вместе с основаниями часто приводит к альдольной конденсации ГМФ и молекул растворителя. ДМСО является предпочтительным растворителем для реакций с ГМФ, поскольку в зависимости от условий он обеспечивает либо низкую конверсию исходного соединения без его разложения, либо высокий выход целевых продуктов. Это свидетельствует о хорошей совместимости ДМСО с ГМФ и его способности препятствовать нежелательным побочным процессам деградации. Однако, несмотря на различное воздействие полярных апротонных растворителей на ГМФ, все эти растворители достаточно эффективны для гидрирования ГМФ даже в жёстких условиях.

Спирты эффективны как при гидрировании, так и при окислении, но присутствие кислот и спиртов может привести к нежелательному образованию простых эфиров. Сильные кислоты способствуют образованию катионных соединений из ГМФ, что приводит к реакциям с нуклеофильными ароматическими углеводородами. Уксусная и щавелевая кислоты вызывают разложение ГМФ, в то время как муравьиная и левоулиновая кислоты более благоприятны и могут использоваться в качестве мягких добавок для реакций, катализируемых кислотами.

Чтобы изучить влияние температуры на стабильность ГМФ в различных растворителях, все данные из таблиц 1–6 объединены в единый график. На рисунке 5 показана зависимость между селективностью реакции, которая представляет собой разницу

между конверсией ГМФ, и выходом целевого продукта, и температурой реакции.

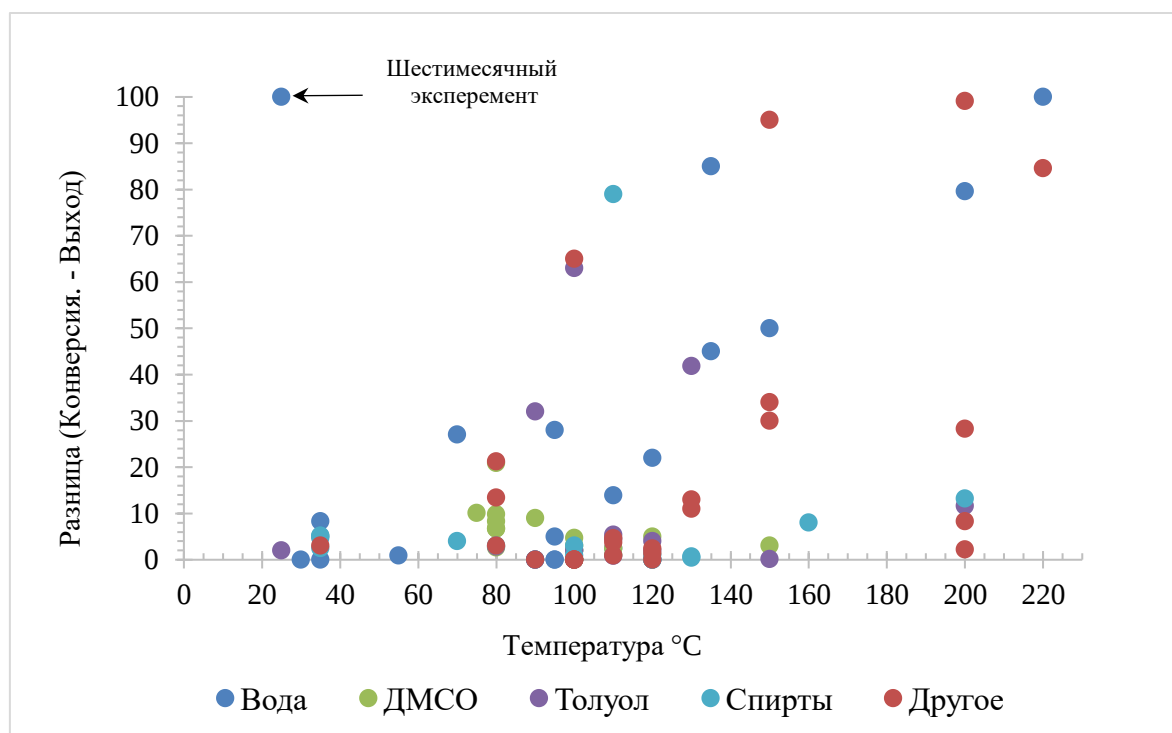


Рисунок 5. Влияние температуры на селективность реакций с участием ГМФ.

Рассматривая данные о влиянии температуры, можно отметить, что при проведении реакций в водных растворах следует избегать температур выше 130–150 °C. В таких условиях почти всегда наблюдается значительная деградация фуранового гетероцикла с образованием гуминовых веществ. Большинство рассмотренных реакций проводились в диапазоне температур 80–120 °C, характерном для органического синтеза, при этом многие точки на графике накладываются друг на друга. Легко заметить, что при более низких температурах разница в конверсии субстрата и выходе продукта зачастую невелика. Однако при нагревании реакционных систем до температуры около 100 °C скорость параллельных нежелательных реакций значительно возрастает, что приводит к снижению селективности процесса. По этой причине оптимизация каталитических систем особенно важна при проведении реакций при высоких температурах. Кроме того, высокая селективность при использовании диметилсульфоксида в представленном диапазоне температур делает этот растворитель перспективным вариантом для реакций, проводимых в широком диапазоне температур. Следует отметить, что время также является важным фактором, поскольку даже без нагревания ГМФ полностью разлагается в водном растворе через 6 месяцев.

2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

Хотя получение фурановых производных путем дегидратации природных углеводов является классическим и общеизвестным методом, эффективность таких реакций обычно не очень высока. Еще в 1987 году [6], 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. Одним из наиболее широко используемых растворителей для получения ГМФ с высоким выходом из фруктозы является ДМСО [20, 24–26] из-за благоприятного распределения аномерных форм углеводов в этом растворителе – соотношение фуранозных и пиранозных форм составляет 67 к 30, причем только 3% находятся в открытой форме [114], что облегчает последующее образование фуранового гетероцикла. Также, согласно руководству по выбору зеленого растворителя CHEME21 [86], ДМСО можно считать «рекомендуемым» растворителем из-за его безопасности для человека и низкой токсичности [86]. Попытка воспроизвести методику 1987 года привела к образованию не более 41% продукта после очистки. В попытке увеличить выход реакции без использования дорогостоящих катализаторов, таких как драгоценные металлы или ионные жидкости, была снижена температура реакции и исследовано влияние различных стабилизирующих добавок, описанных в литературе, на выход ГМФ: бромистого натрия [29], TBPBr [30] и дитионита натрия [31] (Схема 23, Таблица 10).

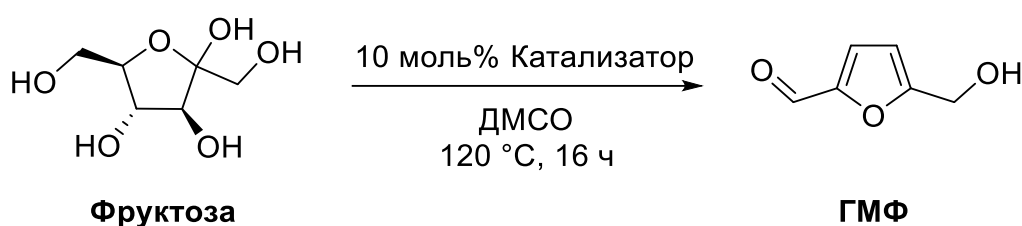


Схема 23. Синтез ГМФ из фруктозы в ДМСО при 120 °С.

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

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

Стабилизирующий эффект дитионита натрия на образование ГМФ был ранее обнаружен в двухфазных системах, что проявляется в предотвращении раскрытия фуранового кольца с превращением ГМФ в органические кислоты и гумины [107,115], уменьшении нежелательных побочных окислительных процессов [116] и предотвращении образования смолистых продуктов разложения [117]. В отличие от предыдущих работ, добавление дитионита натрия в данную реакцию систему (Таблица 10-2) приводит к заметной гумификации и осмолению субстрата при значительном снижении выхода ГМФ по сравнению с дегидратацией фруктозы в отсутствие какой-либо добавки (Таблица 10-1). При этом обе бромидные добавки значительно увеличивают эффективность и выход реакции (Таблица 10-3, 4).

Ранее был обнаружен заметный стабилизирующий эффект небольшой добавки бромида тетрабутилфосфония при однореакторной реакции дегидратации фруктозы в ГМФ с последующим окислением гидроксиметильной группы до карбонильного фрагмента под действием избытка дифенилдисульфида [118]. Авторы данного метода предполагали участие соли фосфония только в конечной стадии окисления ГМФ в ДФФ, однако в отсутствие какого-либо окислителя (кроме ДМСО) показано, что эта четвертичная соль также оказывает заметное влияние на ход первой стадии, позволяя получить ГМФ с выходом 86% после очистки. Стабилизирующий эффект и увеличение выхода реакции, хотя и в меньшей степени, наблюдалось и в случае использования вместо четвертичной фосфониевой соли существенно более доступного бромида натрия, что позволило достичь выхода ГМФ 77%. По-видимому, в этом процессе существенную роль играет большая растворимость соли фосфония в ДМСО по сравнению с растворимостью натриевой соли. Хотя точная роль бромидных добавок на данный момент окончательно не установлена, предполагается [119,120], что роль различных катионов и анионов в каталитической дегидратации фруктозы заключается в образовании водородных связей с гидроксильными группами, облегчающих перенос протонов в этих группах, а также обеспечивающих полярную среду для стабилизации интермедиатов и переходных состояний в ходе реакции (Схема 24).

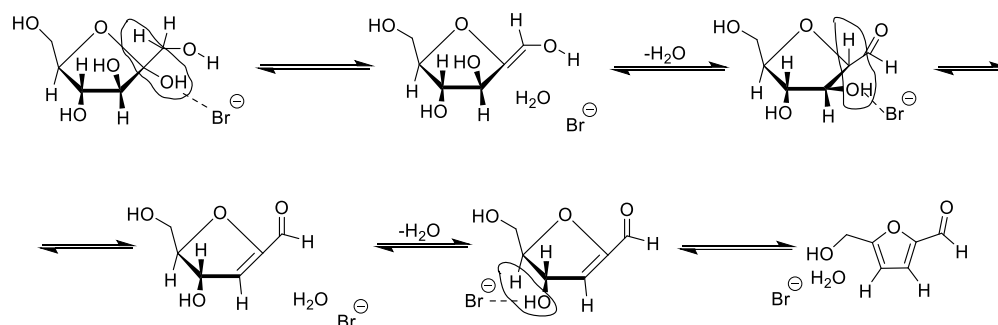


Схема 24. Предполагаемый механизм катализируемой бромидом дегидратации и ароматизации фруктозы.

В оптимизированных безкаталитических условиях повышение температуры реакции до

¹Образование и количество продуктов оценивали 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 определено, что оптимальные условия синтеза ДФФ составляют 10 моль% бромида натрия и 16 часов времени реакции, что позволяет получить выход выделенного продукта 67%. Стоит отметить, что при проведении реакции в закрытом сосуде объем свободного пространства играет важную роль в образовании побочного продукта – метилтиометильного производного ГМФ (МТМФ, Схема 28). Для уменьшения образования побочного продукта объем сосуда должен быть в несколько раз больше объема реакционной среды, либо реакцию необходимо проводить с использованием проколотой перегородки с газоотводной трубкой, погруженной в глицерин или силиконовое масло для высвобождения свободного диметилсульфида. 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 подразумевает реакцию Корнблума, и включает замену гидроксильной группы при высокой температуре на галогенид с последующей реакцией интермедиата с ДМСО, в результате чего образуется целевая молекула ДФФ и диметилсульфид как побочный продукт с характерным запахом (Схема 26).

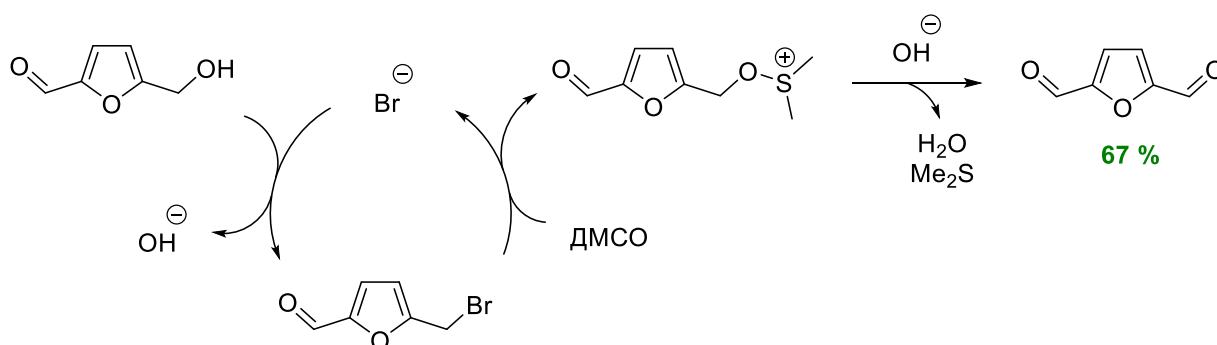


Схема 26. Предложенный механизм окисления ГМФ в ДФФ в присутствии бромида в жестких условиях реакции.

Дополнительно изучен начальный этап реакции при помощи ТСХ. Несмотря на то, что фруктоза не обнаруживается методом ТСХ через 30 минут реакции (Рисунок 6), количество ГМФ в реакционной смеси продолжает расти в течение 3–4 ч, при этом на хроматограммах, полученных при помощи газового хроматографа, не обнаружено никаких

других летучих продуктов – по всей видимости, фруктоза быстро превращается в промежуточные продукты дегидратации, не детектируемые методом ГХ–МС.

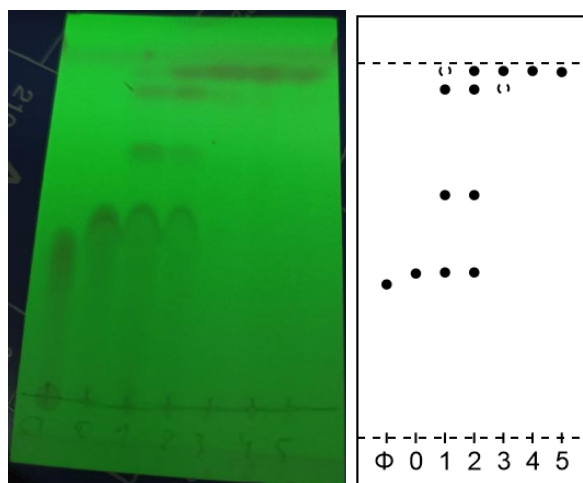


Рисунок 6. ТСХ-пластина реакции синтеза ДФФ. Ф – контроль; 0 – реакция до нагрева; 1–5 – время реакции 10 – 50 минут.

Дополнительное исследование кинетики процесса с помощью ГХ–МС позволило построить график зависимости выхода ДФФ, ГМФ и МТМФ от времени (Рисунок 7).

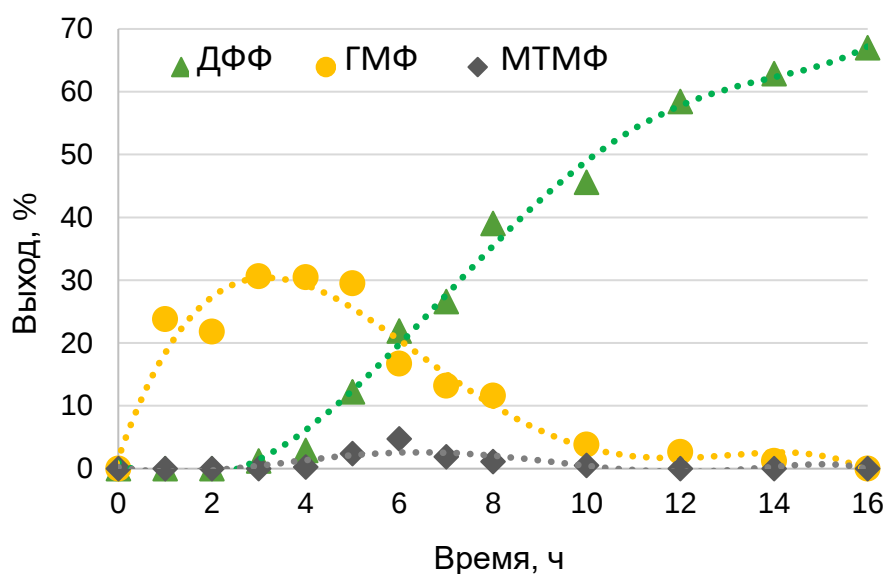


Рисунок 7. Кинетическая кривая образования ДФФ из фруктозы в ДМСО.

Несмотря на то, что выход реакции оказался сравнительно небольшим, он превышает эффективность ранее описанной бромидной методики [29], что делает этот подход одним из наиболее эффективных и простых методов прямого получения окисленных производных ГМФ. По-видимому, основным благоприятным фактором является проведение реакции в инертной атмосфере с постоянным удалением

диметилсульфида из реакционной среды.

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.

2.2 Изучение стабильности фурановых соединений в растворителях

Одним из основных ограничений для широкого применения фурановых производных является их химическая нестабильность в различных реакционных средах. Основываясь на предыдущих исследованиях стабильности фурфурола, ГМФ и фурфурилового спирта (**1a**) в различных растворителях [47,51,94,121], было подробно изучено влияние растворителей и кислотно-щелочных добавок на разложение возобновляемых гетероциклов. Для этого навеска фуранового образца растворялась в соответствующем растворителе, а также вносилась или не вносилась соответствующая кислотная или основная добавка, после чего система перемешивалась в течение часа при умеренном нагревании до 80 °С. Затем, в случае если образовывался твердый осадок, проба фильтровалась и изучалась при помощи ГХ-МС и ЯМР, а осадок анализировался при помощи СЭМ и ИК (Рисунок 8).

Серная кислота и гидроксид натрия, которые обычно используются в синтезе, были выбраны в качестве модельных кислоты и основания и использовались в эквимольных количествах по отношению к фурановым производным. Причина, по которой для проверки стабильности производных фурана в определённом растворителе использовалось эквимольное количество модельной кислоты или основания, заключается в том, чтобы определить наиболее подходящую среду для проведения реакций с этими веществами. Поскольку кислотные добавки в основном используются в каталитических количествах в органических реакциях, выбранные условия были заведомо более агрессивными, а pH раствора был значительно ниже, чем в реальных синтетических процессах. По этой причине растворитель, в котором конкретное фурановое производное демонстрирует устойчивость даже к одному мольному эквиваленту сильной кислоты, определённо должен подходить для реакций, катализируемых кислотой.

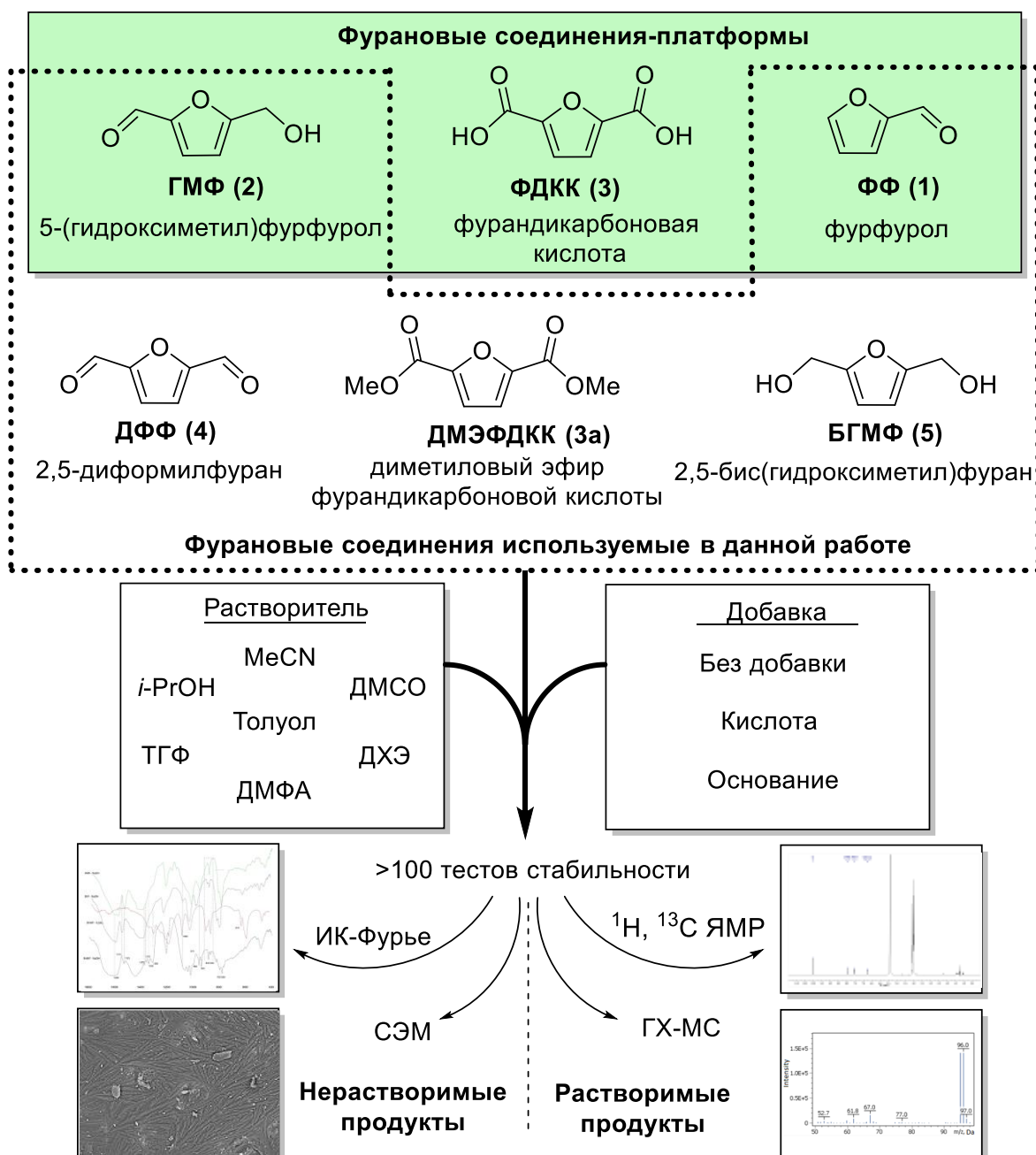


Рисунок 8. Общая схема исследования стабильности фуранов.

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 9).

	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 9. Внешний вид реакционной среды после теста стабильности

В качестве модельных фурановых соединений были выбраны фурфурол, ГМФ, диметилвый эфир фурандикарбоновой кислоты (ДМЭФДКК, **3a**), ДФФ и БГМФ. Причина, по которой был выбран ДМЭФДКК, а не ФДКК заключается в отсутствии у эфира межмолекулярных водородных связей и более низкой температуры кипения, что облегчает анализ реакционной среды с помощью ГХ-МС, после теста стабильности.

2.2.1 Ацетонитрил

Несмотря на то, что ацетонитрил токсичен для человека и классифицируется как «проблемный» растворитель в классификации CHEM21 [86], он широко используется в

качестве растворителя для различных реакций, включая получение ГМФ из фруктозы и для его дальнейшей функционализации [122,123]. В таблице 12 показаны результаты анализов реакционных смесей, полученных путем нагревания растворов производных фурана в ацетонитриле в присутствии и в отсутствие добавок.

Таблица 12. Результаты исследований стабильности фурановых производных в ацетонитриле в присутствии и отсутствии кислоты или основания

№	Фуран	Конверсия по ГХ-МС %	Цвет раствора ¹	Обнаруженный компонент ²	Соотношение компонентов (ГХ-МС)
Без добавки					
1	ФФ	13	Нет	1	1
2	ГМФ	13	Нет	2	1
3	ДМЭФДКК	< 5	Нет	3а	1
4	ДФФ	< 5	Желтый	4	1
5	БГМФ	19	Нет	5	1
Серная кислота					
6	ФФ	57	Черный	1	1
7	ГМФ	> 95	Черный	2а, 2б	1 : 1.1
8	ДМЭФДКК	< 5	Нет	3а	1
9	ДФФ	91	Черный	4	1
10	БГМФ	> 95	Черный	-	-
Гидроксид натрия					
11	ФФ	93	Розовый	1, 1а, 1б ³	<0.01 : 1 : (3 : 10) ³
12	ГМФ	61	Желтый	2, 5	1 : < 0.01
13	ДМЭФДКК	< 5	Нет	3а	1
14	ДФФ	35	Коричневый	2, 4, 5	1 : 10 : < 0.01
15	БГМФ	> 95	Коричневый	5	1

¹Окраска реакционной смеси после испытания на стабильность (см. Рисунок 9);

²Обнаруженные компоненты в соответствии со Схемой 27; ³Вещество **16** представляет собой смесь двух изомеров

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. Другое производное с двумя электроноакцепторными группами, ДФФ, также показало относительно высокую стабильность, что, вероятно, можно объяснить большей ароматичностью таких относительно электрон-дефицитных фурановых колец [124]. Реакционные системы с участием ДМЭФДКК продемонстрировали высокую стабильность субстрата без какой-либо заметной визуальной деградации и без образования новых производных (Схема 27), как в присутствии, так и в отсутствие добавок.

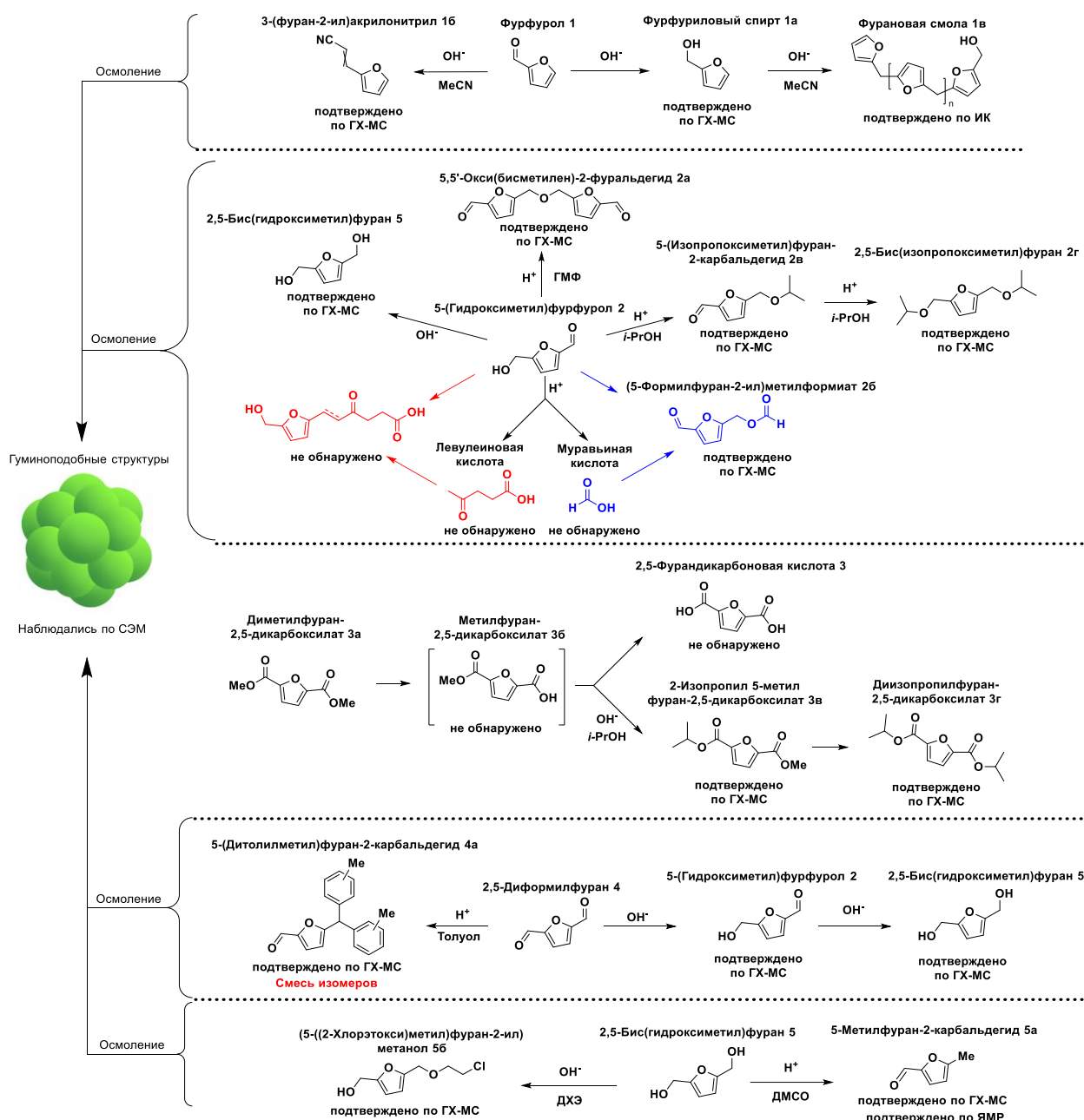


Схема 27. Основные пути трансформации фурановых соединений при воздействии кислоты/основания

Возможным продуктом гидролиза ДМЭФДКК может являться ФДКК, однако поскольку ее температура кипения относительно высока (420 °C), этот потенциальный побочный продукт трудно обнаружить с помощью ГХ-МС. По этой причине было проведено дополнительное ЯМР исследование для оценки наличия ФДКК в анализируемых образцах. БГМФ относительно стабилен в ацетонитриле в отсутствие добавок, однако добавление кислоты или основания вызывает полную деградацию фуранового соединения практически без идентифицируемых веществ.

Схожие результаты оценки стабильности были получены для фурфурола и ГМФ – менее 20% обоих веществ деградируют после обработки в ацетонитриле без внесения разрушающей 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 в соединение **1a**, а также конденсация 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 (Схема 28).

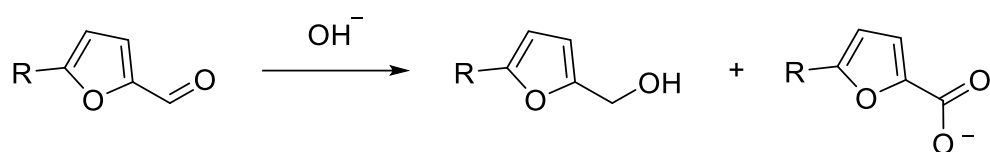


Схема 28. Схема реакции Канниццаро

Хотя муравьиная и левулиновая кислоты являются основными продуктами конверсии ГМФ в кислой среде согласно литературе [96], они не были обнаружены в этом исследовании; однако формиловый эфир ГМФ **26** был идентифицирован в реакционной смеси без следов левулиновой кислоты или продуктов этерификации/конденсации с ГМФ. Репрезентативные сканирующие электронные изображения высушенных остатков наиболее осмолившихся веществ объединены на рисунке 10. Остатки, образованные после взаимодействия БГМФ и ГМФ с NaOH, имеют схожий функциональный состав согласно спектрам ИК (см. Приложение), не имеют четкой морфологии и состоят из агломератов частиц без четко определенной формы (Рисунок 10-А–В). Однако в последнем материале наблюдается дополнительная полоса поглощения при 1300 см^{-1} , которая отсутствует в других образцах.

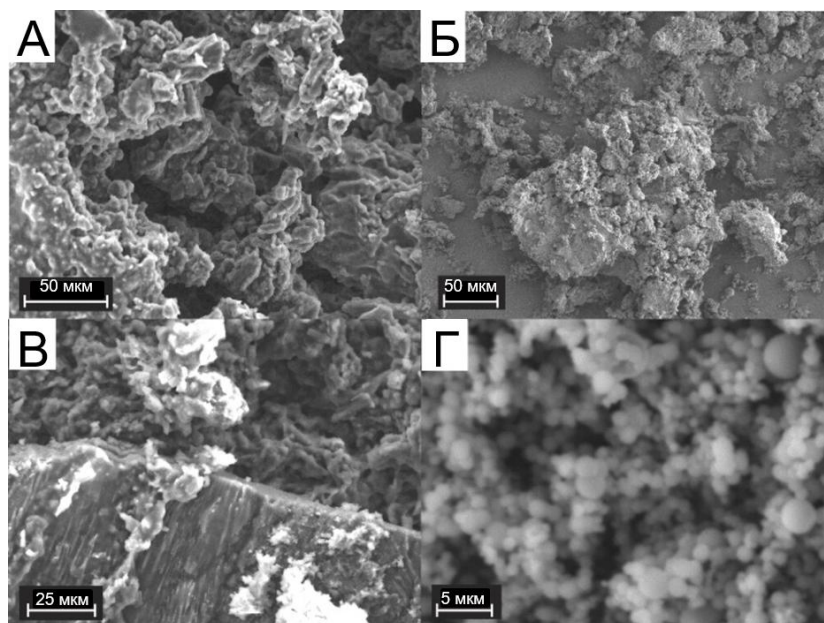


Рисунок 10. Изображения нерастворимых материалов, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа [Анализируемый фуран - добавка]: (А) БГМФ - NaOH; (Б) ФФ - H₂SO₄; (В) ГМФ - NaOH; (Г) ГМФ - H₂SO₄.

Результаты показывают, что морфология и состав побочных продуктов деградации сильно зависят как от условий реакции, так и от природы используемого фурана. Гуминоподобные структуры, образующиеся из ГМФ под действием серной кислоты (рисунок 10-Г), представлены частицами сферической формы и диаметром $1,4 \pm 0,5$ мкм, что согласуется с данными, полученными авторами в предыдущих исследованиях [125–127]. Интенсивность пика при 980 см^{-1} (=CH колебание валентных связей) в образце, полученном из БГМФ с NaOH, несколько больше, чем в образце, состоящем из гуминоподобных глобул. В структуре гуминоподобных глобул также были обнаружены два парных пика при $\approx 850\text{ см}^{-1}$ (=CH валентные колебания). Эти колебания совпадают с колебаниями образца ФФ с серной кислотой. ИК-спектр ФФ аналогичен спектру фурановой смолы **1в** или полифурфурилового спирта, описанному в литературе [128].

2.2.2 ДМСО

Популярность ДМСО в качестве растворителя в органическом синтезе обусловлена его уникальными свойствами, такими как высокая растворяющая способность, высокая температура кипения и низкая токсичность для человека. ДМСО активно используется в фармацевтике благодаря своей способности проникать через кожу, тем самым повышая эффективность проникновения лекарств в организм. Это делает ДМСО ценным

компонентом в различных медицинских препаратах, помогая действующим веществам эффективнее впитываться в местах наружного применения.

Таблица 13. Результаты исследований стабильности производных фурана в диметилсульфоксиде в присутствии и отсутствии кислоты или основания

№	Фуран	Конверсия по ГХ-МС %	Цвет раствора ¹	Обнаруженный компонент ²	Соотношение компонентов (ГХ-МС)
Без добавки					
1	ФФ	9	Нет	1	1
2	ГМФ	< 5	Нет	2	1
3	ДМЭФДКК	22	Нет	3а	1
4	ДФФ	7	Желтый	4	1
5	БГМФ	30	Нет	5а, 5	< 0.01 : 1
Серная кислота					
6	ФФ	50	Желтый	1	1
7	ГМФ	45	Оранжевый	2	1
8	ДМЭФДКК	24	Нет	3а	1
9	ДФФ	11	Желтый	4	1
10	БГМФ	> 95	Черный	5а	1
Гидроксид натрия					
11	ФФ	> 95	Черный	-	-
12	ГМФ	> 95	Темно-синий	-	-
13	ДМЭФДКК	22	Нет	3а	1
14	ДФФ	78	Коричневый	4	1
15	БГМФ	93	Черный	5а, 5	1 : 10

¹Окраска реакционной смеси после испытания на стабильность (см. Рисунок 9);

²Обнаруженные компоненты в соответствии со Схемой 27

Достаточно похожие результаты стабильности были получены для растворов фурфурола, ГМФ, ДМЭФДКК и ДФФ в ДМСО (Таблица 13). Несмотря на изменение цвета реакционной смеси и визуальное подтверждение разложения веществ (Рисунок 9), наблюдалась низкая степень конверсия 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 обнаруживаемым соединением в обоих случаях.

На рисунке 11 представлено типичное изображение образцов, выделенных из фуран-содержащих соединений после обработки гидроксидом натрия. Первые три образца (Рисунок 11-А-В) представляют собой слои материала с текстурированной поверхностью, на которой наблюдаются дефекты и трещины. На рисунке 11-Г показаны агломераты частиц с игольчатыми включениями.

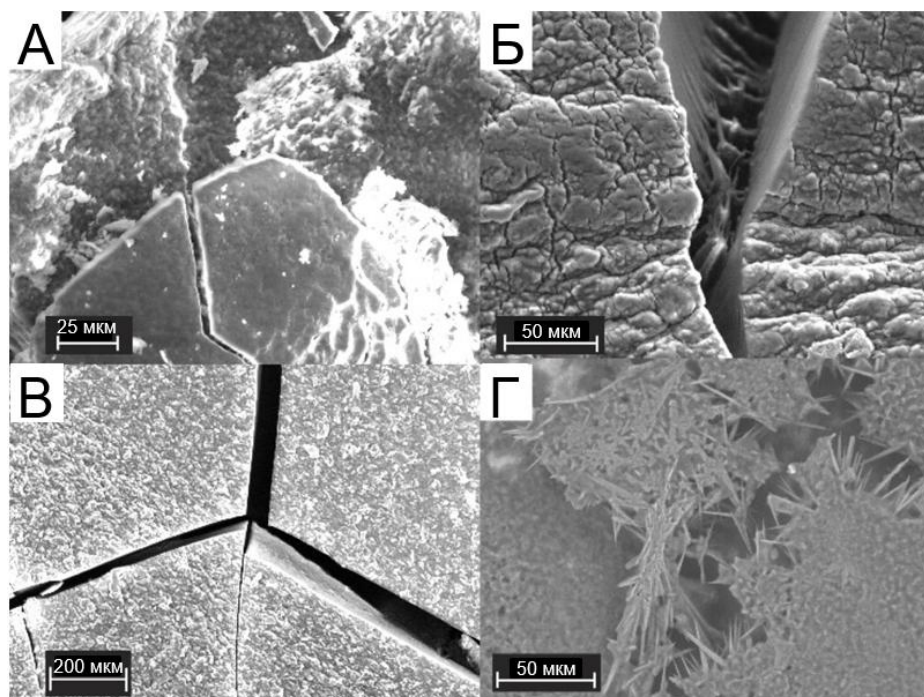


Рисунок 11. Изображения нерастворимых материалов, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа [Анализируемый фуран - добавка]: (А) ФФ - NaOH; (Б) ГМФ - NaOH; (В) ДФФ - NaOH; (Г) БГМФ - NaOH.

Твердые образцы, образовавшиеся при разложении и осмолении ДФФ и ГМФ, характеризуются интенсивными пиками в ИК-спектрах при 1350 и 1020 см^{-1} , тогда как в двух других образцах интенсивность сигнала в этой области спектра низкая. В целом, все спектры твердых осадков (см. Приложение) различаются в нескольких специфических колебательных областях: 1700 , 1310 , 1270 , 1120 , 1090 и 960 см^{-1} . Такие различия, вероятно, обусловлены неполным превращением исследуемых фуранов, которые адсорбируются на полученной смоле.

2.2.3 ТГФ

Эфиры в качестве растворителей, в том числе диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) и диоксан, широко используются в органическом синтезе как в лабораторных условиях, так и в крупномасштабном производстве. Благодаря своей полярности ТГФ легко смешивается с некоторыми другими «зелёными» и полярными растворителями, такими как вода и этанол; однако сам по себе ТГФ не является экологически безопасным и классифицируется как «проблемный» растворитель [86], что создаёт ряд препятствий для его использования [129,130].

Таблица 14. Результаты исследований стабильности производных фурана в тетрагидрофуране в присутствии и отсутствии кислоты или основания

№	Фуран	Конверсия по ГХ-МС %	Цвет раствора ¹	Обнаруженный компонент ²	Соотношение компонентов (ГХ-МС)
Без добавки					
1	ФФ	21	Нет	1	1
2	ГМФ	40	Нет	2	1
3	ДМЭФДКК	23	Нет	3а	1
4	ДФФ	16	Желтый	4	1
5	БГМФ	< 5	Нет	5	1
Серная кислота					
6	ФФ	18	Желтый	1	1
7	ГМФ	49	Коричневый	2, 2а	10 : 3
8	ДМЭФДКК	36	Нет	3а	1
9	ДФФ	23	Желтый	4	1
10	БГМФ	> 95	Черный	5	1
Гидроксид натрия					
11	ФФ	> 95	Розовый	1, 1а	< 0.01 : 1
12	ГМФ	62	Розовый	2, 5	10 : 1
13	ДМЭФДКК	34	Нет	3а	1
14	ДФФ	36	Желтый	2, 4	< 0.01 : 1
15	БГМФ	90	Черный	5	1

¹Окраска реакционной смеси после испытания на стабильность (см. Рисунок 9);

²Обнаруженные компоненты в соответствии со Схемой 27

ТГФ относится к фурановому ряду, что делает исследование его потенциального стабилизирующего эффекта на другие гетероциклические соединения особенно интересным. Результаты исследования стабильности раствора ТГФ с фурановыми соединениями представлены в таблице 14.

Все фурановые соединения продемонстрировали высокую и умеренную

стабильность в тетрагидрофуране: конверсия БГМФ, ДМЭФДКК, фурфурола и ДФФ составила менее 25%, а конверсия ГМФ — 40%. 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 9). Кроме того, наблюдается частичное диспропорционирование с образованием небольшого количества ГМФ 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**. Образование гуминоподобных продуктов из ГМФ при обработке серной кислотой было подтверждено с помощью сканирующей электронной микроскопии и ИК-спектроскопии. При щелочной обработке раствора ГМФ в ТГФ цвет раствора изменяется на бледно-розовый, что сопровождается 62%-ным преобразованием исходного соединения (в смеси также было обнаружено небольшое количество БГМФ) и осаждением твёрдых гуминовых веществ.

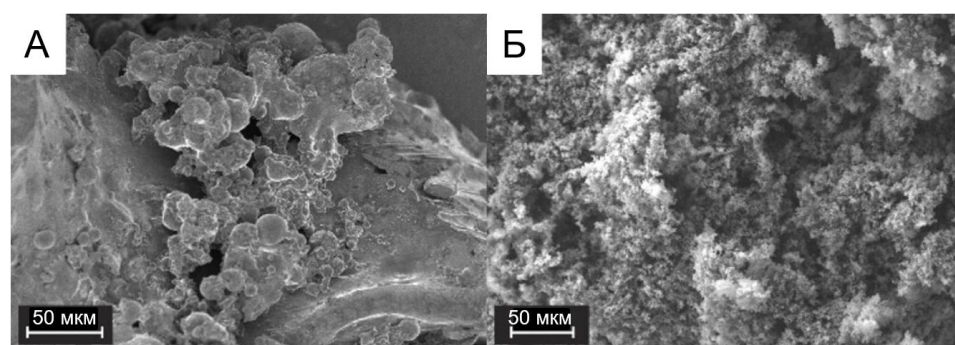


Рисунок 12. Изображения нерастворимых материалов, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа [Анализируемый фуран - добавка]: (А) ГМФ - H_2SO_4 ; (Б) БГМФ - H_2SO_4 .

Как и в других растворителях, ДМЭФДКК демонстрирует умеренную стабильность в тетрагидрофуране со средней степенью конверсии 30%. Другие продукты распада ДМЭФДКК, образующиеся в отсутствие разрушающей добавки и в присутствии серной кислоты, нелетучи или нерастворимы, поэтому их невозможно идентифицировать.

Хотя образовавшиеся твёрдые осадки имеют существенно различающуюся морфологию (Рисунок 12), ИК-спектры веществ практически идентичны (см. Приложение), что позволяет предположить, что продукты разложения имеют схожую структуру. Образец, образовавшийся в ходе разложения ГМФ под действием серной кислоты (Рисунок 12-А), представляет из себя материал нерегулярной структуры с шаровидными гуминовыми частицами на поверхности. Материал, полученный при разложении БГМФ в тех же условиях (Рисунок 12-Б), также имеет аморфную структуру с небольшими глобулярными частицами.

2.2.4 Дихлорэтан

Несмотря на глобальные усилия по сокращению использования хлорорганических растворителей в химическом синтезе, [131] хлороформ, дихлорметан и дихлорэтан (ДХЭ) по-прежнему широко используются в различных реакциях. Примечательно, что среди всех рассмотренных полярных апротонных растворителей ДХЭ является одним из наименее полярных. Результаты исследования стабильности фурановых производных в ДХЭ представлены в таблице 15.

Таблица 15. Результаты исследований стабильности производных фурана в дихлорэтано в присутствии и отсутствии кислоты или основания

№	Фуран	Конверсия по ГХ-МС %	Цвет раствора ¹	Обнаруженный компонент ²	Соотношение компонентов (ГХ-МС)
Без добавки					
1	ФФ	< 5	Нет	1	1
2	ГМФ	14	Желтый	2	1
3	ДМЭФДКК	22	Нет	3а	1
4	ДФФ	9	Желтый	4	1
5	БГМФ	> 95	Нет	5	1
Серная кислота					
6	ФФ	> 95	Черный	1	1
7	ГМФ	91	Черный	2, 2а, 2б	< 0.01 : 10 : 1
8	ДМЭФДКК	27	Коричневый	3а	1
9	ДФФ	33	Черный	4	1
10	БГМФ	> 95	Черный	-	-
Гидроксид натрия					
11	ФФ	26	Песочный	1, 1а	4 : 1
12	ГМФ	> 95	Черный	2, 5	< 0.01 : 1
13	ДМЭФДКК	18	Нет	3а	1
14	ДФФ	< 5	Бордовый	4	1
15	БГМФ	87	Желтый	5, 5б	2 : 1

¹Окраска реакционной смеси после испытания на стабильность (см. Рисунок 9);

²Обнаруженные компоненты в соответствии со Схемой 27

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-коричневый оттенок, без образования новых продуктов, обнаруживаемых с помощью ГХ-МС (Рисунок 9). ДФФ также был относительно стабилен в данном растворителе. Во всех образцах наблюдались визуальные изменения: без каких-либо добавок цвет раствора изменялся на жёлтый, с кислотой – на чёрный, а с основанием – на кирпично-красный. При добавлении гидроксида натрия наблюдалась высокая стабильность, что демонстрирует потенциальную применимость дихлорэтана для проведения эффективных реакций с ДФФ в сильнощелочных условиях.

За исключением БГМФ, все 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 **5b**. В кислой среде ГМФ почти полностью превращается в соединения **2a** и **2b**, тогда как в щелочной среде диспропорционирует до БГМФ и натриевой соли 5-(гидроксиметил)фуран-2-карбоновой кислоты с 99%-ной конверсией. Ранее Уорлин и др. [62] продемонстрировали негативное влияние хлорированных растворителей на стабильность ГМФ. Они сообщили, что добавление *para*-TsOH в раствор ГМФ в хлорированных растворителях (хлороформе, дихлорметане) приводило к заметному потемнению реакционной среды даже при 40 °C, что указывало на быстрое протекание процессов деградации.

ДМЭФДКК относительно стабилен в растворах ДХЭ со степенью превращения 27 и 18% в кислотных и щелочных условиях, соответственно. Однако наличие кислотной добавки приводило к интенсивному потемнению реакционной среды без образования каких-либо новых идентифицируемых соединений по данным ГХ-МС и ЯМР-анализа.

Анализ осадков, образовавшихся в ходе разложения БГМФ в кислой среде, показал, что в структуре материала наблюдаются включения (Рисунок 13-А), представляющие собой агломераты частиц сферической формы с размером порядка $0,63 \pm 0,16$ мкм.

Снимки СЭМ образцов, выделенных из ДФФ и ФФ после кислотной обработки (рисунок 13-Б, В), показали монолитные частицы. В них присутствовали нерегулярно расположенные поры. Их появление, вероятно, связано с активным испарением растворителя из массы материала в процессе выделения. Осадок, образовавшийся из ГМФ под действием серной кислоты (рисунок 13-Г), характеризовался наличием четких глобулярных структур.

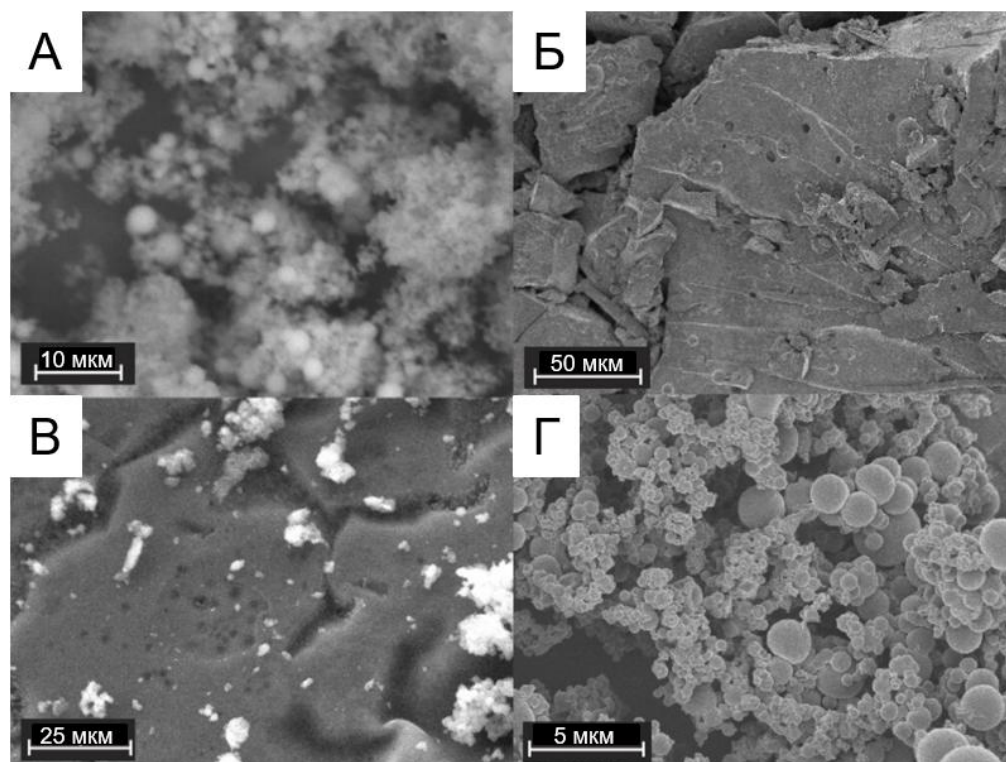


Рисунок 13. Изображения нерастворимых материалов, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа [Анализируемый фуран - добавка]: (А) БГМФ - H_2SO_4 ; (Б) ДФФ - H_2SO_4 ; (В) ФФ - H_2SO_4 ; (Г) ГМФ - H_2SO_4

Анализ ИК-спектроскопии показал, что все образцы демонстрируют кластер пиков в области $1100\text{--}1350\text{ см}^{-1}$ с различной интенсивностью (см. Приложение). Образец, выделенный из ГМФ, показал наиболее отчетливое разделение пиков в этой области, которое связано с валентно-асимметричными колебаниями C-O-C . Кроме того, все образцы демонстрируют парные пики в области $900\text{--}1100\text{ см}^{-1}$, при этом смола, образованная из ГМФ, демонстрирует наименее выраженную интенсивность пиков. Эта область связана с валентно-симметричными колебаниями C-O-C . Заметное различие между образцом и исходным ГМФ заключается в отсутствии парного пика в области 600 см^{-1} , который связан с внеплоскостными колебаниями O-H .

2.2.5 ДМФА

N,N-диметилформамид (ДМФА) широко используется в качестве полярного растворителя в органическом синтезе благодаря своей хорошей растворяющей способности, химической и термической стабильности, а также способности образовывать растворимые комплексы с металлами, включая золото и палладий [132]. Было исследовано влияние ДМФА на стабильность различных фурановых платформ в присутствии и

отсутствии добавок, результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16. Результаты исследований стабильности производных фурана в *N,N*-диметилформамиде в присутствии и отсутствии кислоты или основания

№	Фуран	Конверсия по ГХ-МС %	Цвет раствора ¹	Обнаруженный компонент ²	Соотношение компонентов (ГХ-МС)
Без добавки					
1	ФФ	14	Желтый	1	1
2	ГМФ	7	Желтый	2	1
3	ДМЭФДКК	12	Нет	3а	1
4	ДФФ	12	Желтый	4	1
5	БГМФ	10	Нет	5	1
Серная кислота					
6	ФФ	13	Желтый	1	1
7	ГМФ	6	Желтый	2	1
8	ДМЭФДКК	6	Нет	3а	1
9	ДФФ	14	Желтый	4	1
10	БГМФ	> 95	Черный	5	1
Гидроксид натрия					
11	ФФ	11	Красный	1, 1а	10 : 1
12	ГМФ	83	Красный	2, 5	1 : 1
13	ДМЭФДКК	16	Нет	3а	1
14	ДФФ	23	Коричневый	4	1
15	БГМФ	14	Коричневый	5	1

¹Окраска реакционной смеси после испытания на стабильность (см. Рисунок 9);

²Обнаруженные компоненты в соответствии со Схемой 27

Для всех исследованных фуранов, за исключением БГМФ в кислой среде и ГМФ в щелочной среде, в растворе ДМФА подтверждена высокая стабильность. Даже в кислой среде ГМФ 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 низкая степень превращения исходного фурана в отсутствие добавок и после добавления основания. Однако обработка раствора в кислой среде привела к почти полному разложению исходного субстрата (Рисунок 9).

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 пироглиевой кислоты. Результаты исследования стабильности раствора ГМФ в ДМФА в кислой среде согласуются с выводами Уорлина и др. [62] Их работа показала, что присутствие *para*-TsOH в ДМФА не приводит к заметному разложению ГМФ при

температуре от 25 до 70 °С в течение 5 часов.

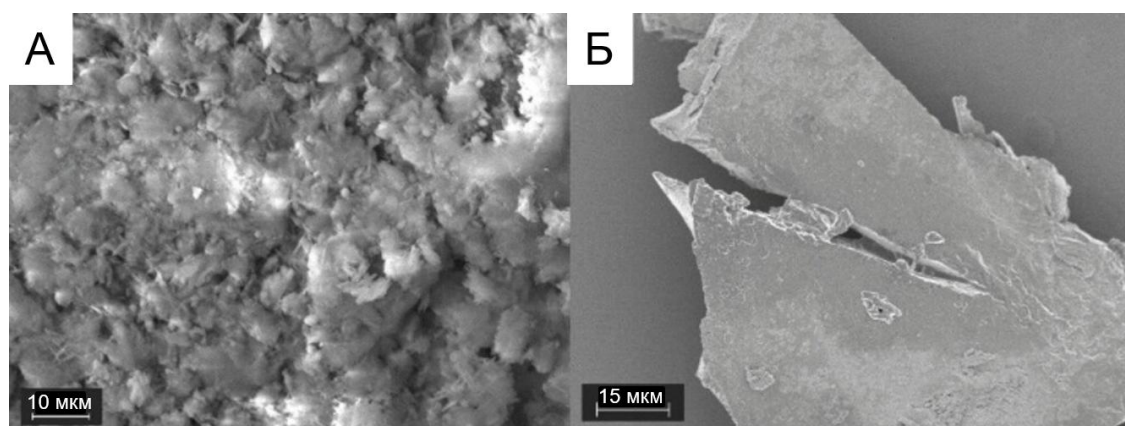


Рисунок 14. Изображения нерастворимых материалов, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа [Анализируемый фуран - добавка]: (А) ФФ - NaOH; (Б) БГМФ - H₂SO₄.

Морфология образующихся полимерных и олигомерных осадков различается. Осадок, полученный при разложении фурфурола в основных условиях (Рисунок 14-А), имеет аморфную структуру. Образец состоит из агломератов частиц без четкой морфологии. Образец БГМФ после кислотной обработки (Рисунок 14-Б) представлен в виде пластинчатого материала, на поверхности которого видны дефекты и трещины.

По сравнению со спектром БГМФ, ИК-спектр фурфурола сохранил пики, соответствующие характерным колебаниям фурфурола в области 1200–1600 см⁻¹ (см. Приложение). Кроме того, пик фурфурола в области 800–1200 см⁻¹ обусловлен валентными колебаниями С–О–С в фуранах. Кроме того, множество небольших пиков в области 1500–1780 см⁻¹ образца, образовавшегося из фурфурола связаны с фурановым циклом.

Однако несмотря на эффективность стабилизации фурановых соединений по нашим данным и данным других авторов [50], использование *N,N*-диметилформамида ограничено в Европейском союзе с декабря 2023 года из-за его опасности для репродуктивного здоровья [133].

2.2.6 Толуол

Толуол является широко применяемым растворителем для многих типов реакций, таких как конденсация, ацилирование и окисление [134], которые приводят к образованию и трансформации фурановых соединений. Однако, толуол является продуктом экологически вредного нефтехимического производства, и, несмотря на его положительные

свойства, СНЕМ21 [86] определяет его как проблемный растворитель из-за его токсичности. Результаты исследования стабильности раствора фурановых соединений в толуоле приведены в таблице 17.

Таблица 17. Результаты исследований стабильности производных фурана в толуоле в присутствии и отсутствии кислоты или основания

№	Фуран	Конверсия по ГХ-МС %	Цвет раствора ¹	Обнаруженный компонент ²	Соотношение компонентов (ГХ-МС)
Без добавки					
1	ФФ	46	Нет	1	1
2	ГМФ	47	Желтый	2	1
3	ДМЭФДКК	< 5	Нет	3	1
4	ДФФ	19	Желтый	4а	1
5	БГМФ	> 95	Нет	5	1
Серная кислота					
6	ФФ	76	Черный	1	1
7	ГМФ	> 95	Зеленый	2б	1
8	ДМЭФДКК	22	Нет	3а	1
9	ДФФ	52	Зеленый	4, 4а ^[3]	2 : (1 : 3) ^[3]
10	БГМФ	> 95	Черный	-	-
Гидроксид натрия					
11	ФФ	80	Желтый	1, 1а	2 : 1
12	ГМФ	> 95	Черный	2	1
13	ДМЭФДКК	9	Нет	3а	1
14	ДФФ	22	Желтый	4	1
15	БГМФ	> 95	Серый	5	1

¹Окраска реакционной смеси после испытания на стабильность (см. Рисунок 9);

²Обнаруженные компоненты в соответствии со Схемой 27; ³ Вещество 4а представляет собой смесь двух изомеров

После теста стабильности фурановых производных в толуоле было установлено, что фурфурол обладает относительно низкой стабильностью как в кислотной, так и в щелочной среде (Таблица 17). Конверсия в отсутствие разрушающей добавки также составляет около 50%. Добавление гидроксида натрия к раствору фурфурола приводит к образованию идентифицированного соединения **1а** 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 (**4а**) и окрашиванию реакционной среды в тёмно-коричневый цвет. Образование такой смеси изомеров **4а** уже ранее было описано [94], однако, в том случае использовалось гораздо

более сильные кислоты и в большем избытке.

Хотя цвет раствора ГМФ без добавок не изменился, наблюдалось значительное разложение в недетектируемые продукты. Идентифицируемые соединения наблюдались только в эксперименте с добавлением серной кислоты. В этом случае в результате этерификации ГМФ и муравьиной кислоты образовалось соединение **26**. Муравьиная кислота может образовываться в процессе регидратации ГМФ с последующим раскрытием цикла и образованием муравьиной и левулиновой кислот. Однако продукты реакций ГМФ и левулиновой кислоты обнаружены не были. Другими авторами [47] показана низкая степень разложения фурфурола и ГМФ (примерно 10%) в толуоле при нагревании до 200 °С в течение 2 часов в среде азота. Однако такая малая степень разложения может быть объяснена инертной средой, в которой происходил нагревание.

ДМЭФДКК относительно стабилен в этом растворителе, но добавление серной кислоты незначительно увеличило 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.

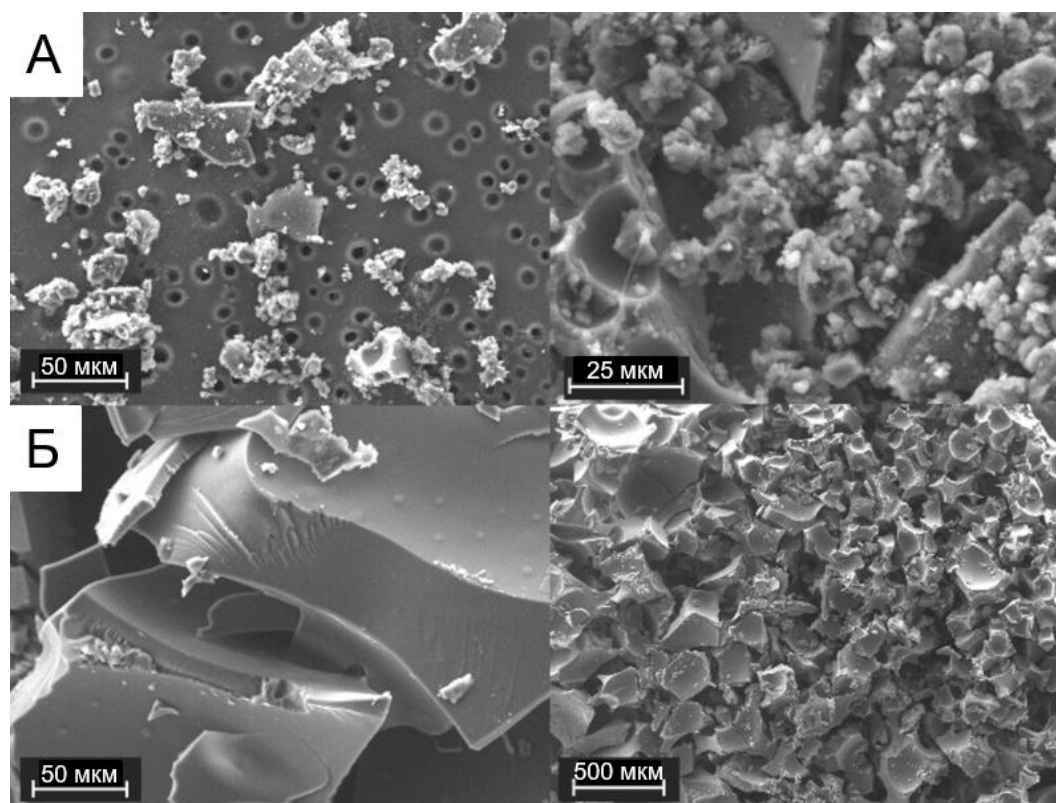


Рисунок 15. Изображения нерастворимых материалов, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа [Анализируемый фуран - добавка]: (А) ФФ с H_2SO_4 ; (Б) ДФФ с H_2SO_4 .

Несмотря на значительную разницу в морфологии образовавшихся твёрдых осадков (Рисунок 15), было установлено, что вещества имеют похожие спектры согласно данным ИК-спектроскопии, указывающие на одинаковый состав функциональных групп. В то же время отсутствует пик с высокой интенсивностью в области 1700 см^{-1} , который приписывается связи $\text{C}=\text{O}$ (см. Приложение). Образец, полученный после обработки фурфурола кислотой (Рисунок 15-А), представлял собой слоистый материал с порами на поверхности и агломератами частиц. Размер пор составлял $6,9 \pm 1,5$ мкм. Появление пор, вероятно, связано с активным испарением растворителя из массы материала во время стадии выделения. Образец остатков ДФФ в кислой среде (Рисунок 15-Б) представляет собой хлопья размером в несколько сотен микрометров.

2.2.7 Изопропанол

Экологически чистые растворители, такие как вода и спирты, являются перспективными средами для современного органического синтеза [86,135,136]. Например, изопропанол часто используется в качестве восстановителя при гидрировании производных фурана, позволяя получать фурфуриловый спирт и БГМФ из фурфурола и ГМФ, соответственно [83,137]. Изопропанол был выбран в качестве модельного спирта, поскольку его температура кипения выше, чем у метанола и этанола, что позволяет проводить тесты для исследования стабильности фурановых производных под действием модельных кислоты и основания без необходимости снижать температуру. В таблице 18 представлены результаты испытаний на стабильность этих соединений в спиртовых растворах. В щелочной среде происходит замещение метильного фрагмента ДМЭФДКК изопропиловым, 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. Предыдущее исследование, проведённое Уорлином [62], показало, что в 1-PrOH и 2-PrOH в присутствии *n*-TsOH раствор ГМФ остается желтым в течение 5 часов при хранении при комнатной температуре, но при повышении температуры до $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ реакционная среда заметно темнеет. Однако в анализируемых условиях потемнения реакционной среды после теста стабильности не наблюдается, что можно объяснить меньшим временем нагрева исследуемого образца.

Таблица 18. Результаты исследований стабильности производных фурана в изопропанолe в присутствии и отсутствии кислоты или основания

№	Фуран	Конверсия по ГХ-МС %	Цвет раствора ¹	Обнаруженный компонент ²	Соотношение компонентов (ГХ-МС)
Без добавки					
1	ФФ	28	Нет	1	1
2	ГМФ	57	Нет	2	1
3	ДМЭФДКК	32	Нет	3а	1
4	ДФФ	10	Желтый	4, х	8 : 1
5	БГМФ	54	Нет	5	1
Серная кислота					
6	ФФ	31	Желтый	1	1
7	ГМФ	78	Желтый	2, 2а, 2в, 2г	10 : 3 : 9 : 2
8	ДМЭФДКК	36	Нет	3а	1
9	ДФФ	6	Желтый	4	1
10	БГМФ	> 95	Коричневый	-	-
Гидроксид натрия					
11	ФФ	> 95	Коричневый	1а	1
12	ГМФ	> 95	Коричневый	5	1
13	ДМЭФДКК	80	Нет	3а, 3в, 3г	1 : 1 : 1
14	ДФФ	91	Коричневый	2, 4, 5	1 : 5 : < 0.01
15	БГМФ	56	Коричневый	5	1

¹Окраска реакционной смеси после испытания на стабильность (см. Рисунок 9);

²Обнаруженные компоненты в соответствии со Схемой 27; х - неидентифицированная примесь

Использование изопропанола в реакциях с ДФФ практически не приводило к образованию гуминовых веществ в серной кислоте или без добавок. Однако, в отсутствие добавок образовывалась неидентифицированная примесь с конверсией исходного фурана примерно на 10 %. 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 внесении NaOH наблюдается практически полная конверсия, 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.

На рисунке 16 представлены СЭМ изображения осадков, полученных из наиболее разложившихся веществ. В случае с остатками ГМФ после обработки щелочью (Рисунок 16-А) наблюдается монолитный материал, покрытый агломератами частиц без чёткой формы. Продукт деградации ДФФ в щелочных условиях (Рисунок 16-Б) не имел чёткой морфологии и представлял собой аморфный материал.

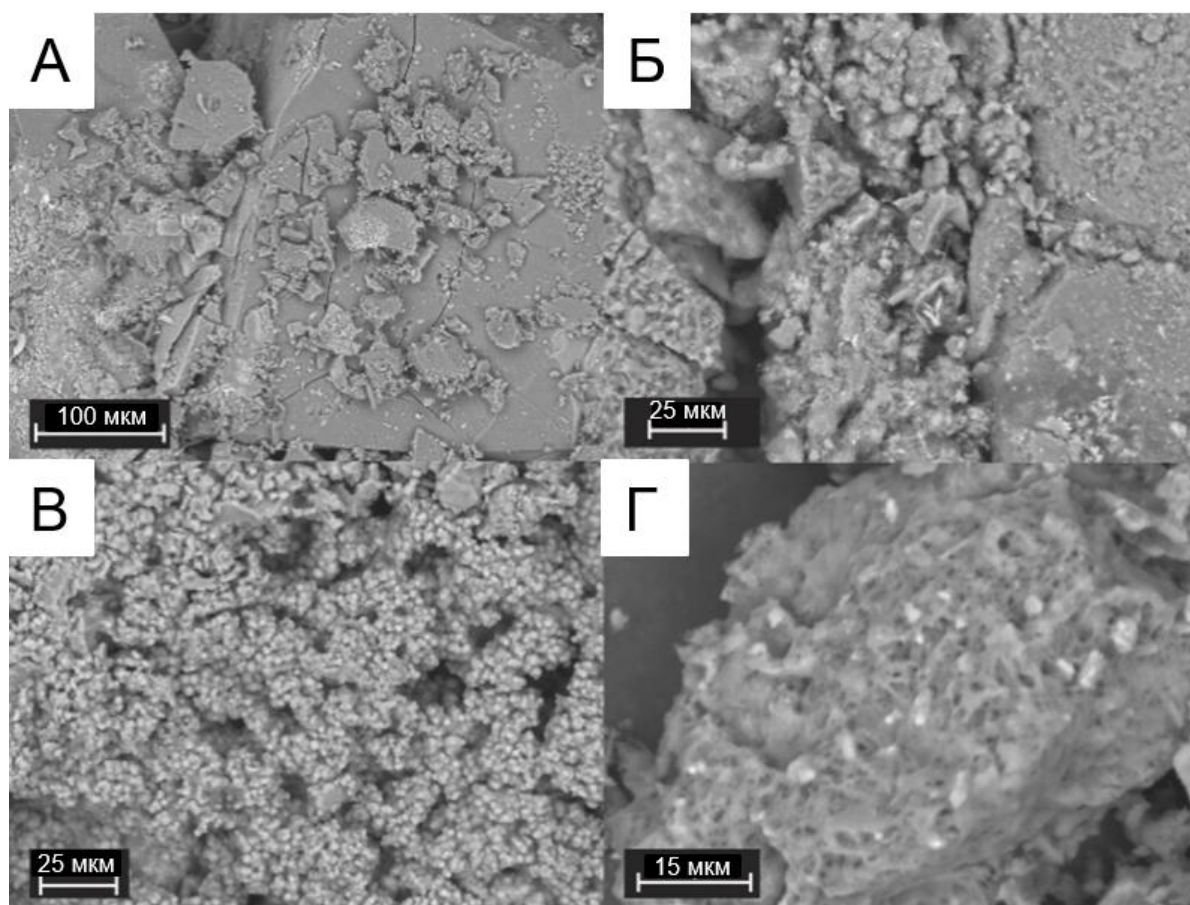


Рисунок 16. Изображения нерастворимых материалов, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа: (А) ГМФ с NaOH; (Б) ДФФ с NaOH; (В) БГМФ с H_2SO_4 ; (Г) БГМФ с NaOH.

Образец, полученный после взаимодействия БГМФ с серной кислотой (Рисунок 16-В), представлял собой агломерат частиц размером $2,2 \pm 0,5$ мкм. Как и в случае с ДФФ, продукт разложения БГМФ в щелочной среде (Рисунок 16-Г) не имел чёткой морфологии, а представлял собой крупные частицы материала без чёткой формы.

2.2.8 Вода

Хотя вода является одним из самых экологически чистых и благоприятных растворителей, её использование для проведения органических реакций осложняется тем, что подавляющее большинство органических соединений слабо или совсем не растворяются в ней. Тем не менее, помимо экспериментов с органическими растворителями, была изучена стабильность водорастворимых ГМФ и БГМФ в водных растворах с различными значениями pH в диапазоне от 0 до 14. Поскольку другие производные фурана практически не растворяются в воде, их стабильность невозможно изучить с помощью количественных методов.

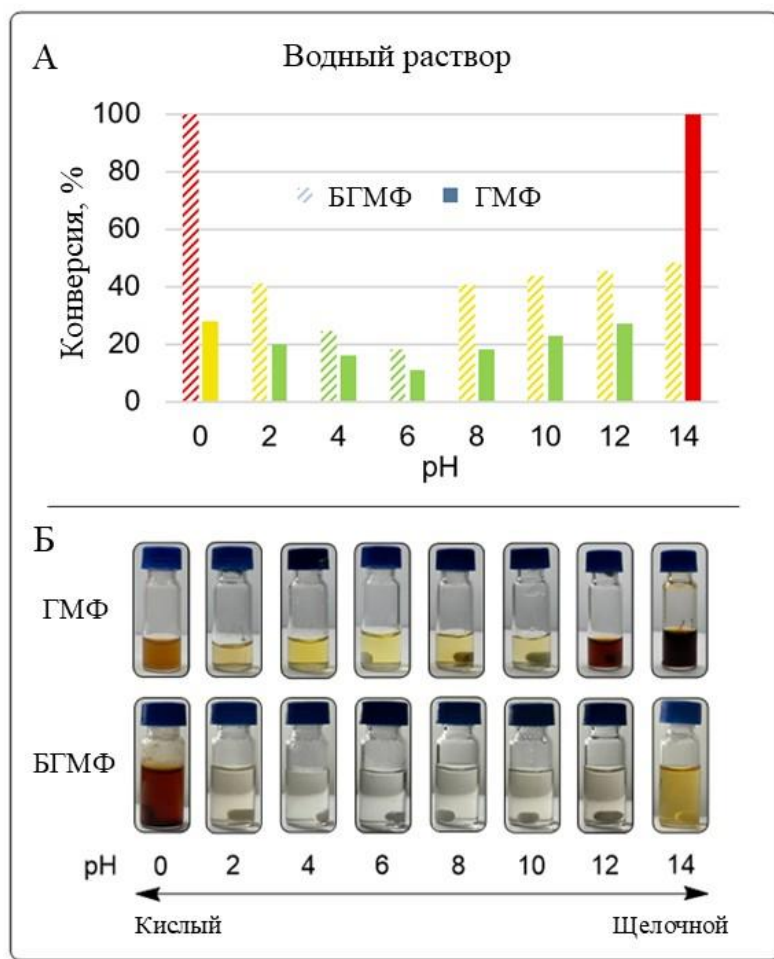


Рисунок 17. Водные растворы ГМФ и БГМФ при различных значениях рН после испытания на стабильность: (А) Превращение веществ; (Б) Визуальное окрашивание реакционных смесей.

На рисунке 17-А показаны результаты теста на стабильность ГМФ и БГМФ в водных растворах с различными значениями рН. ГМФ показал относительно низкую степень конверсии в диапазоне рН от 2 до 12, но был полностью разрушен в сильнощелочной среде, что указывает на значительно более сильное негативное влияние щелочи на стабильность ГМФ в воде.

По-видимому, наличие электроноакцепторной карбонильной группы снижает электронную избыточность фуранового кольца и его склонность к раскрытию под действием кислот. Однако при высоких значениях рН карбонильная группа может диспропорционировать в ходе реакции Канниццаро. Поскольку богатое электронами фурановое кольцо в БГМФ не имеет электроноакцепторных заместителей, это соединение демонстрирует обратную зависимость степени превращения от рН и полностью разлагается в сильнокислой среде, что согласуется с результатами, полученными для органических

растворителей в предыдущих разделах. Кроме того, БГМФ умеренно устойчив к воздействию щелочей даже в области с высокими значениями pH. После завершения теста в реакционных смесях методом ГХ-МС не было обнаружено никаких продуктов преобразования, за исключением следов БГМФ в сильнощелочном растворе ГМФ.

На рисунке 17-Б показана визуальная окраска реакционной среды после теста на стабильность при различных значениях pH. Примечательно, что визуальное потемнение реакционной среды наблюдалось в основном при низких (pH = 0) и высоких значениях pH (pH = 12, 14), в то время как в диапазоне от 2 до 8 цвет раствора не менялся.

2.3 Пути превращения фурановых соединений под воздействием кислот и щелочей

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

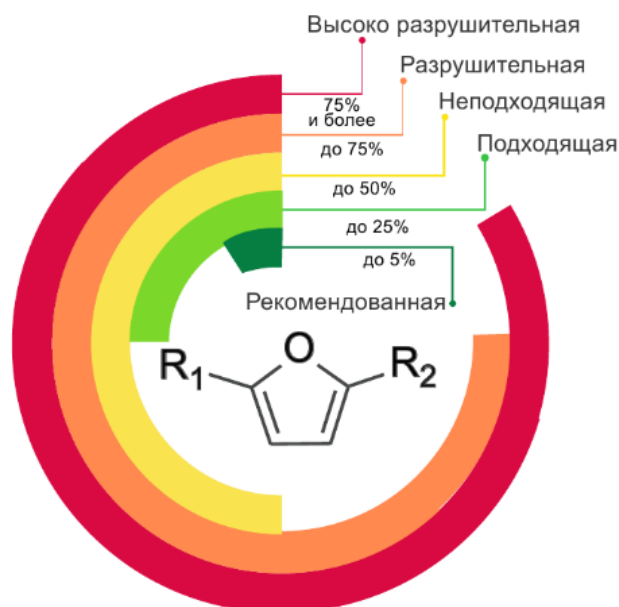


Рисунок 18. Типы реакционных систем при работе с фурановыми производными.

С этой целью разработана диаграмма типов реакционных систем при работе с фурановыми производными в основных и кислотных условиях. Под «рекомендуемыми» условиями реакции подразумевается система, которая не приводит к образованию побочных продуктов и имеет очень низкую конверсию исходного фуранового соединения, не превышающую 5% (Рисунок 18). Другими словами, такое сочетание растворителя,

фурана и кислоты/основания не приводит ни к разрушению фуранового ядра, ни к побочным процессам с участием боковых групп, а значит, такую реакционную систему можно использовать для разработки и реализации конкретных синтетических преобразований с использованием фурана.

В «подходящих» реакционных системах степень конверсии составляет от 6 до 25%, что позволяет рассматривать эти реакционные системы как возможные для работы с фуранами, в то время как «неподходящие» условия соответствуют конверсии от 26% до 50%. Хотя такие условия всё же можно использовать для синтеза, они, вероятно, приведут к значительным потерям исходного вещества. Два других типа реакционных систем — «Разрушительная» (степень превращения от 51 до 75%) и «Высоко разрушительная» (степень превращения выше 75%), в которых исходное фурановое производное значительно или полностью разрушается либо путём раскрытия фуранового ядра, либо путём превращения в другое производное в ходе реакций с боковыми группами.



Рисунок 19. 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 – *iso*-PrOH; VII – Тoluол.

Стабильность фурановых соединений в реакционной среде варьируется в зависимости от состава их функциональных групп и физико-химических свойств. На схеме 27 представлены основные пути образования всех идентифицированных продуктов в исследуемых условиях, согласно результатам спектрального анализа и анализа изображений, полученных с помощью электронной микроскопии.

Важно отметить, что, хотя основные продукты были идентифицированы с помощью ГХ-МС, некоторые продукты, обнаруженные другими авторами в их статьях [30,96,138], такие как левулиновая кислота и продукты её конденсации, содержащие фуран, не были обнаружены. Результаты исследования представлены на рисунке 19, где цветом обозначено соответствие условий реакции одному из ранее описанных типов, а на диаграммах (Рисунок 20) указаны доли различных типов среди всех экспериментов, проведённых с использованием конкретного растворителя в рамках данного исследования.

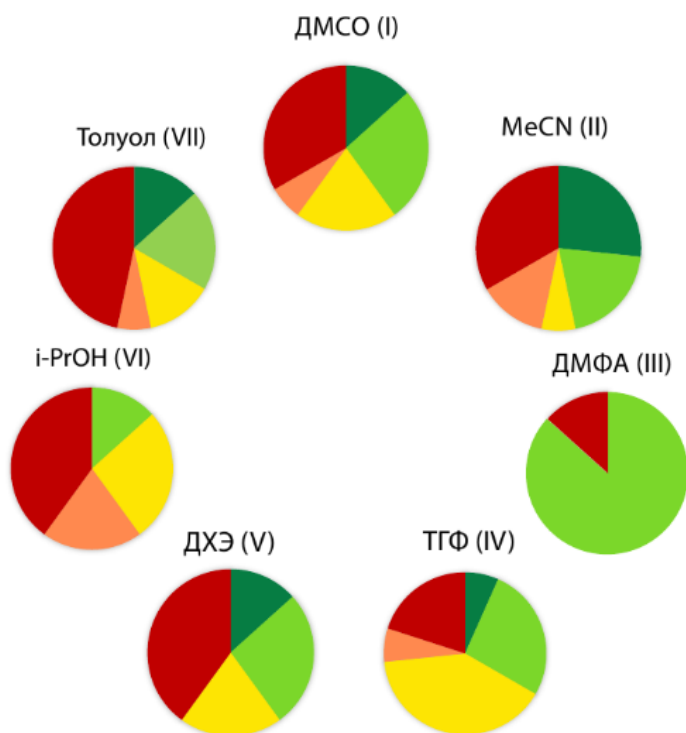


Рисунок 20. Профили стабильности фурановых производных, сгруппированные по растворителям. Площадь сектора на круге соответствует доле типа реакционной системы среди всех экспериментов, проведенных с растворителем.

Показано, что фурфурол более стабилен в кислой среде, чем в щелочной, при этом степень конверсии в присутствии NaOH превышает 75% в 5 из 7 протестированных растворителей, что указывает на то, что все эти условия являются «крайне разрушительными», за исключением «подходящих» условий в ДХЭ и ДМФА. В присутствии сильного основания фурфурол легко диспропорционирует до соединения **1a** и

натриевой соли пироглизовой кислоты в ДМСО, изопропанол и ТГФ, а также образует соединение **1б** при конденсации с ацетонитрилом. При использовании ДМФА в сочетании с щелочной средой обнаруживаются следовые количества соединения **1а**. После обработки основаниями в толуоле и дихлорэтано в сопоставимых количествах присутствовали как фурфурол, так и фурфуриловый спирт.

Из-за наличия в структуре реакционноспособных карбонильных и гидроксильных групп ГМФ показал достаточно низкую стабильность среди анализируемых производных. В кислой среде ГМФ может разлагаться на муравьиную и леволиновую кислоты (которые не были детектированы), что приводит к образованию обнаруженного формилированного продукта **2б**. Это соединение является продуктом этерификации ГМФ муравьиной кислотой, которая происходит в ацетонитриле, толуоле и ДХЭ. Продукты этерификации или альдольной конденсации ГМФ и леволиновой кислоты не были обнаружены. Возможно, эти соединения сразу же подвергались дальнейшему осмолению. Кроме того, в кислых условиях в ацетонитриле, ТГФ, ДХЭ и изопропанол был обнаружен продукт этерификации двух молекул ГМФ **2а**. Полярные апротонные растворители, такие как ДМСО и ДМФА, заметно стабилизируют молекулы ГМФ в кислой среде, предотвращая образование побочных продуктов. Щелочная среда влияет на ГМФ почти также, как и на фурфурол, приводя к диспропорционированию до БГМФ и натриевой соли 5-(гидроксиметил)фуран-2-карбоновой кислоты. Этот эффект наиболее заметен в изопропанол и ДХЭ приводя к почти полной конверсии ГМФ. ГМФ полностью деградирует в неидентифицируемые соединения в ДМСО в присутствии основания. Примечательно, что при использовании изопропанола образовалось наибольшее количество идентифицируемых побочных продуктов для большинства изученных фуранов. Так, в кислой среде образовались продукты этерификации ГМФ **2в** и **2г**.

ДМЭФДКК демонстрирует высокую стабильность практически во всех изученных растворителях как в присутствии добавок, так и без них, за исключением использования изопропанола в качестве растворителя. В этом случае в основных условиях происходит частичное замещение метильного фрагмента ДМЭФДКК на изопропильный с образованием продуктов **3в** и **3г**. Визуальная деградация почти во всех образцах была незначительной, что позволяет предположить, что этот фурановый эфир достаточно стабилен, чтобы вступать в широкий спектр реакций в изученных условиях. Однако раствор в дихлорэтано значительно потемнел после обработки серной кислотой.

ДФФ также показал относительно высокую стабильность в большинстве изученных условий. В отсутствие добавок ДФФ был единственным идентифицируемым веществом после обработки растворами ацетонитрила, ТГФ, ДМСО, ДХЭ, ДМФА и толуола. Однако

в основных условиях в изопропанол, ТГФ и ацетонитриле наблюдается частичное диспропорционирование в ходе реакции Канниццаро до детектируемого ГМФ и не детектируемой натриевой соли 5-(гидроксиметил)фуран-2-карбоновой кислоты. В кислотной среде не образуется никаких побочных продуктов, кроме случая использования толуола, который вступает в реакцию с ДФФ во время электрофильной активации одной карбонильной группы [94], что приводит к образованию изомеров **4a** в соотношении 1 : 3.

БГМФ является достаточно нестабильным соединением, однако не образует большого количества побочных продуктов, обнаруживаемых с помощью ГХ-МС. Как правило, БГМФ склонен к полимеризации и гумификации в кислых условиях. Однако был обнаружен интересный пример реакции с ДХЭ в основных условиях, в котором может происходить нуклеофильное замещение атома хлора в ДХЭ на гидроксильный фрагмент БГМФ с образованием продукта **5b**. Другим интересным результатом стало образование продукта **5a** после обработки БГМФ в ДМСО с добавками или без них. Это явление наиболее заметно в кислой среде, что приводит к появлению интенсивного сигнала для продукта **5a** без каких-либо следов исходного фурана.

Стабильность фурановых соединений в реакционной среде варьируется в зависимости от состава их функциональных групп и физико-химических свойств. Проанализировав рисунок 21, 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 в ряду ДМЭФДКК > ДФФ > ФФ > ГМФ > БГМФ. Разработанная база стабильности фурановых производных является удобным инструментом для выбора растворителя при проведении реакций с фурановыми производными.



Рисунок 21. Профили стабильности фурановых производных. Площадь сектора на круге соответствует доле типа реакционной системы среди всех экспериментов, проведенных с фурановым производным.

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.

2.4 Направленная стабилизация электрон-избыточного фуранового ядра

Как уже отмечено, увеличение электроотрицательности заместителей во втором и пятом положении фуранового ядра увеличивает стабильность молекулы. Такие электроноакцепторные заместители также увеличивают ароматичность гетероцикла [124]. Было выдвинуто предположение, что вследствие электроноакцепторной природы триазольного кольца и наличию 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 [139]. 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) (Схема 29).

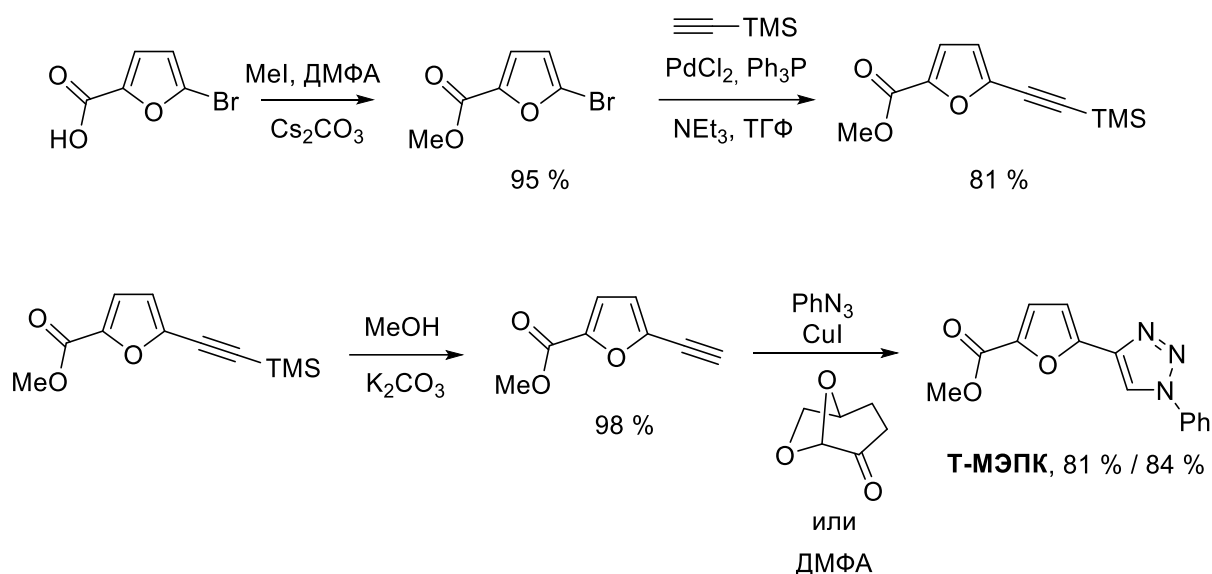


Схема 29. Синтез триазол-замещенного фурана.

Для синтеза такого соединения на первом этапе использовалась коммерчески доступная пироглизовая кислота, которая метилировалась избытком метилиодида в *N,N*-диметилформамиде [140]. Затем полученный продукт вовлечен в реакцию Соногаширы с триметилсилилацетиленом в качестве терминального алкина [141]. Снятие триметилсилильной защиты проводилось в метаноле с использованием карбоната калия в качестве основания [142]. Затем полученный продукт вовлекался в реакцию CuAAC 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%. Дигидролевоглюкозенон является возобновляемым полярным апротонным растворителем, который легко поддается биологическому разложению и считается экологичным аналогом ДМФА [143].

Затем фуран-триазольное производное (Т-МЭПК) подвергалось тесту стабильности, аналогичный описанному ранее. Для подтверждения того, что триазолзамещенное производное обладает большей стабильностью проводилось сравнение с соединением, не имеющим триазольного гетероцикла. В качестве такого соединения использовался метиловый эфир пироглиевой кислоты (МЭПК), который был получен в одну стадию из фурфурола по методике [144]. В качестве растворителей использовался ацетонитрил, ДМСО, ДМФА и диоксан.

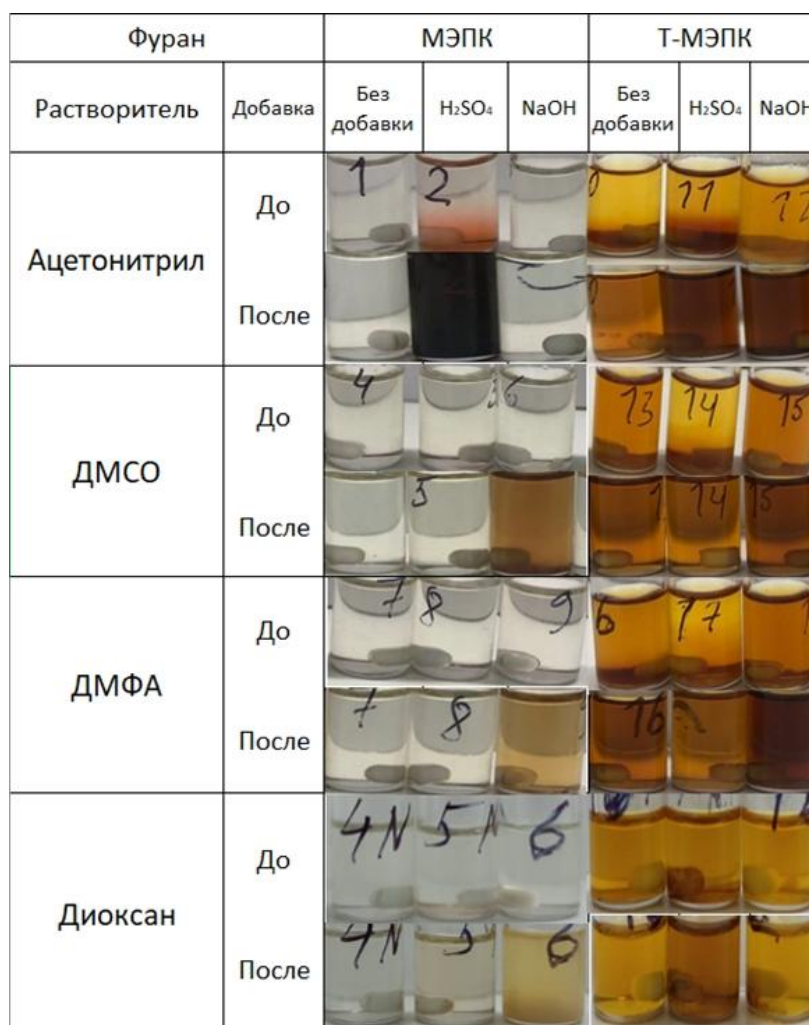


Рисунок 22. Фотографии реакционных систем до и после проведения эксперимента.

Анализ образцов, полученных в ходе обработки метилового эфира пироглиевой

кислоты и исследуемого фуран-триазольного производного, показал значительно возросшую стабильность последнего (Рисунок 23). Без добавления разрушающих добавок меньшая стабильность МЭПК наблюдалась при использовании ацетонитрила в качестве растворителя (Таблица 19). Стоит отметить, что воздействие серной кислоты на МЭПК приводило к сильному осмолению субстрата и способствовало образованию гуминовых глобул, что также отмечалось и для других анализируемых ранее фурановых субстратов (Рисунок 24).

Таблица 19. Результаты исследований стабильности МЭПК и Т-МЭПК в различных растворителях в присутствии и в отсутствие кислоты и основания.

Растворитель	Фурановое производное	Конверсия % (ГХ-МС)	Окраска ¹	Тип реакционной среды ²
Без добавки				
Ацетонитрил	МЭПК	40	Нет	Неподходящая
	Т-МЭПК	-	Желтая	Не определено
ДМСО	МЭПК	15	Нет	Подходящая
	Т-МЭПК	6	Желтая	Подходящая
ДМФА	МЭПК	17	Нет	Подходящая
	Т-МЭПК	2	Желтая	Рекомендуемая
Диоксан	МЭПК	19	Нет	Подходящая
	Т-МЭПК	1	Желтая	Рекомендуемая
Серная кислота				
Ацетонитрил	МЭПК	61	Черная	Разрушительная
	Т-МЭПК	-	Коричневая	Не определено
ДМСО	МЭПК	17	Нет	Подходящая
	Т-МЭПК	15	Желтая	Подходящая
ДМФА	МЭПК	26	Нет	Неподходящая
	Т-МЭПК	14	Желтая	Подходящая
Диоксан	МЭПК	26	Светло-желтая	Неподходящая
	Т-МЭПК	2	Темно-желтая	Рекомендуемая
Гидроксид натрия				
Ацетонитрил	МЭПК	49	Нет	Неподходящая
	Т-МЭПК	-	Коричневая	Не определено
ДМСО	МЭПК	32	Желтая	Неподходящая
	Т-МЭПК	16	Желтая	Подходящая
ДМФА	МЭПК	45	Желтая	Неподходящая
	Т-МЭПК	23	Коричневая	Подходящая
Диоксан	МЭПК	80	Желтая	Высоко разрушительная
	Т-МЭПК	1	Желтая	Рекомендуемая

¹ В соответствии с Рисунком 22; ² В соответствии с классификацией, представленной на рисунке 18.

Количественное определение степени конверсии Т-МЭПК в ацетонитриле

затруднено вследствие низкой растворимости этого соединения в данном растворителе, однако, в отличие от МЭПК, не наблюдалось сильного визуального осмоления реакционной смеси, что может свидетельствовать о стабилизационном действии триазольного кольца (Рисунок 22).

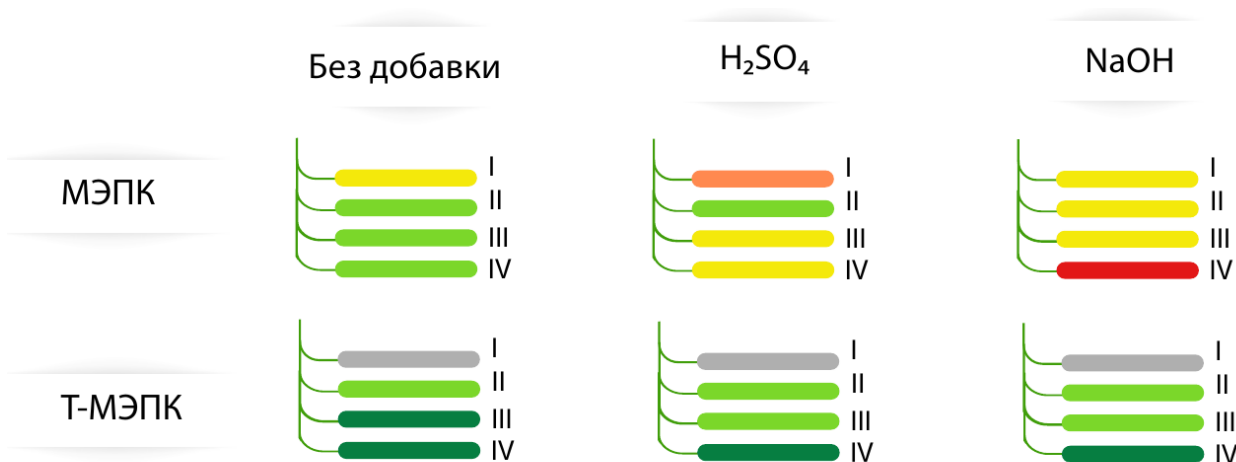


Рисунок 23. Профили стабильности МЭПК и Т-МЭПК производных в зависимости от используемого растворителя в присутствии и в отсутствии кислоты или основания: I – MeCN; II – ДМФА; III – ДМФА; IV – Диоксан.

Образцы с наибольшей степенью конверсии были дополнительно изучены с помощью ЯМР спектроскопии для более детального анализа трансформации изучаемых фурановых соединений. В большинстве исследованных образцов наблюдались сигналы исходных соединений без заметного количества побочных продуктов, которые могли быть получены в ходе гидролиза или декарбоксилирования сложноэфирной группы. Однако в случае реакционной смеси, полученной после нагревания раствора МЭПК в ацетонитриле в присутствии серной кислоты, наблюдалась полная деструкция исходного соединения без сохранения сигналов фуранов в ароматической области. ¹H ЯМР твердого осадка, полученного в этих условиях, также содержит в данной области лишь три синглета с химическим сдвигом 6,92, 7,09 и 7,26.

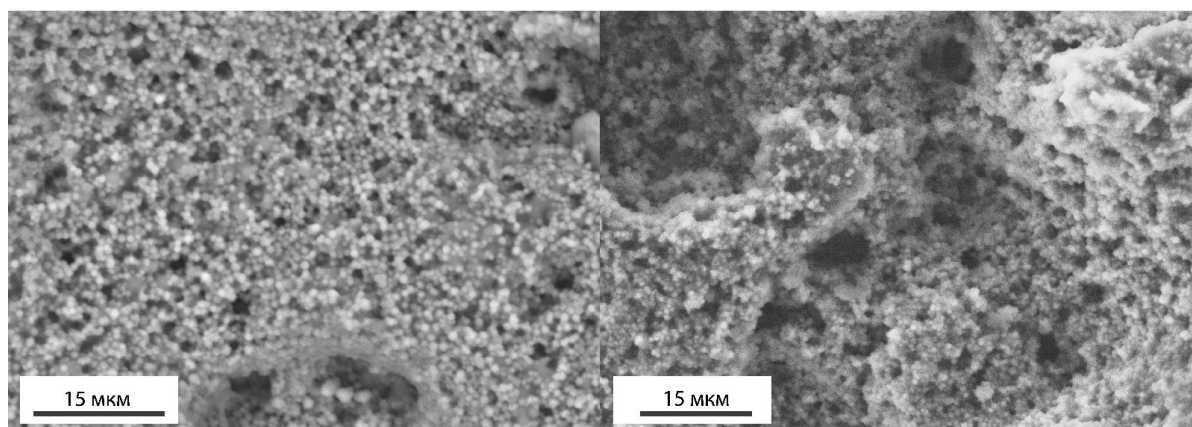


Рисунок 24. Морфология твердого осадка, полученного в ходе обработки МЭПК серной кислотой в ацетонитриле.

Для твердого осадка (Рисунок 24), полученного при обработке МЭПК серной кислотой в ацетонитриле, был получен ИК спектр и сравнен со спектром исходного фуранового производного. Пик в области 1725 см^{-1} относится к группе колебаний $\text{C}=\text{O}$, из спектров видно расширение полос этой области. Следует отметить отсутствие у полученного твердого осадка пиков в области 1560 см^{-1} и 1290 см^{-1} , характеристичных для $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ связей фуранового ядра [145] (Рисунок 25).

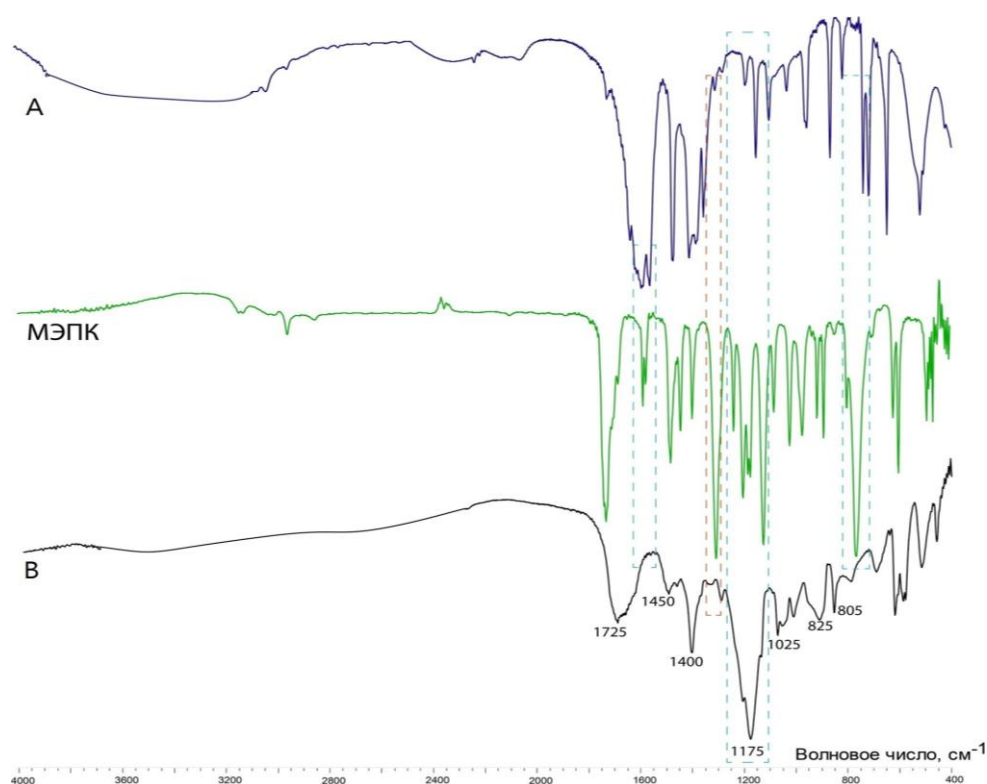


Рисунок 25. ИК спектры осадков, полученных в ходе обработки МЭПК, в сравнении с исходным веществом в системе: А) 1,4-диоксан, NaOH ; В) ацетонитрил, H_2SO_4

В сравнении с ацетонитрилом, использование ДМСО и ДМФА оказалось менее деструктивным для исследуемых фурановых производных, демонстрирующих конверсию ниже 26% для реакционных систем без использования добавок и с добавкой серной кислоты. Как и предполагалось, введение триазольного фрагмента снижало конверсию субстрата в присутствии серной кислоты на 2 и 12%, а в присутствии гидроксида натрия – на 16 и 22% для ДМСО и ДМФА, соответственно. Взвесь, выделенную из раствора Т-МЭПК с добавлением серной кислоты в ДМФА, дополнительно проанализировали с помощью СЭМ и ИК, полученный осадок представлял собой мелкокристаллическое вещество (Рисунок 26-А). При сравнении ИК спектра данного вещества со спектром исходного триазола была отмечена их почти полная идентичность, что также подтверждает высокую стабильность вещества и сохранение фурановой структуры в этих условиях (Рисунок 25).

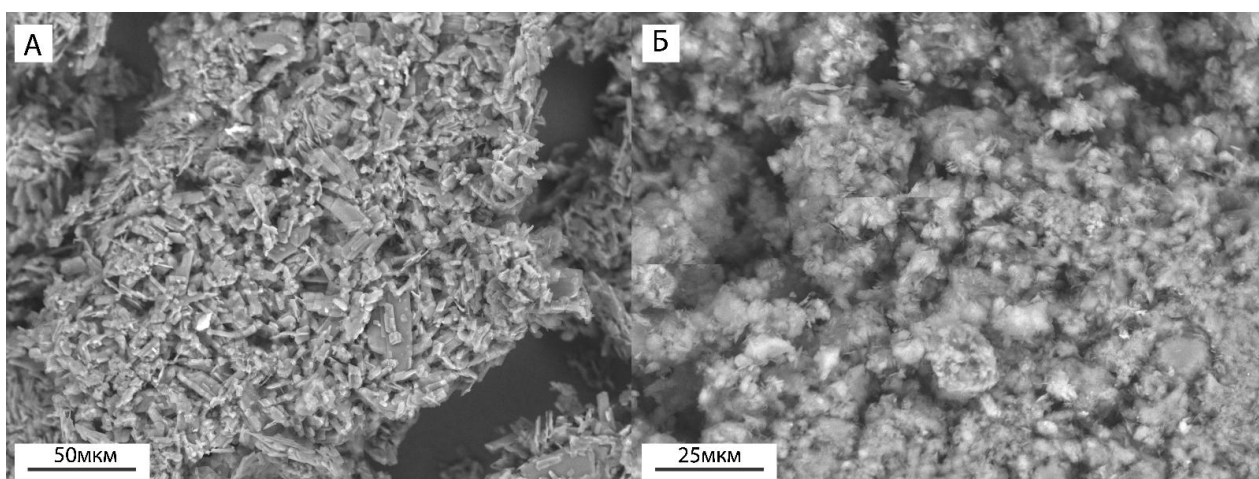


Рисунок 26. Морфология осадков, полученных в ходе обработки: А) раствора Т-МЭПК в ДМФА серной кислотой; Б) раствора МЭПК в диоксане гидроксидом натрия.

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 конверсии в присутствии добавок. Практически полное превращение (80% конверсии) с образованием осадка желтого цвета (предположительно, натриевой соли пироглишевой кислоты) наблюдалось для раствора МЭПК в диоксане под действием гидроксида натрия, что превышает степень конверсии Т-МЭПК в ходе деструкции или гидролиза в аналогичных условиях на 79%.

При анализе ИК спектров желтого осадка было установлено отсутствие полос поглощения в области 1560 см^{-1} , характерных для фуранового ядра, при этом сохранился пик в области 1290 см^{-1} , относящийся к эфирным группам (Рисунок 25). Другие полосы

поглощения в обработанном образце проявлялись с меньшей интенсивностью по сравнению с исходным МЭПК. Анализ морфологии образца показал, что его структура состоит из небольших игольчатых кристаллов, неравномерно распределенных между собой (Рисунок 26-Б).

В качестве дополнительного эксперимента было проведено исследование влияния кислорода на процессы деструкции фурановых соединений. Эксперимент проводили с использованием ДМФА в качестве растворителя без добавления серной кислоты или гидроксида натрия. Для изучения влияния инертной и кислородной среды на степень деградации фуранового ядра реакционные смеси предварительно продували аргоном или кислородом, соответственно, после чего проводили стандартный эксперимент с перемешиванием растворов при 80 °С в течение часа. В результате проведенного эксперимента было установлено, что вне зависимости от среды реакции (аргон, воздух или кислород) разница в степени конверсии МЭПК и Т-МЭПК не превышала 4% (Таблица 20), что свидетельствует о незначительном влиянии кислорода на деструкцию фурановых производных в данных условиях.

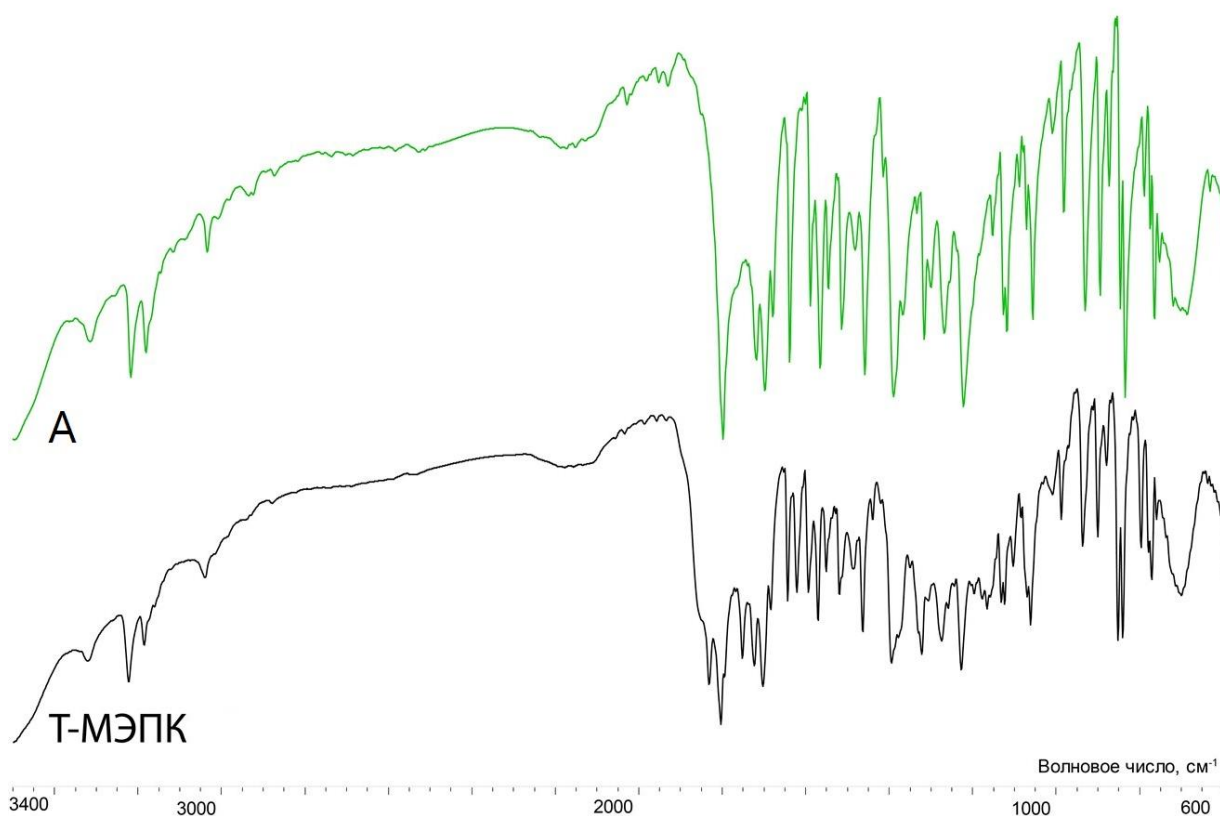


Рисунок 27. ИК-спектр осадка, полученного в ходе обработки Т-МЭПК в сравнении с исходным веществом в системе: А) ДМФА, H_2SO_4

Таблица 20. Результаты исследования влияния газовой среды на стабильность МЭПК и Т-МЭПК в ДМФА в отсутствие добавок

Фурановое производное	Газовая среда	Конверсия % (ГХ-МС)	Окраска	Тип реакционной среды ¹
Без добавки				
МЭПК	Аргон	15	Нет	Подходящая
	Воздух	18	Нет	Подходящая
	Кислород	19	Нет	Подходящая
Т-МЭПК	Аргон	4	Желтая	Рекомендуемая
	Воздух	3	Желтая	Рекомендуемая
	Кислород	5	Желтая	Рекомендуемая

¹ В соответствии с классификацией, представленной на рисунке 18

Стоит отметить, что благодаря низким степеням конверсии все исследованные реакционные системы в случае Т-МЭПК могут быть отнесены к рекомендуемым или подходящим. Использование 1,4-диоксана в качестве растворителя является наиболее желательным для данного фуранового производного благодаря превосходной растворимости в этом растворителе и минимальному преобразованию во всех проведенных экспериментах. Напротив, для МЭПК 1,4-диоксан представляется нежелательным и высоко разрушительным растворителем при проведении реакций в кислотной или щелочной среде, соответственно.

Продукты деструкции триазольного фрагмента, например, ненасыщенные амины [146], не были обнаружены в ходе ЯМР- и масс-спектрометрического исследования реакционных смесей. Следует отметить, что повышение устойчивости карбоксилатной группы к основному гидролизу при введении электроноакцепторного заместителя в фурановое кольцо представляется неожиданным и неочевидным результатом, поскольку для бензольного кольца в ранее опубликованных работах наблюдалась обратная зависимость скорости реакции от природы заместителя [147,148]. Таким образом, было показано значительное стабилизирующее влияние триазола на фурановое ядро, позволяющее снизить степень его конверсии.

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Материалы и методы исследования

Исходные материалы. Приобретенные реагенты и растворители перед использованием проверялись методом ЯМР и при необходимости очищались стандартными методами [149].

ТСХ исследование. Аналитическая ТСХ проводилась на пластинах силикагеля Filter-Bio с индикатором QF-254. Визуализация осуществлялась с помощью УФ-света (254 нм) или полосок силикагеля, нагреваемых до 170 °С до появления темных пятен (для исследования конверсии фруктозы).

ЯМР исследование. Спектры ЯМР были записаны с помощью спектрометра Bruker Fourier 300 HD на частотах 300,1 МГц (^1H) и 75,5 МГц ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ с остаточным пиком растворителя в качестве внутреннего стандарта и с подавлением сигнала для недейттерированных растворителей. Спектры были обработаны с помощью программного обеспечения MestReNova.

ГХ-МС исследование. Исследования ГХ-МС проводились на квадрупольном приборе Маэстро α -MS (Интерлаб, Россия) с использованием источника электронной ионизации (EI-MS) с вводом образца через газовый хроматограф Мета-Хром Кристаллюкс–4000М (Мета-Хром, Россия) на капиллярной колонке ZB-5MS. Газ-носитель — гелий. Температура испарителя составляла 300 °С. Термостат нагревался от 60 до 300 °С со скоростью 20 °С/мин. Анализ проводили в диапазоне m/z от 50 до 550 Да со скоростью сканирования 4000 Да/сек, частотой сканирования 8 спек/сек и средним значением 1 спек. Температура источника ионов составляла 230 °С, а температура нагревателя линии передачи — 250 °С. Идентификация пиков проводилась с использованием библиотеки масс-спектров стандартной справочной базы данных NIST 1A (2020). Спектры обрабатывались с использованием программного обеспечения AMDIS 32 и Маэстро Аналитик.

ИК-Фурье исследование. Состав функциональных групп веществ изучался с помощью инфракрасного спектрометра ИнфраЛЮМ ФТ-08 (Люмэкс, Россия). Твердые образцы прессовались с KBr, и спектр пропускания полученной «таблетки» измерялся с помощью программы «SpectralLUM».

Полученные спектры анализировали с помощью баз данных, включенных в программное обеспечение прибора, а также по литературным данным [150].

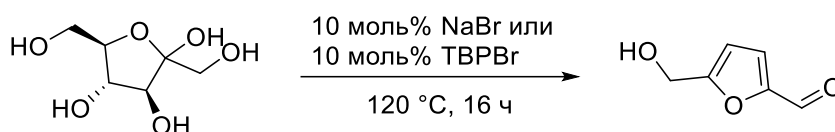
СЭМ исследование. Перед измерением образцы устанавливали на алюминиевую заглушку диаметром 25 мм и фиксировали графитовой клейкой лентой. Наблюдения проводились с помощью настольного сканирующего электронного микроскопа Hitachi

TM4000. Изображения получали в режиме отраженных электронов BSE и вторичных электронов SE при ускоряющем напряжении 15–20 кВ и рабочем расстоянии 8–10 мм.

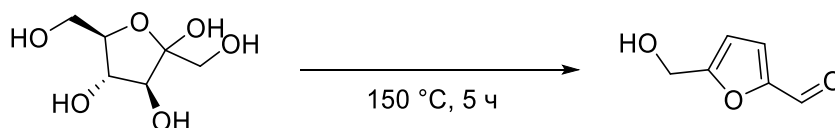
Наблюдения также проводились с помощью сканирующего электронного микроскопа с полевой эмиссией Hitachi SU8000 (FE-SEM). Изображения получали в режиме вторичных электронов при ускоряющем напряжении 2 кВ и рабочем расстоянии 8–10 мм. Перед изучением морфологии образцы покрывали смесью Au/Pd=60/40 (10 нм).

3.2 Синтез веществ, используемых в работе

Синтез 5-(гидроксиметил)фурфурола (ГМФ)



Метод А. Фруктозу (412,5 мг, 2,3 ммоль) растворяли в сухом ДМСО (5 мл), затем добавляли NaBr (23,6 мг, 10 моль%) или TBPBr (77,7 мг, 10 моль%) и интенсивно перемешивали смесь в закрытом стеклянном флаконе объемом 40 мл при 120 °С в течение 16 часов. После завершения реакции смесь разбавляли дистиллированной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 x 20 мл). Органические фракции объединяли, концентрировали в вакууме, а остаток очищали хроматографией на силикагеле. При использовании в качестве катализатора NaBr выход составил 223,1 мг (77%), для TBPBr 249.1 мг, (86%).



Метод Б. Фруктозу (412,5 мг, 2,3 ммоль) растворяли в сухом ДМСО (5 мл) и раствор нагревали в стеклянном флаконе объемом 40 мл с закрытой крышкой при 150 °С в течение 5 часов. После завершения реакции смесь разбавляли дистиллированной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 x 20 мл). Органические фракции объединяли, концентрировали в вакууме, а остаток очищали хроматографией на силикагеле (242,8 мг, 84%).

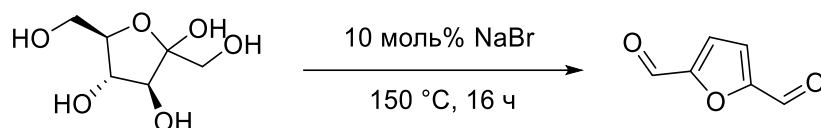
Для очистки продукта, полученного при использовании **метода А и Б**, использовали хроматографическую колонку диаметром 22 мм и 27 г силикагеля. Градиентную хроматографию проводили со смесью петролейного эфира и этилацетата (3:1, 100 мл; затем 2:1, 50 мл; затем 1:1) в качестве элюента до выхода вещества. Полученный маслянистый ГМФ затем перекристаллизовывали в стеклянном флаконе объемом 10 мл из 4 мл

диэтилового эфира при температуре $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, в результате чего получили светло-желтые кристаллы.

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,57 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,51 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,52 (s, 1H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Хлороформ-*d*) δ 177,8, 160,8, 152,5, 110,1, 57,7.

Синтез 2,5-диформилфурана (ДФФ)



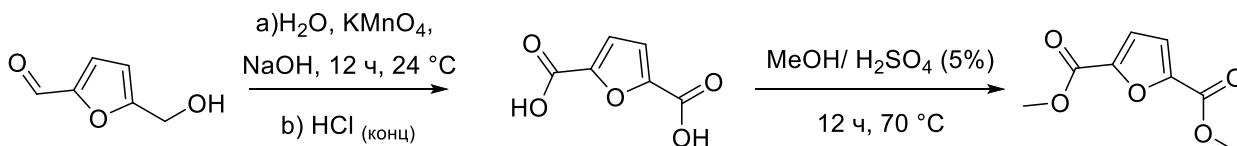
Фруктозу (412,5 мг, 2,3 ммоль) растворяли в сухом ДМСО (5 мл), затем добавляли NaBr (23,6 мг, 10 моль%). Реакцию проводили в атмосфере аргона с использованием, проколотой септы с газоотводной трубкой, погруженной в глицерин, для снижения избыточного давления и высвобождения диметилсульфида. Смесь интенсивно перемешивали в круглодонной колбе объемом 50 мл при $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 часов. После завершения реакции смесь разбавляли дистиллированной водой (20 мл) и экстрагировали хлороформом (4 x 20 мл). Органические фракции объединяли, концентрировали в вакууме, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле.

Для очистки продукта использовали хроматографическую колонку диаметром 22 мм и 27 г диоксида кремния. Градиентную хроматографию проводили с использованием смеси петролейного эфира и этилацетата (3:1, 100 мл; затем 2:1, 50 мл; затем 1:1) в качестве элюента до окончания выхода вещества на хроматографической колонке. После удаления растворителя продукт представляет из себя светло-желтые кристаллы с выходом 67% (191,3 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,85 (s, 2H), 7,33 (s, 2H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Хлороформ-*d*) δ 179,3, 154,4, 119,3.

Синтез диметилфуран-2,5-дикарбоксилата (ДМЭФДКК)



2,5-фурандикарбоновую кислоту синтезировали, в соответствии с методикой, описанной в литературе [151]. К раствору ГМФ (6,99 г, 0,055 моль, 1 экв.) в H_2O (370 мл) добавляли NaOH (51 г, 1,27 моль, 23 экв. в 93 мл воды) с последующим добавлением KMnO_4 (20,17 г, 0,127 моль, 2,3 экв. в 92 мл воды) и реакционную смесь выдерживали при

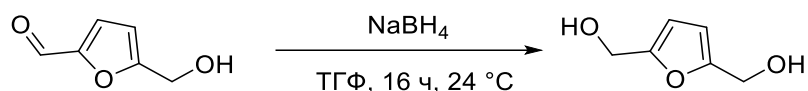
комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь перемешивали и фильтровали для удаления нерастворимого остатка. Фильтрат нагревали до 0-5°C, а pH раствора доводили до ~1 при помощи HCl. Продукт выпадает в осадок в виде коричневого твердого вещества, которое было отфильтровано, промыто избытком воды и высушено в высоком вакууме при температуре 60°C для получения чистого продукта.

Затем ФДКК растворили в смеси метанол/серная кислота (5%) и нагревали при 70 °C в течение 12 часов. После реакции добавляли воду. Затем ДМЭФДКК экстрагировали этилацетатом, высушивали над Na₂SO₄ и растворитель выпаривали. Продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией. Полученный продукт представлял из себя белые кристаллы с выходом 95%.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,42 (s, 2H), 3,86 (s, 6H).

¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 157,8, 146,0, 119,0, 52,4.

Синтез 2,5-бис(гидроксиметил)фурана (БГМФ)

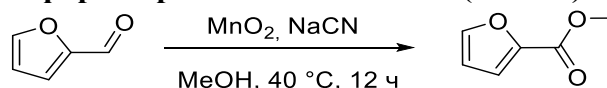


ГМФ (1 г, 7,9 ммоль) растворяли в 30 мл ТГФ; затем медленно добавляли 450 мг (11,9 ммоль, 1,5 экв.) NaBH₄ при перемешивании. Смесь оставляли реагировать в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили добавлением воды (30 мл), а органический растворитель концентрировали под вакуумом. Водную смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали 60 мл × 3 EtOAc. Органические фракции собирали и сушили с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая чистый БГМФ. После охлаждения при 4 °C получают белые кристаллы (1 г, 99%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,18 (s, 2H), 5,16 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 4,36 (d, J = 5,7 Гц, 4H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 154,7, 107,4, 55,8.

Синтез метилового эфира пироглиевой кислоты (МЭПК)



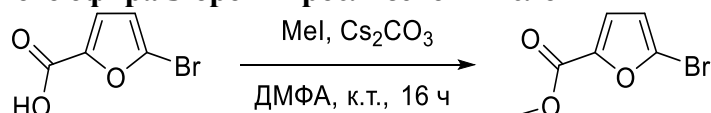
Синтез МЭПК проводили по литературной методике [144]. Для этого фурфурол (0,83 мл, 10 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и добавили NaCN (196 мг, 4 ммоль, 0,4 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 минут, после чего внесли MnO₂ (1,7 г, 20 ммоль, 2 экв.). Затем реакцию систему нагрели до 40 °C и выдерживали в течение 12 часов. После окончания реакции к реакционному раствору добавляли хлористый метилен (150 мл) и систему фильтровали через слой силикагеля для удаления нерастворимых неорганических

компонентов. Фильтрат промывали водой и насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу отделили и высушили над сульфатом магния. После фильтрации и удаления растворителя получен продукт (820 мг, 66%), представляющий собой бледно-желтую жидкость.

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d) δ 7,56 (brs, 1H), 7,16 (d, 1H, $J = 3,3$ Гц), 6,49 (dd, 1H, $J = 3,3, 1,5$ Гц), 3,88 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Хлороформ- d) δ 159,2, 146,4, 144,7, 118,0, 111,9, 52,0.

Синтез метилового эфира 5-бромпирослизевой кислоты

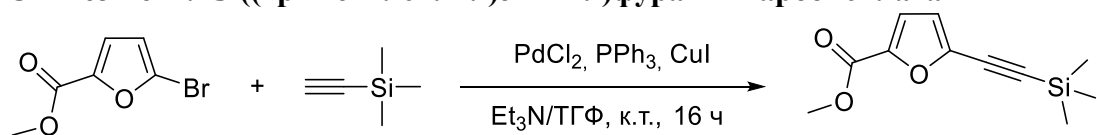


Синтез метилового эфира 5-бромпирослизевой кислоты проводили по методике, описанной в работе [140]. В круглодонной колбе растворяли 5-бромпирослизевую кислоту (1 г, 5,2 ммоль) в ДМФА (8 мл) и добавляли карбонат цезия (2 г, 1,2 экв.), после чего добавляли MeI (1,1 г, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, после чего растворитель удаляли на ротационном испарителе при пониженном давлении. Затем к осадку добавили хлористый метилен (100 мл) и систему фильтровали через слой силикагеля. После упаривания растворителя получены бледно-желтые кристаллы (1 г, 95%).

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d): $\delta = 7,12$ (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Хлороформ- d): $\delta = 158,2, 146,4, 127,7, 120,2, 114,1, 52,22$.

Синтез метил 5-((триметилсилил)этинил)фуран-2-карбоксилата

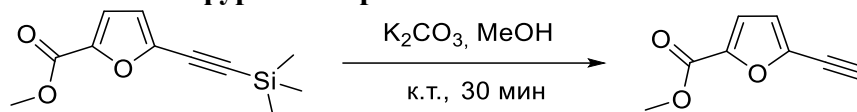


Синтез проводили по методике [152]. Для этого в пробирке с завинчивающейся крышкой предварительно смешивали PdCl_2 (17,3 мг, 2 моль%) и PPh_3 (76,8 мг, 6 моль%) в 4 мл смеси Et_3N /ТГФ (2:3). После пяти минуты перемешивания в систему вносили метиловый эфир бромпирослизевой кислоты (1 г, 4,9 ммоль), триметилсилилацетилен (718,6 мг, 7,3 ммоль) и CuI (37,2 мг, 0,04 моль%). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на ночь. После очистки колоночной хроматографией был получен продукт в виде коричневых кристаллов (880 мг, 81%).

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d): $\delta = 7,13$ (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 0,25 (s, 9H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Хлороформ-*d*): δ = 158,5, 144,4, 140,2, 118,7, 117,0, 102,3, 93,2, 52,2, -0.4.

Синтез метил 5-этинилфуран-2-карбоксилата

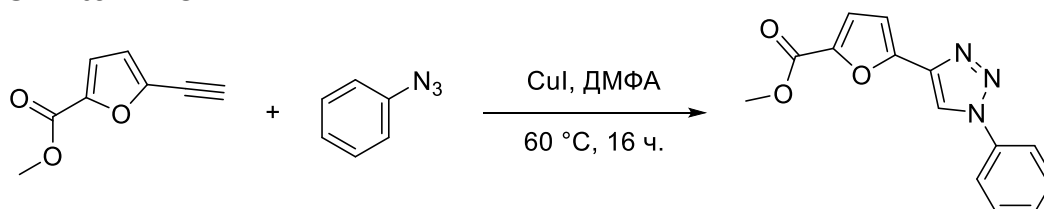


В пробирку с завинчивающейся крышкой добавляли метанол (8,5 мл) и 0,46 г карбоната калия (3,3 ммоль), после чего пробирку помещали в ультразвуковую ванну на 15 минут. После растворения карбоната калия добавляли 0,6 г вещества 2 (2,7 ммоль) и оставляли перемешиваться на 15 минут. Завершение реакции контролировали по ТСХ в системе петролейный эфир - этилацетат (10:1). Органический слой промывали водой (2 x 20 мл), а объединенные водные слои экстрагировали хлористым метиленом (5 x 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на ротационном испарителе с получением желтых кристаллов. Выход продукта составлял 98% (392 мг). Представленная методика является модификацией ранних работ [152,153], где вместо карбоната калия использовался фторид цезия.

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*): δ = 7,14 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,44 (s, 1H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Хлороформ-*d*): δ = 158,4, 144,8, 118,5, 117,6, 83,7, 73,0, 52,3.

Синтез Т-МЭПК



Предварительно синтезировали фенилазид по методике [154]. К раствору фенилазида (1,2 г, 10 ммоль) в 5 мл ДМФА (или дигидролевоглюкозенона) добавляли 1 г метил 5-этинилфуран-2-карбоксилата (6,7 ммоль), после чего добавляли 63,4 мг йодида меди (I) (5 моль%). Смесь оставили перемешиваться при температуре 60 °C на ночь. После завершения реакции продукт экстрагировали дихлорметаном и водой, промыли 0,1М раствором ЭДТА от примесей меди. Органический слой был отделен и упарен на ротационном испарителе. Продукт был выделен колоночной хроматографией с использованием смеси петролейного эфира - этилацетата (4:1). После концентрации под вакуумом был получен продукт в виде желтого твердого вещества (740 мг 81%).

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*): δ = 8,39 (s, 1H), 7,80 – 7,77 (m, 2H), 7,58 – 7,54

(m, 2H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H).

^{13}C { ^1H } ЯМР (125 МГц, Хлороформ- d): $\delta = 159,2, 149,8, 143,9, 140,1, 136,8, 130,1, 129,3, 120,6, 120,0, 118,7, 109,0, 52,2$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$: 270,0873, Найдено: 270,0884.

3.3 Тест стабильности фурановых соединений

Тестируемое производное фурана (0,5 ммоль) растворяется в 1 мл растворителя. Затем при необходимости в систему вносится 0,5 ммоль добавки. Продолжительность эксперимента составляет 1 ч при температуре 80 °С. Для приготовления водного раствора, определенного рН в экспериментах с водой в качестве растворителя использован рН-метр «Эксперт-рН», с диапазоном измерения от 0,00 до 14,00. Нейтральное состояние при рН 6 поддерживалось без каких-либо добавок. Для достижения рН ниже 6 вводится серная кислота, а для повышения рН выше 6 добавляется гидроксид натрия. После выдерживания образцов при заданной температуре реакционная смесь отфильтрована через шприцевой фильтр для удаления нерастворимых соединений и создания однородной среды, необходимой для анализа ГХ-МС и ЯМР. Степень конверсии определяется на основе сравнения площадей пиков контрольных и опытных образцов. Контрольные образцы не подвергались разрушающему воздействию других реагентов. Твердые осадки дополнительно высушены при пониженном давлении и проанализированы методами ИК-Фурье и СЭМ. Фотографии реакционной среды сделаны после завершения теста стабильности.

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, сопряжённого с фурановым гетероциклом, способствует снижению электронной избыточности фуранового кольца и повышению устойчивости в кислотных и основных средах.

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 Ланцовой Елизавете Александровне за неоценимую моральную поддержку на протяжении всей учебы, помощь в науке и работе. И именно поэтому я хочу попросить её стать моей женой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Østergaard, P.A. Sustainable development using renewable energy technology / P. A. Østergaard, N. Duic, Y.Noorollahi [et al.] // Renewable energy. – 2020. – Vol. 146. – P. 2430–2437.
2. Henry, R.J. Evaluation of plant biomass resources available for replacement of fossil oil / R.J.Henry // Plant biotechnology journal. – 2010. – Vol. 8. – № 3. – P. 288–293.
3. Morrone, P. Hybrid biomass and natural gas combined cycles: Energy analysis and comparison between different plant configurations / P.Morrone, M.Amelio, A.Algieri [et al.] // Energy Conversion and Management. – 2022. – Vol. 267. – P. 115874.
4. Deora, P. S. Biofuels: An alternative to conventional fuel and energy source / P. S.Deora, Y.Verma, R. A. Muhal [et al.] // Materials Today: Proceedings. – 2022. – Vol. 48. – P. 1178–1184.
5. Karlinskii, B.Y. Recent advances in the development of green furan ring-containing polymeric materials based on renewable plant biomass / B.Y.Karlinskii, V.P.Ananikov // Chemical Society Reviews. – 2023. – Vol. 52. – № 2. – P. 836–862.
6. Musau, R.M. The preparation of 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde (HMF) from d-fructose in the presence of DMSO / R.M.Musau, R.M.Munavu // Biomass. – 1987. – Vol. 13. – № 1. – P. 67–74.
7. Xu, F. Synthesis of renewable isoindolines from bio-based furfurals / F.Xu, Z.Li, L. L. Zhang [et al.] // Green Chemistry. – 2023. – Vol. 25. – № 8. – P. 3297–3305.
8. Li, Z. Advances in Diels–Alder/aromatization of biomass furan derivatives towards renewable aromatic hydrocarbons / Z. Li, Y.Jiang, Y. Li [et al.] // Catalysis Science & Technology. – 2022. – Vol. 12. – № 6. – P. 1902–1921.
9. Kim, Y. Prediction of hydroxymethylfurfural yield in glucose conversion through investigation of Lewis acid and organic solvent effects / Y.Kim, A.Mittal, D. J. Robichaud [et al.] // ACS Catalysis. – 2020. – Vol. 10. – № 24. – P. 14707–14721.
10. Ansari, K.B. Fast pyrolysis of cellulose, hemicellulose, and lignin: effect of operating temperature on bio-oil yield and composition and insights into the intrinsic pyrolysis chemistry / K. B.Ansari, J. S.Arora, J. W. Chew [et al.] // Industrial & Engineering Chemistry Research. – 2019. – Vol. 58. – № 35. – P. 15838–15852.
11. Zhang, L. A review of thermal catalytic and electrochemical hydrogenation approaches for converting biomass-derived compounds to high-value chemicals and fuels / L. Zhang, T. U.Rao, J.Wang [et al.] // Fuel Processing Technology. – 2022. – Vol. 226. – P. 107097.
12. Rao, T.U. Selective hydrogenation of furfural to tetrahydrofurfuryl alcohol in 2-butanol

- over an equimolar Ni-Cu-Al catalyst prepared by the co-precipitation method / T. U.Rao, S. Suchada, C.Choi [et al.] // *Energy Conversion and Management*. – 2022. – Vol. 265. – P. 115736.
13. Tempelman, C. Waste apple biomass conversion to 5-HMF over tin doped sulfonated activated carbon as a catalyst / C.Tempelman, U.Jacobs, J.Herselman [et al.] // *Biomass and Bioenergy*. – 2023. – Vol. 168. – P. 106661.
 14. Mittal, A. Simultaneous Dehydration of Glucose and Xylose Present in a Process-Relevant Biorefinery Hydrolysate to Furfurals Using Heterogeneous Solid Acid Catalysts / A. Mittal, D. A.Ruddy, X. Chen [et al.] // *Energy & Fuels*. – 2023. – Vol. 37. – № 17. – P. 13115–13125.
 15. Eblagon, K.M. The influence of the surface chemistry of phosphorylated carbon xerogel catalysts on the production of HMF from fructose in water / K. M.Eblagon, A.Arenillas, A.Malaika [et al.] // *Fuel*. – 2023. – Vol. 334. – P. 126610.
 16. Eblagon, K.M. Niobium oxide-phosphorylated carbon xerogel composites as solid acid catalysts for cascade conversion of glucose to 5-hydroxymethylfurfural (HMF) in pure water / K. M. Eblagon, A.Malaika, K.Ptaszyńska [et al.] // *Catalysis Today*. – 2023. – Vol. 418. – P. 114070.
 17. Eblagon, K.M. Impact of Thermal Treatment of Nb₂O₅ on Its Performance in Glucose Dehydration to 5-Hydroxymethylfurfural in Water / Eblagon, K.M., Malaika, A., Ptaszynska, K. [et al.] // *Nanomaterials*. – 2020. – Vol. 10. – № 9. – P. 1685.
 18. Kolykhalov, D.A. Efficient tunable approach for 5-(hydroxymethyl)furfural and 2,5-diformylfuran production from fructose in DMSO with bromide catalysis / D.A. Kolykhalov, A.N. Golysheva, B.Y.Karlinskii // *Catal. Commun.* – 2024. – Vol. 186. – P. 106831.
 19. Binder, J.B. Simple Chemical Transformation of Lignocellulosic Biomass into Furans for Fuels and Chemicals / J.B. Binder, R.T. Raines [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2009. – Vol. 131. – № 5. – P. 1979–1985.
 20. Klushin, V.A. Technological aspects of fructose conversion to high-purity 5-hydroxymethylfurfural, a versatile platform chemical / V.A. Klushin, K.I. Galkin, V. P. Kashparova [et al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Vol. 52. – № 6. – P. 767–771.
 21. Binder, J.B. Simple Chemical Transformation of Lignocellulosic Biomass into Furans for Fuels and Chemicals / J.B. Binder, R.T. Raines [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2009. – Vol. 131. – № 5. – P. 1979–1985.
 22. Guo, X. Highly Efficient and Selective Preparation of 5-Hydroxymethylfurfural from

- Concentrated Carbohydrates Using Deep Eutectic Solvents / X.Guo, H.Zhu, Y.Si [et al.] // ACS Sustainable Chemistry & Engineering. – 2022. – Vol. 10. – № 44. – P. 14579–14587.
23. Yu, L. Highly selective oxidation of 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-diformylfuran over an α -MnO₂ catalyst / L. Yu, H.Chen, Z.Wen [et al.] // Catalysis Today. – 2021. – Vol. 367. – P. 9–15.
 24. Lv, G. Direct synthesis of 2, 5-diformylfuran from fructose with graphene oxide as a bifunctional and metal-free catalyst / G. Lv, H.Wang, Y. Yang [et al.] // Green Chemistry. – 2016. – Vol. 18. – № 8. – P. 2302–2307.
 25. Lam, E. Carbocatalytic dehydration of xylose to furfural in water / E. Lam, J. H.Chong, E.Majid [et al.] // Carbon. – 2012. – Vol. 50. – № 3. – P. 1033–1043.
 26. Rajendran, S. Programmed Photodegradation of Polymeric/Oligomeric Materials Derived from Renewable Bioresources / S.Rajendran, R.Raghunathan, I.Hevus [et al.] // Angewandte Chemie. – 2015. – Vol. 54. – № 4. – P. 1159–1163.
 27. Chen, G. Highly Efficient Two-Step Synthesis of 2,5-Furandicarboxylic Acid from Fructose without 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) Separation: In Situ Oxidation of HMF in Alkaline Aqueous H₂O/DMSO Mixed Solvent under Mild Conditions: research-article / G. Chen, , L.Wu, H. Fan, [et al.] // Industrial & Engineering Chemistry Research. – 2018. – Vol. 57. – № 48. – P. 16172–16181.
 28. Kuchеров, F.A. Efficient route for the construction of polycyclic systems from bioderived HMF / F. A.Kuchеров, K. I.Galkin, E. G.Gordeev [et al.] // Green Chemistry. – 2017. – Vol. 19. – № 20. – P. 4858–4864.
 29. Trapasso, G. Multigram Synthesis of Pure HMF and BHMF / G.Trapasso, G.Mazzi, B.Chícharo [et al.] // Organic Process Research & Development. – 2022. – Vol. 26. – № 10. – P. 2830–2838.
 30. Girisuta, B. A kinetic study on the decomposition of 5- hydroxymethylfurfural into levulinic acid / B.Girisuta, L.P.B.M.Janssen, H.J.Heeres // Green Chemistry. – 2006. – Vol. 8. – № 8. – P. 701–709.
 31. Bhaumik, P. Solid acid catalyzed synthesis of furans from carbohydrates / P.Bhaumik, P.L.Dhepe // Catalysis Reviews. – 2016. – Vol. 58. – № 1. – P. 36–112.
 32. Hoang, A.T. Prospective review on the application of biofuel 2,5-dimethylfuran to diesel engine / A.T.Hoang, A.I.Ölçer, S.Nižetić // Journal of the Energy Institute. – 2021. – Vol. 94. – P. 360–386.
 33. Louw, J. Polyethylene furanoate: technoeconomic analysis of biobased production / J.Louw, S.Farzad, J.F.Görgens // Biofuels, Bioproducts and Biorefining. – 2023. – Vol.

17. – № 1. – P. 135–152.
34. Kucherov, F.A. Three-Dimensional Printing with Biomass-Derived PEF for Carbon-Neutral Manufacturing / F. A. Kucherov, E. G.Gordeev, A. S.Kashin [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2017. – Vol. 56. – № 50. – P. 15931–15935.
35. Kucherov, F.A. Controlled Natural Biomass Deoxygenation Allows the Design of Reusable Hot-Melt Adhesives Acting in a Multiple Oxygen Binding Mode / F. A. Kucherov, E. G.Gordeev, A. S.Kashin [et al.] // *ACS applied materials & interfaces*. – 2020. – Vol. 12. – № 40. – P. 45394–45403.
36. Post, C. Biobased 2,5-Bis(hydroxymethyl)furan as a Versatile Building Block for Sustainable Polymeric Materials / C.Post, D.Maniar, V. S.Voet [et al.] // *ACS Omega*. – 2023. – Vol. 8. – № 10. – P. 8991–9003.
37. Zhang, L. Nonisocyanate route to 2,5-bis(hydroxymethyl)furan-based polyurethanes crosslinked by reversible diels–alder reactions / L.Zhang, F.C. Michel, A.C.Co // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2019. – Vol. 57. – № 14. – P. 1495–1499.
38. Dhingra, S. Microbial Resistance Movements: An Overview of Global Public Health Threats Posed by Antimicrobial Resistance, and How Best to Counter / S.Dhingra, N. A. A.Rahman, E.Peile [et al.] // *Frontiers in public health*. – 2020. – Vol. 8. – P. 535668.
39. RU2834421C1 Российская Федерация. Димерные соли пиридиния, содержащие фурановый фрагмент, обладающие биоцидным действием, способ получения, применение : № 2024113341 : заявл. 2024-05-17: опубл. 2025-02-07/ Е.А.Саверина, М.А.Бардина, Н.А.Фролов [и др.]– 34 с. : ил.
40. Saverina, E.A. Synthesis and antibacterial activity of new bis-quaternary ammonium compounds based on 2,5-diformylfuran and pentaerythritol / E. A.Saverina, N. A.Frolov, A. A.Tyutin [et al.] // *Russian Chemical Bulletin*. –2025. – Vol. 74. – № 4. – P. 1099–1105.
41. Sharma S., Anand N. Chapter 17 - Nitroheterocycles // *Approaches to Design and Synthesis of Antiparasitic Drugs* / ed. Sharma S., Anand N. – Elsevier, 1997. – Vol. 25. – P. 421–438.
42. Lee, J.E. Drug repositioning of anti-microbial agent nifuratel to treat mast cell-mediated allergic responses / J. E. Lee, M. Y.Choi, K. Y.Min [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2023. – Vol. 37. – C. 03946320231202349.
43. Kucherov, F.A. Biobased C 6 -Furans in Organic Synthesis and Industry: Cycloaddition Chemistry as a Key Approach to Aromatic Building Blocks / F. A.Kucherov, L. V.Romashov, G. M.Averochkin [et al.] // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. –

2021. –Vol. 9. – № 8. – P. 3011–3042.
44. Averochkin, G.M. Systematic Study of Aromatic-Ring-Targeted Cycloadditions of 5-Hydroxymethylfurfural Platform Chemicals / G. M.Averochkin, E. G.Gordeev, M. K. Skorobogatko [et al.] // *ChemSusChem*. – 2021. – Vol. 14. – № 15. – P. 3110–3123.
 45. Chang, C.-C. Lewis acid zeolites for tandem Diels–Alder cycloaddition and dehydration of biomass-derived dimethylfuran and ethylene to renewable p-xylene / C. C.Chang, H. J.Cho, J. Yu[et al.] // *Green chemistry*. – 2016. –Vol. 18. – № 5. – P. 1368–1376.
 46. Green, S.K. Diels–Alder cycloaddition of 2-methylfuran and ethylene for renewable toluene / S. K.Green, R. E. Patet, N.Nikbin [et al.] // *Applied Catalysis B: Environmental*. – 2016. – Vol. 180. – P. 487–496.
 47. Sun, Y. Impacts of Solvents on the Stability of the Biomass-Derived Sugars and Furans / Y.Sun, K.Sun, L.Zhang, [et al.] // *Energy & Fuels*. – 2020. – Vol. 34. – № 3. – P. 3250–3261.
 48. Antonyraj, C.A. Heterogeneous selective oxidation of 5-hydroxymethyl-2-furfural (HMF) into 2,5-diformylfuran catalyzed by vanadium supported activated carbon in MIBK, extracting solvent for HMF / C. A.Antonyraj, B.Kim, Y.Kim [et al.] // *Catalysis Communications*. – 2014. – Vol. 57. – P. 64–68.
 49. Chai, L. 5-Hydroxymethylfurfural oxidation to Maleic acid by O₂ over graphene oxide supported vanadium: Solvent effects and reaction mechanism / L.Chai, X.Hou, X. Cui [et al.] // *Chemical Engineering Journal*. – 2020. – Vol. 388. – P. 124187.
 50. Yuan, Z. Aerobic oxidation of biomass-derived 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-diformylfuran with cesium-doped manganese dioxide / Z.Yuan, B.Liu, P.Zhou [et al.] // *Catalysis Science & Technology*. – 2018. – Vol. 8. – № 17. – P. 4430–4439.
 51. Despax, S. Fast and efficient DMSO-mediated dehydration of carbohydrates into 5-hydroxymethylfurfural / S.Despax, C.Maurer, B. Estrine [et al.] // *Catalysis Communications*. – 2014. – Vol. 51. – P. 5–9.
 52. Su, T. Selective oxidation of 5-hydroxymethylfurfural to 5-hydroxymethyl-2-furancarboxylic acid using silver oxide supported on calcium carbonate / T.Su, Q.Liu, H.Lü [et al.] // *Molecular Catalysis*. – 2021. –Vol. 502. – P. 111374.
 53. Lehnen, R. Furfural and Hydroxymethylfurfural as By-Products of FORMACELL Pulping / R.Lehnen, B.Saake, H. H.Nimz [et al.] // *Holzforschung*. – 2001. – Vol. 55. – P. 199–204.
 54. Jakob, A. Solubility Temperature Dependence of Bio-Based Levulinic Acid, Furfural, and Hydroxymethylfurfural in Water, Nonpolar, Polar Aprotic and Protic Solvents / A.Jakob, M.Grilc, J.Teržan [et al.] // *Processes*. – 2021. – Vol. 9. – № 6. – P. 924.

55. Gorbanev, Y.Y. Gold-Catalyzed Aerobic Oxidation of 5-Hydroxymethylfurfural in Water at Ambient Temperature / Y. Y.Gorbanev , S. K.Klitgaard, J. M.Woodley [et al.] // ChemSusChem: Chemistry & Sustainability Energy & Materials. – 2009. – Vol. 2. – № 7. – P. 672–675.
56. Neațu, F. Oxidation of 5-hydroxymethyl furfural to 2,5-diformylfuran in aqueous media over heterogeneous manganese based catalysts / F. Neațu, N.Petrea, R.Petre [et al.] // Catalysis Today. – 2016. – Vol. 278. – P. 66–73.
57. Gupta, N.K. Hydrotalcite-supported gold-nanoparticle-catalyzed highly efficient base-free aqueous oxidation of 5-hydroxymethylfurfural into 2,5-furandicarboxylic acid under atmospheric oxygen pressure / N. K.Gupta, S.Nishimura, A.Takagaki [et al.] // Green Chemistry. – 2011. – Vol. 13. – № 4. – P. 824–827.
58. Rao, K.T.V. Green synthesis of heterogeneous copper-alumina catalyst for selective hydrogenation of pure and biomass-derived 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-bis(hydroxymethyl)furan / K. T. V.Rao, Y.Hu, Z.Yuan [et al.] // Applied Catalysis A: General. – 2021. – Vol. 609. – P. 117892.
59. Shi, N. Condensation of α -Carbonyl Aldehydes Leads to the Formation of Solid Humins during the Hydrothermal Degradation of Carbohydrates / N. Shi, Q.Liu, R.Ju [et al.] // ACS Omega. 2019. – Vol. 4. – № 4. – P. 7330–7343.
60. Shi, N. Formation of humins during degradation of carbohydrates and furfural derivatives in various solvents / N.Shi, Q.Liu, H. Cen [et al.] // Biomass Conversion and Biorefinery. – 2020. – Vol. 10. – № 2. – P. 277–287.
61. Patil, S.K.R. Formation and Growth of Humins via Aldol Addition and Condensation during Acid-Catalyzed Conversion of 5-Hydroxymethylfurfural / S.K.R. Patil, C.R.F. Lund // Energy & Fuels. – 2011. – Vol. 25. – № 10. – P. 4745–4755.
62. Warlin, N. A rigid spirocyclic diol from fructose-based 5-hydroxymethylfurfural: synthesis, life-cycle assessment, and polymerization for renewable polyesters and poly(urethane-urea)s / N.Warlin, M. N. G.Gonzalez, S. Mankar [et al.] // Green Chemistry. – 2019. – Vol. 21. – № 24. – P. 6667–6684.
63. Liu, X. Catalytic aerobic oxidation of 5-hydroxymethylfurfural over VO^{2+} and Cu^{2+} immobilized on amino functionalized SBA-15 / X.Liu, J.Xiao, H.Ding [et al.] // Chemical Engineering Journal. – 2016. – Vol. 283. – P. 1315–1321.
64. Liu, B. Electrochemical upgrading of biomass-derived 5-hydroxymethylfurfural and furfural over oxygen vacancy-rich NiCoMn-layered double hydroxides nanosheets / B. Liu, S.Xu, M. Zhang [et al.] // Green Chemistry. – 2021. – Vol. 23. – № 11. – P. 4034–4043.

65. Chatterjee, M. Selective hydrogenation of 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-bis-(hydroxymethyl)furan using Pt/MCM-41 in an aqueous medium: A simple approach / M.Chatterjee, T.Ishizaka, H.Kawanami // *Green Chemistry*. – 2014. – Vol. 16. – № 11. – P. 4734–4739.
66. Zhang, M. Trimetallic NiCoFe-Layered Double Hydroxides Nanosheets Efficient for Oxygen Evolution and Highly Selective Oxidation of Biomass-Derived 5-Hydroxymethylfurfural / M.Zhang, , Y.Liu, , B.Liu, [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2020. – Vol. 10. – № 9. – P. 5179–5189.
67. Lai, J. Selective oxidation of 5-hydroxymethylfurfural into 2,5-diformylfuran over VPO catalysts under atmospheric pressure / J. Lai, K. Liu, S.Zhou [et al.] // *RSC advances*. – 2019. – Vol. 9. – № 25. – P. 14242–14246.
68. Wang, F. Cs-substituted tungstophosphate-supported ruthenium nanoparticles: An effective catalyst for the aerobic oxidation of 5-hydroxymethylfurfural into 5-hydroxymethyl-2-furancarboxylic acid / F.Wang, Z. Zhang // *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. – 2017. – Vol. 70. – P. 1–6.
69. Rosatella, A.A. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) as a building block platform: Biological properties, synthesis and synthetic applications / A. A.Rosatella, S. P.Simeonov, R. F.Frade [et al.] // *Green chemistry*. – 2011. – Vol. 13. – № 4. – P. 754.
70. Dusselier, M. Lactic acid as a platform chemical in the biobased economy: the role of chemocatalysis / M.Dusselier, P.Van Wouwe, A.Dewaele [et al.] // *Energy & Environmental Science*. – 2013. – Vol. 6. – № 5. – P. 1415.
71. Pumrod, S. Optimization of diformylfuran production from 5-hydroxymethylfurfural via catalytic oxidation in a packed-bed continuous flow reactor / S.Pumrod, N.Akkarawatkhoosith, A.Kaewchada [et al.] // *RSC advances*. – 2024. – Vol. 14. – № 40. P. 29014–29023.
72. Kuster, B.F.M. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF). A Review Focussing on its Manufacture // *Starch-Stärke*. –1990. –Vol. 42. – № 8. – P. 314–321.
73. Sun, Y. An Anderson-type polyoxometalate triggers aerobic oxidation of 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-diformylfuran / Y.Sun, J.Zheng, J.Xu [et al.] // *Fuel*. –2022. – Vol. 315. – P. 123226.
74. Sádaba, I. Catalytic Performance of Zeolite-Supported Vanadia in the Aerobic Oxidation of 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-diformylfuran / I. Sádaba, Y. Y.Gorbaney, S.Kegnæs [et al.] // *ChemCatChem*. – 2013. – Vol. 5. – № 1. – P. 284–293.
75. Wang, S. Catalytic Conversion of Fructose and 5-Hydroxymethylfurfural into 2,5-Furandicarboxylic Acid over a Recyclable Fe₃O₄–CoO_x Magnetite Nanocatalyst / S.Wang,

- Z.Zhang, B. Liu // ACS Sustainable Chemistry & Engineering. – 2015. – Vol. 3. – № 3. – P. 406–412.
76. Zhang, Z. Selective aerobic oxidation of the biomass-derived precursor 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-furandicarboxylic acid under mild conditions over a magnetic palladium nanocatalyst / Z.Zhang, J.Zhen, B.Liu [et al.] // Green Chemistry. – 2015. – Vol. 17. – № 2. – P. 1308–1317.
 77. Liu, B. Efficient aerobic oxidation of biomass-derived 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-diformylfuran catalyzed by magnetic nanoparticle supported manganese oxide / B.Liu, Z.Zhang, K.Lv [et al.] // Applied Catalysis A: General. – 2014. – Vol. 472. – P. 64–71.
 78. Li, G. Direct Transformation of HMF into 2,5-Diformylfuran and 2,5-Dihydroxymethylfuran without an External Oxidant or Reductant / G.Li, Z.Sun, Y.Yan [et al.] // ChemSusChem. – 2017. – Vol. 10. – № 3. – P. 494–498.
 79. Du, Z. Oxidation of 5-hydroxymethylfurfural to maleic anhydride with molecular oxygen / Z.Du, J.Ma, F.Wang [et al.] // Green Chemistry. – 2011. – Vol. 13. – № 3. – P. 554–557.
 80. Chauhan, A.S. A solid acid catalysed one-pot selective approach for 2,5-diformylfuran synthesis from fructose/carbohydrate feedstocks / A. S.Chauhan, A.Kumar, R. Bains [et al.] // Green Chemistry. – 2022. – Vol. 24. – № 16. – P. 6125–6130.
 81. Tsilomelekis, G. et al. Origin of 5-Hydroxymethylfurfural Stability in Water/Dimethyl Sulfoxide Mixtures / G.Tsilomelekis, T. R.Josephson, V.Nikolakis [et al.] // ChemSusChem. – 2014. – Vol. 7. – № 1. – P. 117–126.
 82. Antonyraj, C.A. Selective oxidation of HMF to DFF using Ru/ γ -alumina catalyst in moderate boiling solvents toward industrial production / C. A.Antonyraj, J.Jeong, B.Kim [et al.] // Journal of Industrial and Engineering Chemistry. – Vol. 19. – № 3. – P. 1056–1059.
 83. Wei, J. Catalytic transfer hydrogenation of biomass-derived 5-hydroxymethylfurfural into 2,5-bis(hydroxymethyl)furan over tunable Zr-based bimetallic catalysts / J.Wei, X.Cao, T. Wang [et al.] // Catalysis science & technology. – 2018. – Vol. 8. – № 17. – P. 4474–4484.
 84. Liu, H. Oxidative Esterification of 5-Hydroxymethylfurfural with an N-doped Carbon-supported CoCu Bimetallic Catalyst / H. Liu, N.Ding, J.Wei [et al.] // ChemSusChem. – 2020. – Vol. 13. – № 16. – P. 4151–4158.
 85. Allen, M.C. Highly Selective Cross-Etherification of 5-Hydroxymethylfurfural with Ethanol / M. C.Allen, A. J.Hoffman, T. W.Liu [et al.] // ACS Catalysis. – 2020. – Vol. 10. – № 12. – P. 6771–6785.

86. Prat, D. CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents / D.Prat, A.Wells, J.Hayler [et al.] // *Green Chemistry*. – 2016. – Vol. 18. – № 1. – P. 288–296.
87. Dutta, S. Brief Summary of the Synthesis of Polyester Building-Block Chemicals and Biofuels from 5-Hydroxymethylfurfural / S. Dutta, S. De, B. A. Saha // *ChemPlusChem*. – 2012. – Vol. 77. – № 4. – P. 259–272.
88. Román-Leshkov, Y. Phase Modifiers Promote Efficient Production of Hydroxymethylfurfural from Fructose / Y. Román-Leshkov, J. N. Chheda, J. A. Dumesic // *Science*. – 2006. – Vol. 312. – № 5782. – P. 1933–1937.
89. Mei, N. A novel magnetic palladium catalyst for the mild aerobic oxidation of 5-hydroxymethylfurfural into 2,5-furandicarboxylic acid in water / N. Mei, B. Liu, J. Zheng, [et al.] // *Catalysis science & technology*. – 2015. – Vol. 5. – № 6. – P. 3194–3202.
90. Chang, H. Synthesis of biomass-derived feedstocks for the polymers and fuels industries from 5-(hydroxymethyl)furfural (HMF) and acetone / H. Chang, A. H. Motagamwala, G. W. Huber [et al.] // *Green Chemistry*. – 2019. – Vol. 21. – № 20. – P. 5532–5540.
91. Valentini, F. Sustainable Highly Selective Toluene Oxidation to Benzaldehyde / F. Valentini, G. Ferracci, P. Galloni, [et al.] // *Catalysts*. – 2021. – Vol. 11. – № 2. – P. 262.
92. Joshi, D. R. An Overview on Common Organic Solvents and Their Toxicity / D. R. Joshi, N. Adhikari // *Journal of Pharmaceutical Research International*. – 2019. – Vol. 28. – № 3. – P. 1–18.
93. Yang, Z. Selective Synthesis of 2,5-Diformylfuran and 2,5-Furandicarboxylic Acid from 5-Hydroxymethylfurfural and Fructose Catalyzed by Magnetically Separable Catalysts / Z. Yang, W. Qi, R. Su [et al.] // *Energy & Fuels*. – 2017. – Vol. 31. – № 1. – P. 533–541.
94. Ryabukhin, D. S. Superelectrophilic activation of 5-hydroxymethylfurfural and 2,5-diformylfuran: organic synthesis based on biomass-derived products / D. S. Ryabukhin, D. N. Zakusilo, M. O. Kompanets [et al.] // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Vol. 12. – № 1. – P. 2125–2135.
95. Iovel, I. Hydroxymethylation of furan and its derivatives in the presence of cation-exchange resins / I. Iovel, Y. Goldberg, M. Shymanska // *Journal of molecular catalysis*. – 1989. – Vol. 57. – № 1. – P. 91–103.
96. Shen, H. Evolution Process and Controlled Synthesis of Humins with 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) as Model Molecule / H. Shen, H. Shan, L. Liu // *ChemSusChem*. – 2020. – Vol. 13. – № 3. – P. 513–519.
97. Patil, S. K. R. Comparison of Structural Features of Humins Formed Catalytically from Glucose, Fructose, and 5 - Hydroxymethylfurfuraldehyde / S. K. R. Patil, J. Heltzel, C. R. F. Lund // *Energy & Fuels*. – 2012. – Vol. 26. – № 8. – P. 5281–5293.

98. Li, H. Highly selective electrocatalytic hydrogenation of 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-dihydroxymethylfuran over AgCu nanoalloys / H.Li, T.Zhang, M.Peng [et al.] // International Journal of Hydrogen Energy. – 2022. – Vol. 47. – № 67. – P. 28904–28914.
99. Xie, J. Aqueous-phase selective aerobic oxidation of 5-hydroxymethylfurfural on Ru/C in the presence of base / J.Xie, J.Nie, H.Liu // Chinese Journal of Catalysis. – 2014. – Vol. 35. – № 6. – P. 937–944.
100. Zhu, B. 2,5-Bis(hydroxymethyl)furan: A new alternative to HMF for simultaneously electrocatalytic production of FDCA and H₂ over CoOOH/Ni electrodes / B.Zhu, C. Chen, L.Huai [et al.] // Applied Catalysis B: Environmental. – 2021. – Vol. 297. – P. 120396.
101. Li, Z. Oxidation of 2,5-bis(hydroxymethyl)furan to 2,5-furandicarboxylic acid catalyzed by carbon nanotube-supported Pd catalysts / Z.Li, L.Huai, P.Hao [et al.] // Chinese Journal of Catalysis. – 2022. – Vol. 43. – № 3. – P. 793–801.
102. Belen'kii, L.I. Substrate and Positional Selectivity in Electrophilic Substitution Reactions of Pyrrole, Furan, Thiophene, and Selenophene Derivatives / L.I.Belen'kii, I.A.Suslov, N.D.Chuvylkin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2003. – Vol. 39. – № 1. – P. 36–48.
103. Yadav, V.K. Relative Aromaticity of Pyrrole, Furan, Thiophene and Selenophene, and Their Diels–Alder Stereoselectivity // Steric and Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry. – 2021. – P. 191–216.
104. Kucherov, F.A. Chemical Transformations of Biomass-Derived C₆-Furanic Platform Chemicals for Sustainable Energy Research, Materials Science, and Synthetic Building Blocks / F. A. Kucherov, L. V. Romashov, K. I.Galkin [et al.] // ACS sustainable chemistry & engineering. – 2018. – Vol. 6. – № 7. – P. 8064–8092.
105. Righetti, G.I.C. Harnessing the Potential of 5-Hydroxymethylfurfural: Investigating Solubility and Stability in Tailored Deep Eutectic Solvents / G. I. C.Righetti, M. E. Di Pietro, G. Leonardi [et al.] // ACS Sustainable Chemistry & Engineering. – 2025. – Vol. 13. – № 18. – P. 6518–6527.
106. Guo, H. Deep eutectic solvents for synthesis of 5-hydroxymethylfurfural / H.Guo, X. Qi // Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry. – 2024. – Vol. 47. – P. 100924.
107. Gomes, R.F.A. Going Beyond the Limits of the Biorenewable Platform: Sodium Dithionite-Promoted Stabilization of 5-Hydroxymethylfurfural / R. F.Gomes, Y. N. Mitrev, S. P.Simeonov [et al.] // ChemSusChem. – 2018. – Vol. 11. – № 10. – P. 1612–1616.
108. Aasen, A. J. Cationic Protection Against Decomposition in Acidic Media: On the Acid-Stability of an Aminoalkyl-Substituted Furan / A. J.Aasen, H. J. K.J. Storesund,

- J.Skramstad // *Acta chemica scandinavica*. – 1998. – Vol. 52. – № 7. – P. 964–965.
109. Jiang, M. A series of furan-aromatic polyesters synthesized via direct esterification method based on renewable resources / M. Jiang, Q.Liu, Q.Zhang [et al.] // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2012. – Vol. 50. – № 5. – P. 1026–1036.
 110. Post, C. Biobased 2,5-Bis(hydroxymethyl)furan as a Versatile Building Block for Sustainable Polymeric Materials / C.Post, D.Maniar, V. S. Voet, [et al.] // *ACS Omega*. – 2023. – Vol. 8. – № 10. – P. 8991–9003.
 111. Liu, H. Efficient synthesis of bio-monomer 2, 5-furandicarboxylic acid from concentrated 5-hydroxymethylfurfural or fructose in DMSO/H₂O mixed solvent / H. Liu, X.Cao, T.Wang [et al.] // *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. – 2019. – Vol. 77. – P. 209–214.
 112. Brown, D.W. Dehydration reactions of fructose in non-aqueous media / D. W. Brown, A. J.Floyd, R. G.Kinsman [et al.] // *Journal of chemical technology and biotechnology*. – 1982. – Vol. 32. – № 10. – P. 920–924.
 113. Tacacima, J. Synthesis of HMF from fructose using Purolite® strong acid catalyst: Comparison between BTR and PBR reactor type for kinetics data acquisition / J.Tacacima, S.Derenzo, J.G.R. Poco // *Molecular Catalysis*. – 2018. – Vol. 458. – P. 180–188.
 114. Drabo, P. Solvent effects on catalytic activity and selectivity in amine-catalyzed D-fructose isomerization / P.Drabo, M.Fischer, M. Emondts [et al.] // *Journal of catalysis*. – 2023. – Vol. 418. – P. 13–21.
 115. Sailer-Kronlachner, W. Scale-Up of production of 5-hydroxymethylfurfural-rich adhesive precursors and structural features of humin side products / W.Sailer-Kronlachner, C.Rosenfeld, S. Boehmdorfer [et al.] // *Biomass Conversion and Biorefinery*. – 2022. – T. 14. – №. 7. – C. 8711-8728.
 116. Sailer-Kronlachner, W. Influence of Critical Synthesis Parameters and Precursor Stabilization on the Development of Adhesive Strength in Fructose–HMF–Amine Adhesives* / W.Sailer-Kronlachner, C.Rosenfeld, J.Konnerth [et al.] // *Forest Products Journal*. – 2022. – Vol. 72. – № s2. – P. 1–7.
 117. Rosenfeld, C. Current Situation of the Challenging Scale-Up Development of Hydroxymethylfurfural Production / C.Rosenfeld, J.Konnerth, W.Sailer-Kronlachner [et al.] // *ChemSusChem*. – 2020. – Vol. 13. – № 14. – P. 3544–3564.
 118. Kim, S. Sustainable Catalytic Synthesis of 2,5-Diformylfuran from Various Carbohydrates / S. A.Kim, K.Sung, J. Y.Jang [et al.] // *Catalysts*. – 2022. – Vol. 12. – № 4. – P. 360.

119. Hu, J. Dehydration mechanism of fructose to 5-hydroxymethylfurfural catalyzed by functionalized ionic liquids: a density functional theory study / J. Hu, M.Yu, Y.Li [et al.] // *New Journal of Chemistry*. – 2023. – Vol. 47. – № 24. – P. 11525–11532.
120. Qin, K. Direct production of levulinic acid in high yield from cellulose: joint effect of high ion strength and microwave field / K.Qin, Y.Yan, Y.Zhang [et al.] // *RSC advances*. – 2016. – Vol. 6. – № 45. – P. 39131–39136.
121. Wu, Z. Hydrothermal Reactions of Biomass-Derived Platform Molecules: Mechanistic Insights into 5-Hydroxymethylfurfural (5-HMF) Formation during Glucose and Fructose Decomposition / Z.Wu, Y.Yu, H.Wu // *Energy & Fuels*. – 2023. – Vol. 37. – № 3. – P. 2115–2126.
122. Wang, J. Fructose dehydration to 5-HMF over three sulfonated carbons: effect of different pore structures / J.Wang, L.Zhu, Y.Wang [et al.] // *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*. – 2017. – Vol. 92. – № 6. – P. 1454–1463.
123. Maneechakr, P. Catalytic conversion of fructose into 5-HMF under eco-friendly-biphasic process / P.Maneechakr, S.Karnjanakom // *Reaction Chemistry & Engineering*. – 2020. – Vol. 5. – № 11. – P. 2058–2063.
124. Averochkin, G.M. Systematic Study of Aromatic-Ring-Targeted Cycloadditions of 5-Hydroxymethylfurfural Platform Chemicals / G. M. Averochkin, E. G.Gordeev, M. K.Skorobogatko [et al.] // *ChemSusChem*. – 2021. – Vol. 14. – № 15. – P. 3110–3123.
125. Almhofer, L. Kinetic and mechanistic aspects of furfural degradation in biorefineries / L.Almhofer, R. H.Bischof, M.Madera [et al.] // *The Canadian Journal of Chemical Engineering*. – 2023. – Vol. 101. – № 4. – P. 2033–2049.
126. Fatimah, S.D. Characterization of Synthetic Humin from Solid Hydrolysate and Biochar from Hydrothermal Carbonization Products of Chicken Feather Waste / S.D.Fatimah, A.Kuncaka, R.Roto // *Indonesian Journal of Chemistry*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 1–12.
127. Tsilomelekis, G. Molecular structure, morphology and growth mechanisms and rates of 5-hydroxymethyl furfural (HMF) derived humins / G.Tsilomelekis, M. J.Orella, Z. Lin [et al.] // *Green Chemistry*. – 2016. – Vol. 18. – № 7. – P. 1983–1993.
128. Barsberg, S. Poly (furfuryl alcohol) formation in neat furfuryl alcohol and in cymene studied by ATR-IR spectroscopy and density functional theory (B3LYP) prediction of vibrational bands / S.Barsberg, L.G.Thygesen // *Vibrational Spectroscopy*. – 2009. – Vol. 49. – № 1. – P. 52–63.
129. Mishra, D.K. Ru/MnCo₂O₄ as a catalyst for tunable synthesis of 2, 5-bis (hydroxymethyl) furan or 2, 5-bis (hydroxymethyl) tetrahydrofuran from hydrogenation of 5-

- hydroxymethylfurfural / D. K.Mishra, H. J.Lee, C. C. Truong [et al.] // *Molecular Catalysis*. – 2020. – Vol. 484. – P. 110722.
130. Rosenfeld, C. Current Situation of the Challenging Scale-Up Development of Hydroxymethylfurfural Production / C.Rosenfeld, J.Konnerth, W.Sailer-Kronlachner [et al.] // *ChemSusChem*. – 2020. – Vol. 13. – № 14. – P. 3544–3564.
 131. Sherwood, J. European Restrictions on 1,2-Dichloroethane: C–H Activation Research and Development Should Be Liberated and not Limited // *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. – 2018. – Vol. 57. – № 43. – P. 14286–14290.
 132. Wei, Z. One-pot production of 2, 5-dimethylfuran from fructose over Ru/C and a Lewis–Brønsted acid mixture in N, N-dimethylformamide / Z.Wei,J.Lou, Z.Li [et al.] // *Catalysis Science & Technology*. –2016. – Vol. 6. – № 16. – P. 6217–6225.
 133. Sherwood, J. N , N -Dimethyl Formamide European Restriction Demands Solvent Substitution in Research and Development / J.Sherwood, F.Albericio, B.G de la Torre // *ChemSusChem*. – 2024. – Vol. 17. – № 8 – C. e202301639..
 134. Arata, K.. Friedel–Crafts acylation of toluene catalyzed by solid superacids / K.Arata, H.Nakamura, M.Shouji // *Applied catalysis A: general*. –2000. – Vol. 197. – № 2. – P. 213–219.
 135. Lee, S. Eco-friendly polymer solar cells: Advances in green-solvent processing and material design / S.Lee, D.Jeong, C.Kim [et al.] // *ACS Nano*. –2020. – Vol. 14. – № 11. – P. 14493–14527.
 136. Jangir, A.K. Acumen into the effect of alcohols on choline chloride: L-lactic acid-based natural deep eutectic solvent (NADES): A spectral investigation unified with theoretical and thermophysical characterization / A. K.Jangir, H.Mandviwala, P. Patel [et al.] // *Journal of Molecular Liquids*. – 2020. – Vol. 317. – P. 113923.
 137. Jaatinen, S. Furfural Hydrotreatment Applying Isopropanol as a Solvent: The Case of Acetone Formation / S. Jaatinen, R.Karinen // *Topics in Catalysis*. –2017. – Vol. 60. – P. 1473–1481.
 138. Amarasekara, A.S. NaOH catalyzed condensation reactions between levulinic acid and biomass derived furan-aldehydes in water / A. S.Amarasekara, T. B.Singh, E.Larkin [et al.] // *Industrial Crops and Products*. – 2015. – Vol. 65. – P. 546–549.
 139. John, I.G. Conformations, stabilities, and charge distributions in 2- and 3-monosubstituted furans. An ab initio molecular orbital study / I.G. John, L Radom // *Journal of the American Chemical Society*. – 1978. – Vol. 100. – № 13. – P. 3981–3991.
 140. Johansson, G. Antimuscarinic 3-(2-Furanyl)quinuclidin-2-ene Derivatives: Synthesis and Structure–Activity Relationships / G.Johansson, S. Sundquist, G.Nordvall [et al.] //

- Journal of medicinal chemistry. – 1997. – Vol. 40. – № 23. – P. 3804–3819.
141. Hashmi, A. Gold-Catalysis: Reactions of Furandialkynes / A. S. K. Hashmi, E. Enns, T. M. Frost [et al.] // *Synthesis*. – 2008. – Vol. 2008. – № 20. – P. 3360–3360.
 142. Cui, X. Regioselective Synthesis of Multisubstituted Furans via Metalloradical Cyclization of Alkynes with α -Diazocarbonyls: Construction of Functionalized α -Oligofurans / X. Cui, X. Xu, L. Wojtas [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – Vol. 134. – № 49. – P. 19981–19984.
 143. Sherwood, J. Dihydrolevoglucosenone (Cyrene) as a bio-based alternative for dipolar aprotic solvents / J. Sherwood, A. Constantinou, L. Moity [et al.] // *Chemical communications*. – 2014. – Vol. 50. – № 68. – P. 9650–9652.
 144. Kozlov, K.S. A tunable precious metal-free system for selective oxidative esterification of biobased 5-(hydroxymethyl)furfural / K.S. Kozlov, L. V. Romashov, V.P. Ananikov // *Green Chemistry*. – 2019. – Vol. 21. – № 12. – P. 3464–3468.
 145. Hu, X. Biomass-derived sugars and furans: Which polymerize more during their hydrolysis? / X. Hu, S. Kadarwati, S. Wang [et al.] // *Fuel processing technology*. – 2015. – Vol. 137. – P. 212–219.
 146. Motornov, V. N -Acyl-1,2,3-triazoles – key intermediates in denitrogenative transformations / V. Motornov, R. Pohl, B. Klepetářová [et al.] // *Chemical Communications*. – 2023. – Vol. 59. – № 61. – P. 9364–9367.
 147. Bauerová, I. Substituent Effects on the Base-Catalysed Hydrolysis of Phenyl Esters of para-Substituted Benzoic Acids / I. Bauerová, M. Ludwig // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. – 2000. – Vol. 65. – № 11. – P. 1777–1790.
 148. Nummert, V. Kinetic Study of Hydrolysis of Benzoates. Part XXV. Ortho Substituent Effect in Alkaline Hydrolysis of Phenyl Esters of Substituted Benzoic Acids in Water / V. Nummert, M. Piirsalu, V. Mäemets [et al.] // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. – 2006. – Vol. 71. – № 1. – P. 107–128.
 149. Armarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals: Part 2 Inorganic Chemicals, Catalysts, Biochemicals, Physiologically Active Chemicals, Nanomaterials*. Butterworth-Heinemann, 2022.
 150. Socrates, G. *Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts*. Chichester: John Wiley & Sons, 2004.
 151. Hu, L. Recent advances in catalytic transformation of biomass-derived 5-hydroxymethylfurfural into the innovative fuels and chemicals / L. Hu, L. Lin, Z. Wu [et al.] // *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. – 2017. – Vol. 74. – P. 230–257.
 152. Guan, Y. Enantioselective Dearomative Alkynylation of Chromanones: Opportunities and

- Obstacles / Y.Guan, T.Buivydas, R. F.Lalisse [et al.] // *Synthesis*. – 2022. – Vol. 54. – № 19. – P. 4210–4219.
153. Guan, Y. Robust, Enantioselective Construction of Challenging, Biologically Relevant Tertiary Ether Stereocenters / Y.Guan, T. A.Buivydas, R. F.Lalisse [et al.] // *ACS catalysis*. – 2021. – Vol. 11. – № 10. – P. 6325–6333.
154. Scriven, E.F. V. Azides: their preparation and synthetic uses / E.F.V.Scriven, K.Turnbull // *Chemical Reviews*. – 1988. – Vol. 88. – № 2. – P. 297–368.

ПРИЛОЖЕНИЕ

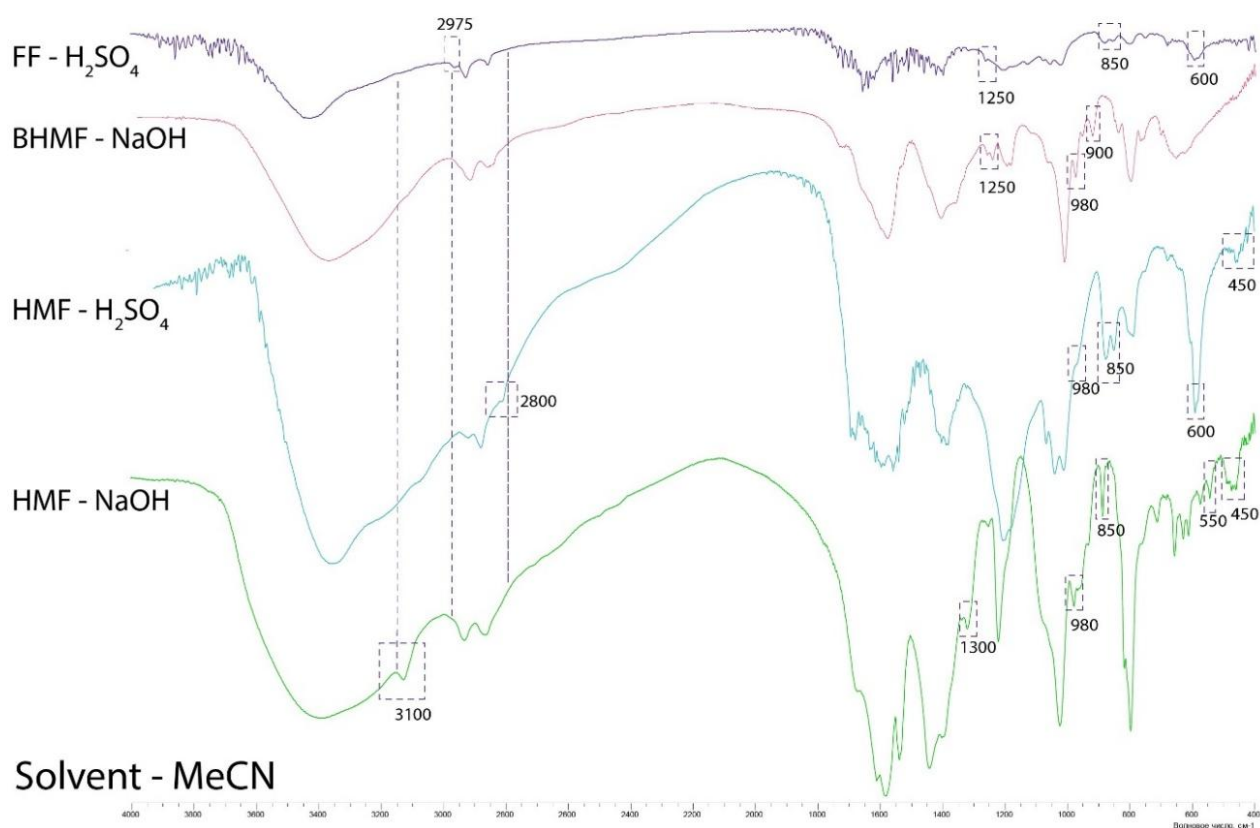


Рисунок 1. ИК-спектры образцов образованных в ацетонитриле

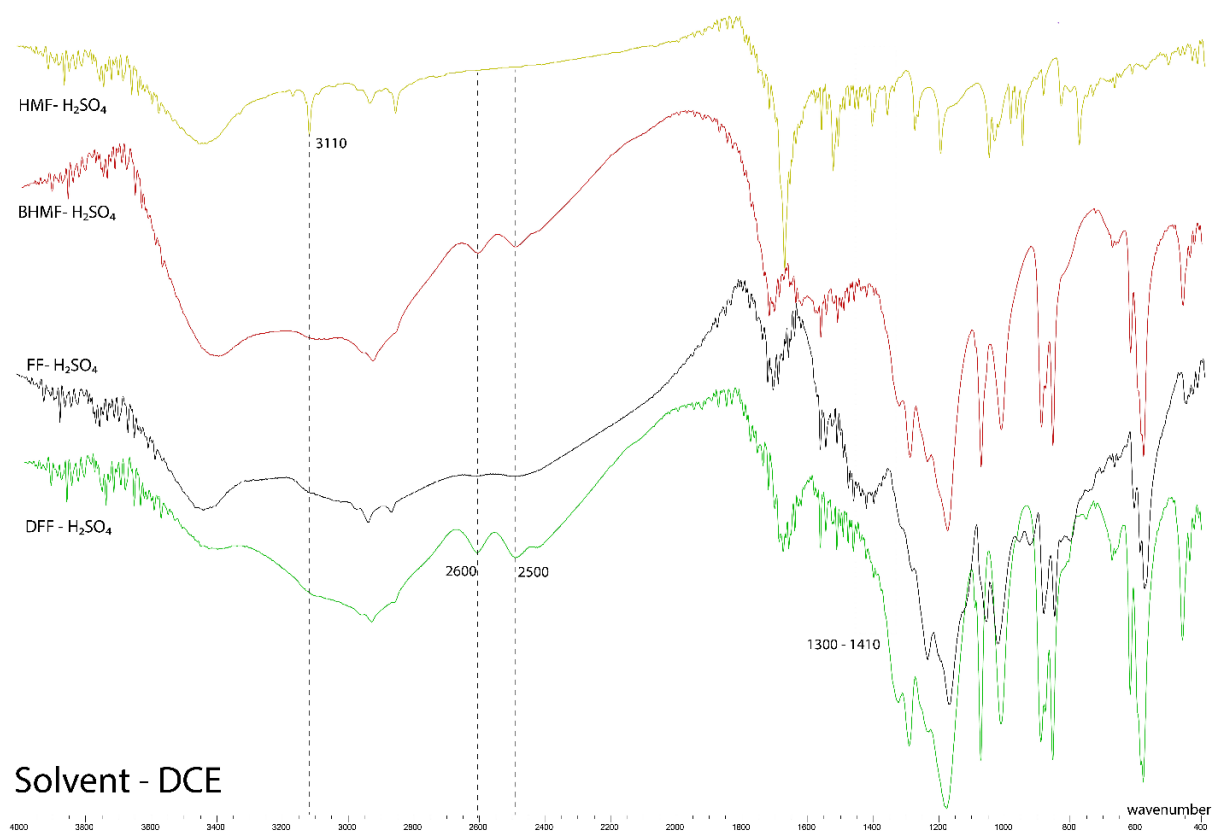


Рисунок 2. ИК-спектры образцов образованных в дихлорэтане

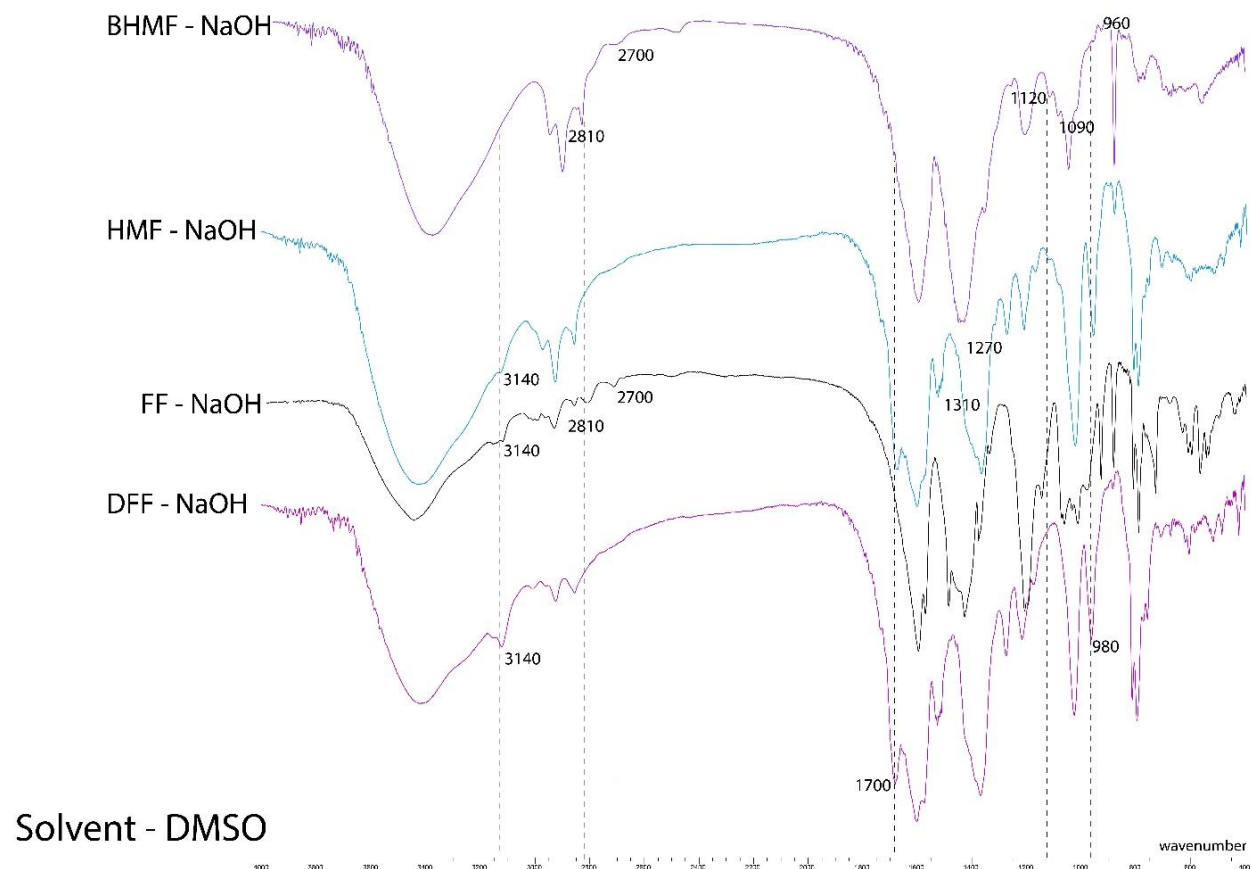


Рисунок 3. ИК-спектры образцов образованных в ацетонитриле

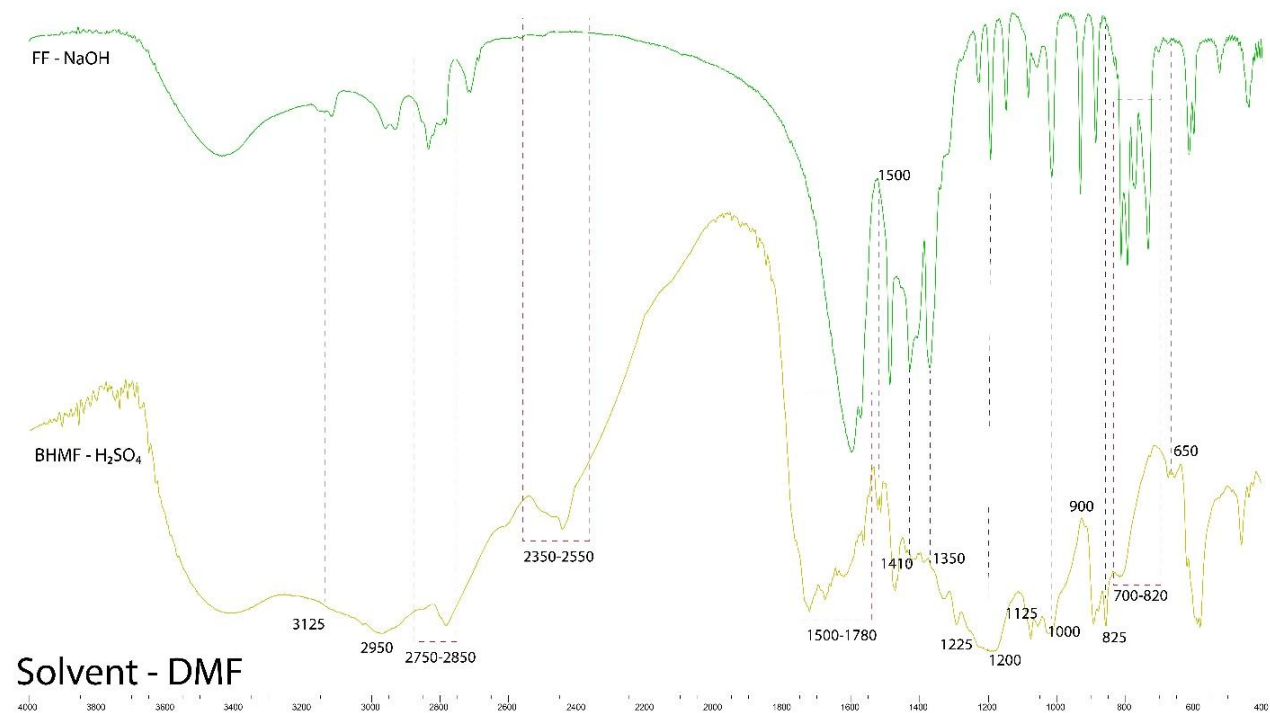


Рисунок 4. ИК-спектры образцов образованных в ацетонитриле

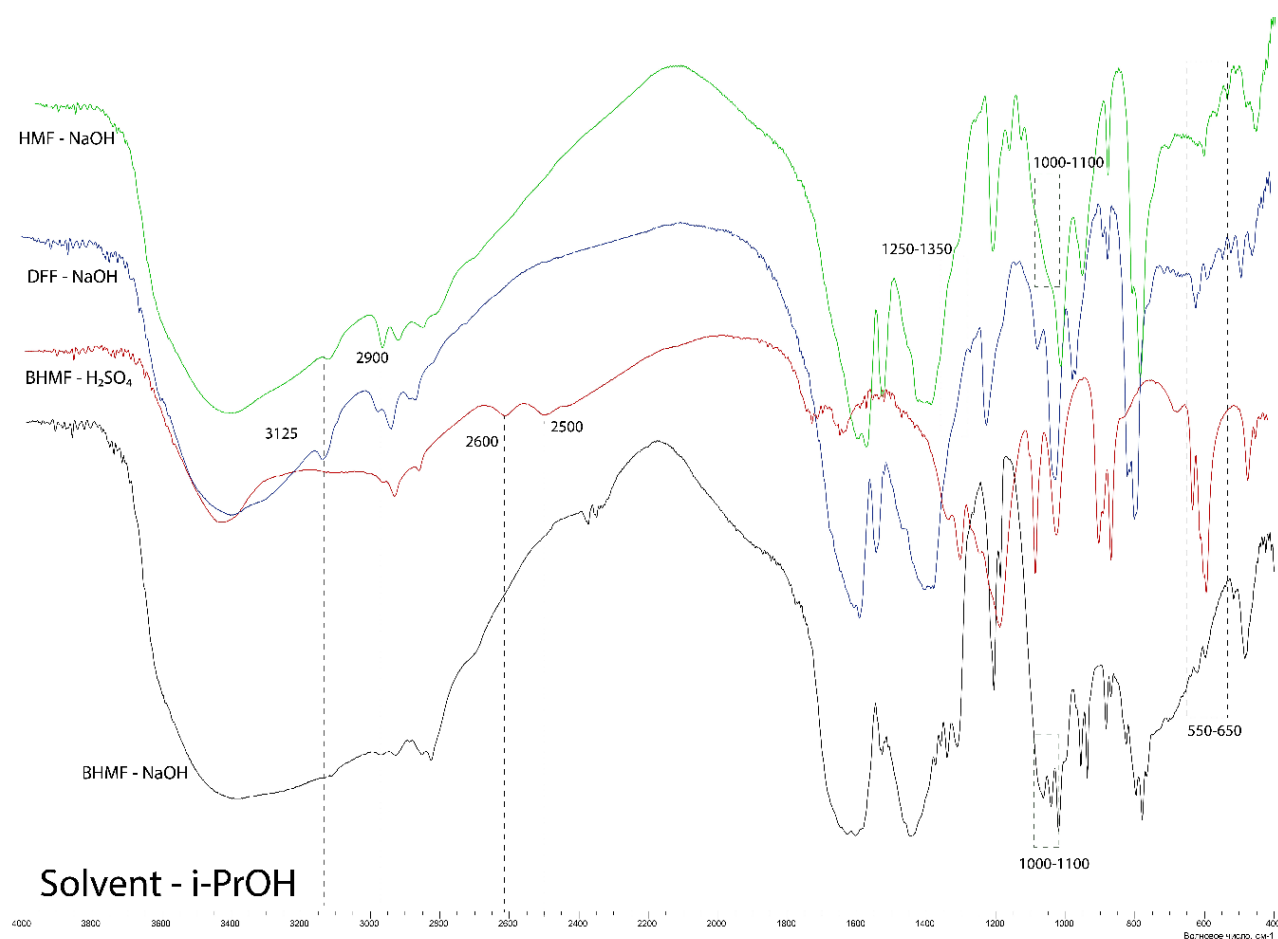


Рисунок 5. ИК-спектры образцов образованных в изопропанол

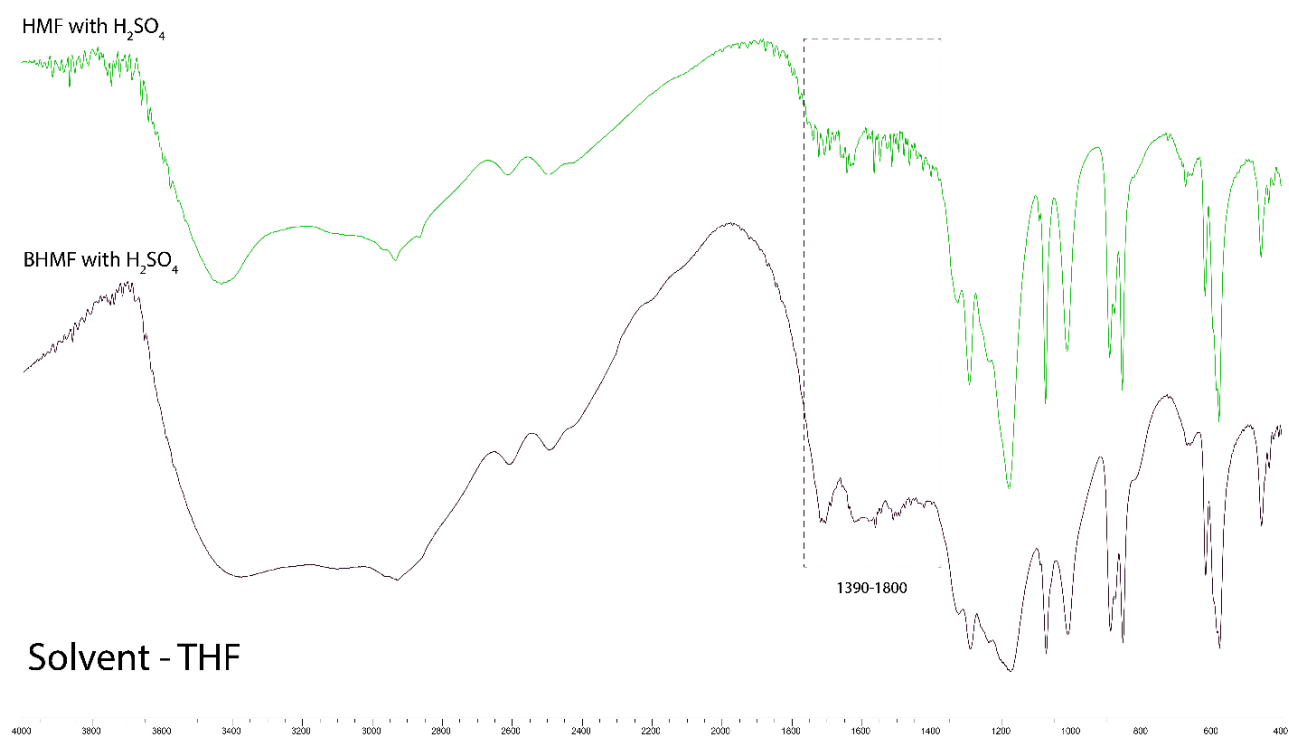


Рисунок 6. ИК-спектры образцов образованных в тетрагидрофуране

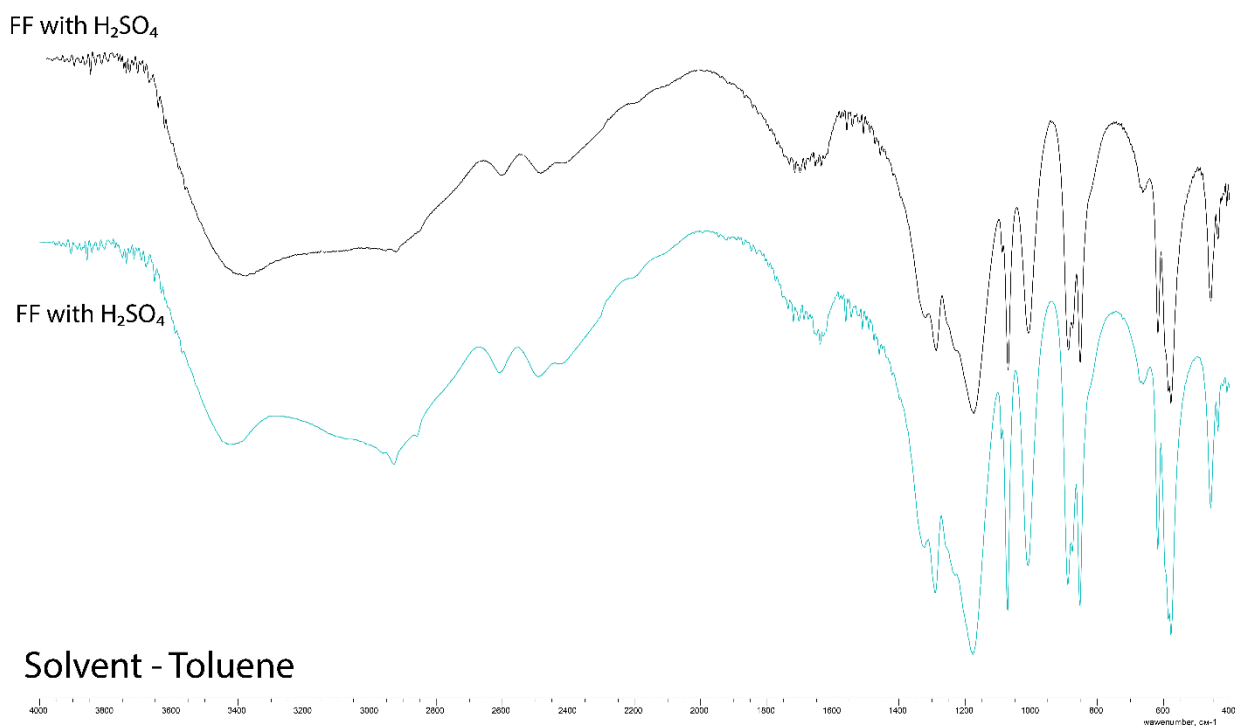


Рисунок 7. ИК-спектры образцов образованных в толуоле