



На правах рукописи

Мукминов Ринат Рифхатович

**СЕЛЕКТИВНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ГЕТЕРОЦИКЛОВ РЯДА
ТИОФЕНА, ПИРРОЛА, ФУРАНА И ИЗОХИНОЛИНА ПОД
ДЕЙСТВИЕМ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ КАТАЛИЗАТОРОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

30 СЕН 2010

Уфа – 2010

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институте нефтехимии и катализа РАН.

Научный руководитель: кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Байгузина Альфия Руслановна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Галин Фанур Зуфарович

кандидат химических наук,
доцент
Султанова Римма Марсельевна

Ведущая организация: Учреждение Российской академии
наук Институт органической и
физической химии им. А.Е. Арбузова
КазНЦ РАН

Защита диссертации состоится «12» октября 2010 года в 14.00 час. на заседании диссертационного совета Д 002.062.01 при Учреждении Российской академии наук Институте нефтехимии и катализа РАН по адресу: 450075, Уфа, проспект Октября, 141. Тел./факс: (347)2842750, e-mail: ink@anrb.ru

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке Учреждения Российской академии наук Института нефтехимии и катализа РАН. Автореферат размещен на сайте www.anrb.ru/ink

Автореферат разослан «10» сентября 2010 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук



Шарипов Г.Л.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Как известно, практически полезные свойства органических соединений обусловлены природой, строением и количеством функциональных групп, содержащихся в их молекулах. Важное место среди большого разнообразия органических соединений занимают гетероциклические карбоновые кислоты, которые используются, в частности, для получения большого ассортимента лекарственных препаратов с широким спектром действия. Среди существующих методов синтеза гетероароматических карбоновых кислот, особое место принадлежит прямой функционализации доступных и дешевых незамещенных гетероциклов – тиафена, пиррола, фурана и изохинолина, получаемых из нефтехимического, коксохимического и природного сырья, по схеме металлизирование – карбонизация. Однако такие процессы технологически сложны, включают несколько стадий, требуют применения дорогостоящих реагентов и отличаются низким выходом целевых продуктов. Еще одним важным методом синтеза гетероциклических карбоновых кислот является – окисление по боковой цепи алкил-, хлоралкил-, формил- и ацилзамещенных гетероциклов. Основным недостатком указанного метода является его высокая пожаро- и взрывоопасность. В связи с важным практическим значением гетероароматических карбоновых кислот разработка альтернативных методов селективной функционализации гетероциклических соединений является одной из актуальных задач органической химии.

Работа выполнена в соответствии с планами НИР Учреждения Российской академии наук Института нефтехимии и катализа РАН по теме: «Синтез и селективная функционализация углеводородов под действием металлокомплексных сокатализаторов» № Госрегистрации 0/20.0 850047 08.03.18, код ВНИЦ 0102424150331, а также при поддержке гранта РФФИ «Новый класс сопряженных реакций гетероциклов ряда тиафена, пиридина, фурана, пиррола и пиазина с участием гомогенных металлокомплексных катализаторов» № 09-03-00472-а (2009-2011).

Цель работы. Целью диссертационной работы является разработка эффективных и безопасных «однореакторных» методов функционализации гетероциклов ряда тиафена, фурана, пиррола, хинолина и изохинолина с введением в молекулы указанных соединений карбоксильной, дихлорметильной и ацильной групп.

Научная новизна. Разработаны оригинальные методы введения в молекулы тиафена, пиррола, фурана, изохинолина и их производных карбоксильной, дихлорметильной и ацильной групп, основанные на проведении сопряженных реакций указанных классов гетероциклов с CCl_4 и спиртами под действием металлокомплексных катализаторов. На

основе предложенного подхода созданы новые эффективные, общие методы селективной функционализации гетероциклических соединений.

Практическая ценность. Разработанные методы функционализации гетероциклов являются оригинальными, они обладают новизной, полезностью и патентной чистотой. На основе предложенного подхода разработаны общие методы синтеза: 1) эфиров 2-тиофенкарбоновой и 2,5-тиофендикарбоновой кислот, которые находят широкое применение в синтезе лекарственных препаратов, оптических отбеливателей, красителей для хлопка и шерсти, искусственных волокон и электропроводящих полимеров; 2) эфиров левулиновой кислоты и 2,2'-дифурилметана. Левулиновая кислота и её производные используются в качестве регулятора роста растений, консервантов пищевых продуктов, стабилизаторов и отдушек. 2,2'-Дифурилметан является ценным душистым веществом и мономером для получения сенсоров для ион-селективной хроматографии; 3) эфиров 2,5-фурандикарбоновой, 5-ацетил-2-фуранкарбоновой кислоты и 2-бензо[*b*]фуранкарбоновой кислот, которые используются при получении фармацевтических препаратов. Кроме того, 2,5-фурандикарбоновая кислота является ценным мономером для полимерной промышленности; 4) эфиров 5-ацетил-2-пирролкарбоновой, 2,5-пирролдикарбоновой, *N*-метил-2-(2,5-)-пиррол(ди)карбоновой, *N*-фенил-2-(2,5-)-пиррол(ди)карбоновой и 1-(4-хлорфенил)-1*H*-пиррол-2-(2,5-)-пиррол(ди)карбоновой кислот. Пирролкарбоновые кислоты применяются для синтеза порфиринов и лекарственных препаратов; 5) 1-дихлорметилизохинолина, 1-формилизохинолина, 1-ацилизхинолина и метилового эфира 1-ацил-4-изохинолинкарбоновой кислоты. Указанные соединения являются реакционноспособными строительными блоками и представляют интерес для получения разнообразных соединений изохинолинового ряда, обладающих высокой биологической активностью.

Разработанные в диссертации новые сопряженные реакции для функционализации гетероциклов предусматривают применение в качестве ключевого реагента CCl_4 , который в ходе этих реакций превращается в менее токсичные $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , что открывает перспективные пути его утилизации.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались на следующих конференциях: Школа-конференция молодых ученых по нефтехимии, посвященная 100-летию со дня рождения А.Ф. Плэтэ (Звенигород, 2006), Всероссийская конференция «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2007), X Молодежная конференция по органической химии (Уфа, 2007), IX конференция молодых ученых по нефтехимии к 100-летию Х.М. Миначева (Звенигород, 2008), Вузовская конференция «Студенты и научно-технический прогресс» (Уфа, 2008), XVI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «ЛОМОНОСОВ-2009» –

ХИМИЯ (Москва, 2009), VII Всероссийская научная конференция “Химия и медицина, Орхимед-2009” (Уфа, 2009), Всероссийская конференция по органической химии, посвященная 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2009).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 4 статьи и тезисы 7 докладов на конференциях, получен 1 патент РФ, на 5 заявок имеются положительные решения о выдаче патента РФ.

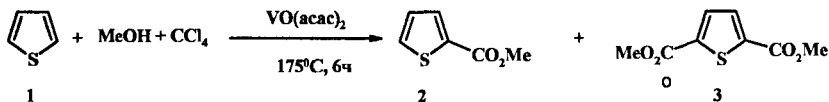
Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Материал работы изложен на 158 страницах, содержит 16 таблиц и 78 схем. Список литературы включает 244 наименования.

Автор выражает благодарность д.х.н., профессору Хуснутдинову Равилю Исмаиловичу за научные консультации и помощь, заведующему лабораторией структурной химии д.х.н., профессору Халилову Леонарду Мухибовичу и заведующему лабораторией хроматографии к.х.н., с.н.с. Муслимову Забиру Сабировичу за помощь при выделении и идентификации полученных соединений.

Основное содержание работы.

1. Функционализация тиофена и его производных.

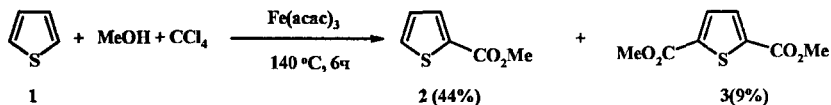
Ранее в нашей лаборатории было показано, что тиофен (1) вступает в реакцию с четыреххлористым углеродом и метанолом в присутствии катализатора – VO(acac)₂ с образованием смеси метиловых эфиров 2-тиофенкарбоновой (2) и 2,5-тиофендикарбоновой кислот (3)¹:



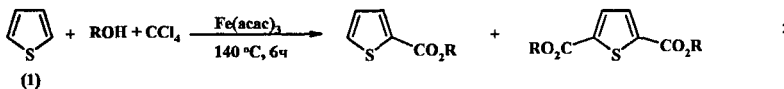
Общий выход 45%

10 : 1

Как показал дальнейший поиск эффективными катализаторами указанной реакции могут служить соединения железа, такие как Fe(acac)₃, Fe[C₅H₃]₂, FeBr₂, Fe(OAc)₂, причем их применение позволяет снизить температуру реакции до 140⁰С. Так, при использовании в качестве катализатора Fe(acac)₃ выходы метилового эфира 2-тиофенкарбоновой (2) и диметилового эфира 2,5-тиофендикарбоновой (3) кислот составили 44% и 9%, соответственно.



При замене метанола на этиловый, *n*-пропиловый, *i*-пропиловый спирты с высокими выходами получены этиловый (4, 5), *n*-пропиловый (6, 7), *i*-пропиловый (8, 9) эфиры 2-тиофенкарбоновой и 2,5-тиофендикарбоновой кислот.



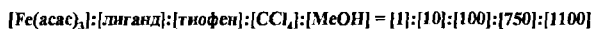
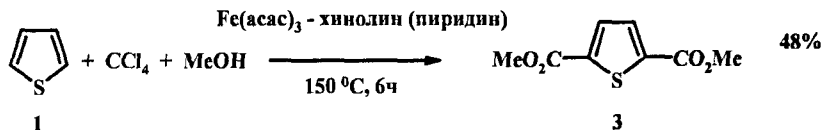
R = Et (4) - 78%, (5) - 22%; *n*-Pr (6) - 60%, (7) - 3%; *i*-Pr (8) - 92%, (9) - 5%

Максимальный выход эфиров (2-9) наблюдается при следующем соотношении катализатора и реагентов: [катализатор] : [тиофен] : [CCl₄] : [MeOH] = 1 : 100 : 100 ÷ 200 : 200 ÷ 400.

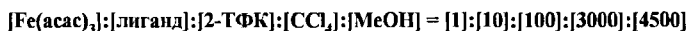
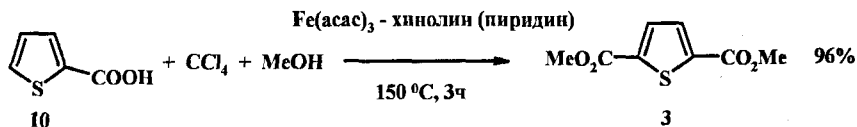
Учитывая важное практическое значение диметилового эфира 2,5-тиофендикарбоновой кислоты (3), используемого в синтезе электропроводящих полимеров, электродов, сенсоров, конденсаторов, дисплеев, гельэлектролитов, мембран, жидко- кристаллических полимеров с сильноразвитой ЖК-фазой и оптических отбеливателей мы поставили задачу увеличить селективность реакции по данному соединению.

¹ Khuzmutdinov R.I., Shchadnina N.A., Bayguzina A.R., Mayakova Y.Y., Smirnov A.A., Burangulova R.Y., Dzhemilev U.M. New method for the synthesis of 2-thiophenecarboxylic acids in the presence of V-, Fe-, or Mo-containing catalysts // ARKIVOC. -2004. -P.53-60.

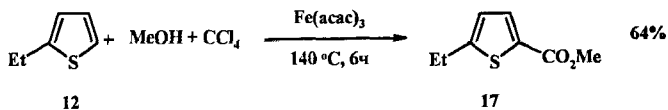
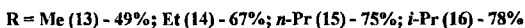
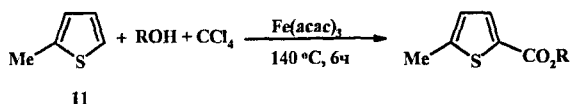
Поставленная цель была достигнута путем введения в состав каталитической системы азотсодержащих лигандов-активаторов – пиридина или хинолина в соотношении $[Fe]:[L] = 1:5:10$. Так, при активации катализатора $Fe(acac)_3$ с помощью азотсодержащих лигандов – пиридина или хинолина основным продуктом реакции становится диметилвый эфир 2,5-тиофендикарбоновой кислоты (3), выход которого составляет 48% в случае использования в качестве активирующего лиганда хинолина и 35% - для пиридина.



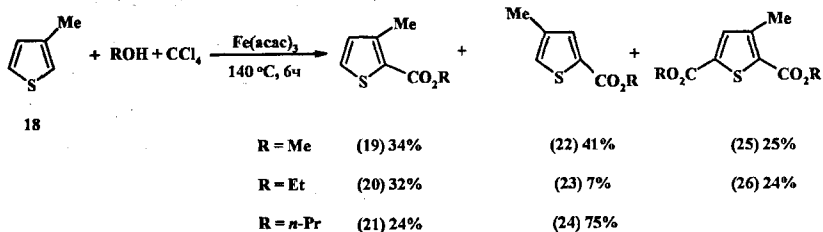
При введении в реакцию 2-тиофенкарбоновой кислоты (10), выход диметилового эфира 2,5-тиофендикарбоновой кислоты (3) достигает 96%, при полной конверсии кислоты (10):



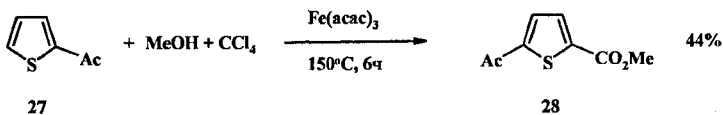
Реакции 2-метил- и 2-этилтиофенов (11, 12) с четыреххлористым углеродом и спиртами различного строения в присутствии $Fe(acac)_3$ приводят к соответствующим 5-метил и 5-этилзамещенным тиофен-2-карбоновым кислотам (13 - 17).



Аналогичная реакция 3-метилтиофена (18) проходит с образованием трех продуктов (19-26), наибольший интерес среди которых представляют диалкиловые эфиры 3-метил-2,5-тиофендикарбоновой кислоты (25, 26), которые наряду с диметилвым эфиром 2,5-тиофендикарбоновой кислоты (3) являются перспективными мономерами для получения электропроводящих полимеров.



Реакция 2-ацетилтиофена (27) с CCl_4 и метанолом под действием $\text{Fe}(\text{acac})_3$ в качестве катализатора приводит к получению метилового эфира 5-ацетил-2-тиофенкарбоновой кислоты (28) с выходом 44%.

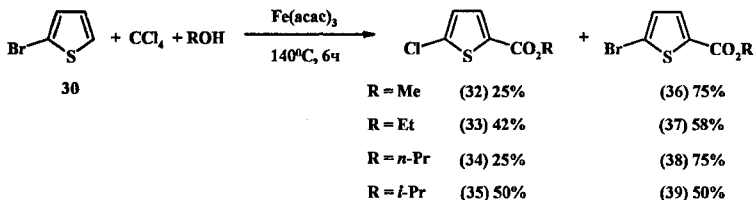
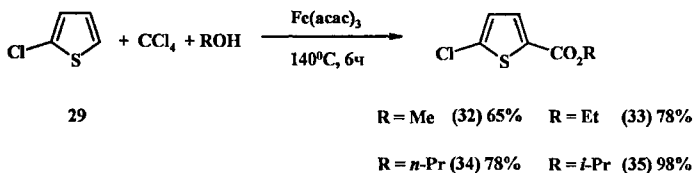


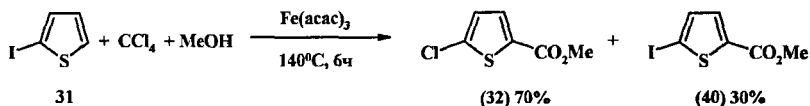
27

28

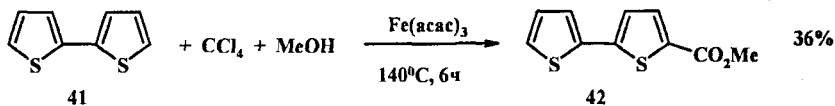


В исследованную реакцию достаточно активно вступают 2-хлор- (29), 2-бром- (30) и 2-йодтиофены (31), которые селективно карбоксилируются по свободному α -положению. Следует отметить, что если взаимодействие 2-хлортиофена (29) с CCl_4 и спиртами в присутствии $\text{Fe}(\text{acac})_3$ проходит с получением только алкиловых эфиров 5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты (32 - 35), то в случае 2-бром- (30) и 2-йодтиофенов (31) в реакционной массе, наряду с ожидаемыми алкиловыми эфирами 5-бром- (36 - 39) и 5-йод- (40) -2-тиофенкарбоновых кислот обнаруживаются 5-хлорпроизводные (32 - 35), образование которых можно объяснить побочной реакцией обмена брома и йода на хлор с участием CCl_4 .





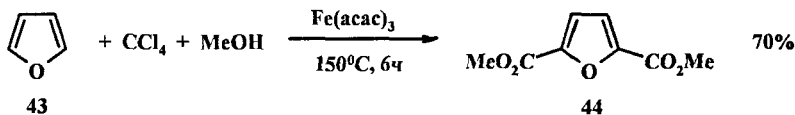
Реакция 2,2'-битиофена (41) с CCl_4 и MeOH в присутствии Fe(асас)_3 с 36%-ным выходом приводит к метиловому эфиру 2,2'-битиофен-5-карбоновой кислоты (42).



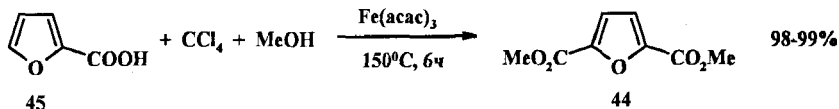
2. Функционализация фурана и его производных

В качестве следующего класса гетероциклов для функционализации были выбраны фуран и его производные.

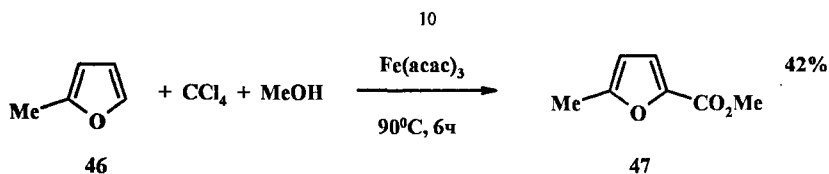
Фуран (43) активно реагирует с четыреххлористым углеродом и метиловым спиртом под действием Fe(асас)_3 . Продуктом реакции является диметилвый эфир 2,5-фурандикарбоновой кислоты (44), полученный с выходом 70%.



Эфир (44) с более высоким выходом (98%) можно получить из 2-фуранкарбоновой кислоты (45).

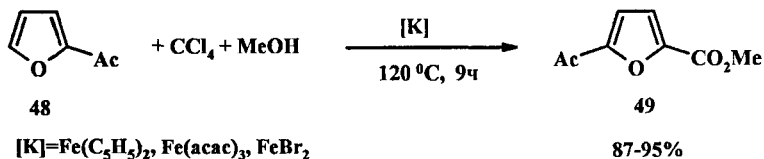


Взаимодействие 2-метилфурана (46) с CCl_4 и MeOH в присутствии Fe(асас)_3 проходит по свободному α -положению. Продуктом реакции в данном случае является – метиловый эфир 5-метил-2-фуранкарбоновой кислоты (47):



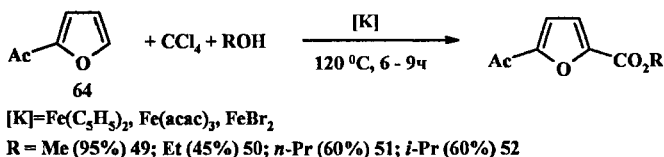
$[\text{Fe}(\text{acac})_3]:[2\text{-метилфуран}]:[\text{CCl}_4]:[\text{MeOH}] = 1 : 100 : 750 : 1100$

В аналогичную реакцию с CCl_4 и метанолом под действием железосодержащих катализаторов достаточно активно вступает 2-ацетилфуран (48). В результате реакции образуется метиловый эфир 5-ацетил-2-фуранкарбоновой кислоты (49) - ценное соединение, используемое в качестве синтона при получении фармацевтических препаратов, эффективных для лечения и профилактики пептидных язв у млекопитающих.



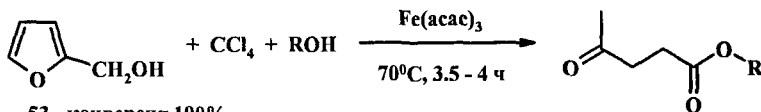
Реакция проходит при 120°C и завершается за 9 ч с полной конверсией исходного 2-ацетилфурана (48). Экспериментально установлены следующие оптимальные соотношения катализатора и реагентов: $[\text{Fe}(\text{acac})_3] : [2\text{-ацетилфуран}] : [\text{CCl}_4] : [\text{ROH}] = 1:100:200:800$.

При замене метанола на этиловый, *n*-пропиловый и *i*-пропиловый спирты с достаточно высокими выходами образуются этиловый (50), *n*-пропиловый (51) и *i*-пропиловый (52) эфиры 5-ацетил-2-фуранкарбоновой кислоты соответственно.



Весьма интересным в исследованной реакции оказалось поведение фурфурилового спирта (53). Основным продуктом реакции в этом случае является эфир левулиновой кислоты, выход которого зависит от природы катализатора и строения спирта ROH, достигая максимума (98%) для метанола. Левулиновая или 4-оксопентановая кислота, обладающая многими полезными свойствами, находит широкое практическое применение в качестве регулятора роста растений, модифицирующей добавки для смол, аэросилов. Эфиры и соли левулиновой кислоты используются в пищевой и фармацевтической промышленности в качестве консервантов, стабилизаторов и отдушек.

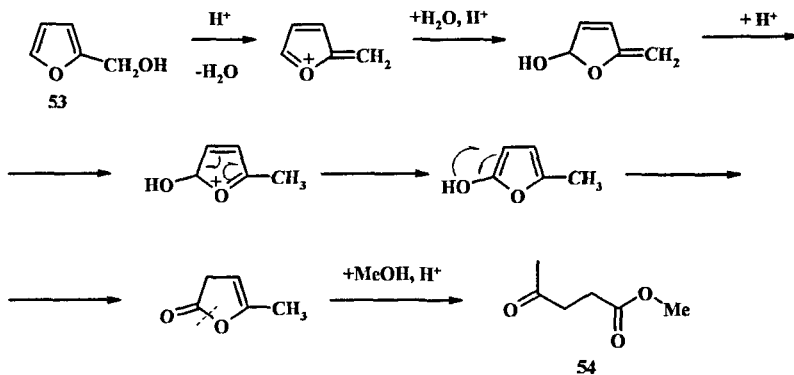
Нами установлено, что реакция фурфурилового спирта (53) с метанолом в среде CCl_4 с образованием метилового эфира левулиновой кислоты (54) лучше всего проходит в присутствии железосодержащих катализаторов, в частности $\text{Fe}(\text{acac})_3$, при 70°C и завершается за 4 ч. Аналогичная реакция фурфурилового спирта (53) с этанолом, *n*-пропанолом и *i*-пропанолом приводит к соответствующим эфирам левулиновой кислоты с выходами 50 (55), 80 (56) и 85% (57), соответственно. Экспериментально установлены следующие оптимальные концентрации катализатора и реагентов: $[\text{Fe}(\text{acac})_3]:[\text{фурфурильовый спирт}]:[\text{CCl}_4]:[\text{ROH}]=1:100:200:400$.



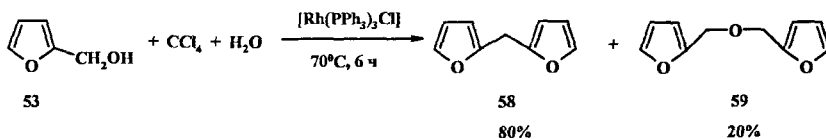
53 конверсия 100%

R = Me (98%) 54; Et (95%) 55; *n*-Pr (80%) 56; *i*-Pr (85%) 57

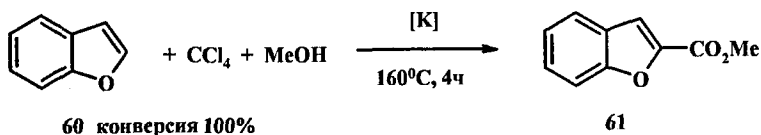
Возможный механизм образования метилового эфира левулиновой кислоты (54) путем раскрытия цикла фурфурилового спирта (53) показан на следующей схеме:



В дальнейшем, заменив метанол на воду мы попытались направить указанную реакцию в сторону образования левулиновой кислоты. Если в опытах с водой в присутствии катализатора $\text{Fe}(\text{acac})_3$, мы не наблюдали заметного превращения, то в присутствии катализатора $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ фурфурильовый спирт (53) претерпевает необычное превращение с образованием 2,2'-дифурфилметана (58) (выход 80%) и небольших количеств 2,2'-дифурфурильового эфира (59).



Взаимодействие бензо[*b*]фурана (60) с четыреххлористым углеродом и MeOH в присутствии железосодержащих катализаторов приводит к получению метилового эфира 2-бензофуранкарбонной кислоты (61) с количественным выходом.

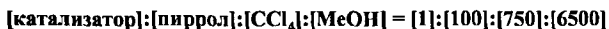
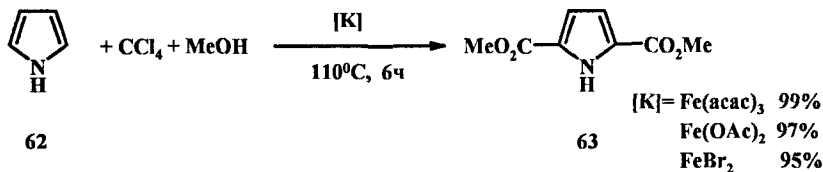


Следует отметить, что реакция соединения (61) с CCl_4 и метанолом в присутствии ферроцена приводит к образованию смеси изомерных метиловых эфиров бензо[*b*]фурандикарбонных кислот. Кроме того среди продуктов реакции методом хромато-масс спектроскопии было обнаружено трихлорметильное производное бензо[*b*]фурана, что дает основания считать, что механизм реакции включает в себя две стадии. На первой происходит алкилирование гетероциклического кольца, а на следующей – протекает алкоголиз с образованием соответствующего эфира гетероциклической карбоновой кислоты.

3. Функционализация пиррола и его производных

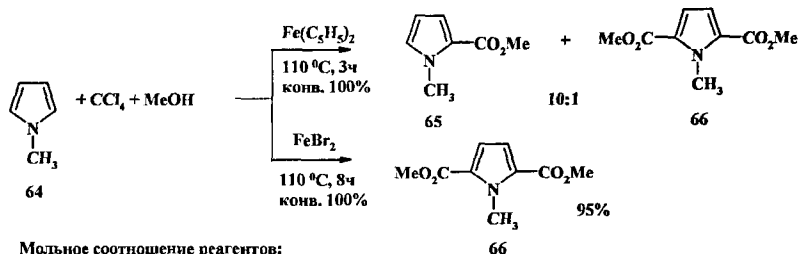
Получив обнадеживающие результаты по функционализации тиофена (1) и фурана (43) с помощью систем $\text{ROH}-\text{CCl}_4$ -катализатор мы попытались распространить указанную реакцию на соединения ряда пиррола.

В отличие от тиофена (1), пиррол (62) активно реагирует с CCl_4 , MeOH, в присутствии железосодержащих катализаторов при более мягких условиях (110°C , 6ч) с образованием диметилового эфира 2,5-пирролдикарбонной кислоты (63). Реакцию катализируют следующие соединения железа: $\text{Fe}(\text{acac})_3$, $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ и FeBr_2 . Ферроцен в данной реакции оказался совершенно неактивен.



В случае N-замещенного пиррола реакция проходит неоднозначно, и может приводить, в зависимости от природы катализатора и продолжительности опыта, к образованию моно- или дизамещенного продукта или их смеси. Так, N-метилпиррол (64) в

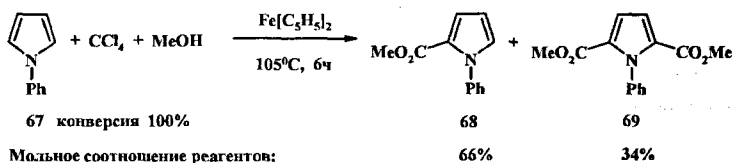
присутствии катализатора FeBr_2 селективно превращается в диметилловый эфир N-метил-2,5-пирролдикарбоновой кислоты (66), в присутствии же ферроцена основным продуктом реакции является метиловый эфир N-метил-2-пирролдикарбоновой кислоты (65). Если указанную реакцию проводить при более низких температурах ($\sim 85\text{-}105^\circ\text{C}$) состав реакционной смеси осложняется из-за образования продуктов конденсации, обусловленной склонностью 2-замещенного пиррола к превращениям по свободному 5 положению (<20%).



Мольное соотношение реагентов:

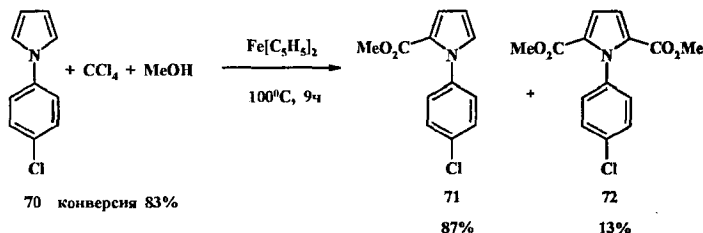
[катализатор]:[N-метилпиррол]:[CCl_4]:[MeOH] = [1]:[100]:[750]:[6500]

Аналогично, 1-фенилпиррол (67) и 1-(4-хлорфенил)-1H-пиррол (70) в зависимости от выбранных условий и природы катализатора (FeBr_2 , $\text{Fe}(\text{acac})_3$, $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$) образуют моно- (68, 71) и дикарбоновые кислоты (69, 72).



Мольное соотношение реагентов:

[катализатор]:[1-фенилпиррол]:[CCl_4]:[MeOH] = [1]:[100]:[750]:[6500]

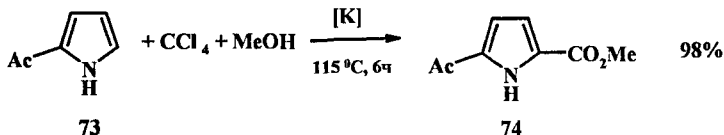


Мольное соотношение реагентов:

[катализатор]:[1-(4-хлорфенил)-1H-пиррол]:[CCl_4]:[MeOH] = [1]:[100]:[750]:[6500]

Наличие в α -положении пиррольного кольца электрооакцепторного заместителя, как и в случае с производными тиофена, облегчает введение карбоксильной группы в молекулу субстрата. Так, 2-ацетилпиррол (73) при взаимодействии с CCl_4 и метанолом в присутствии

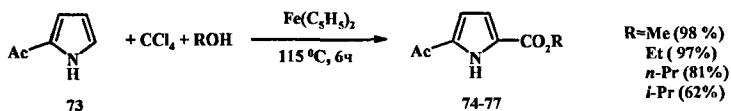
железосодержащих катализаторов количественно превращается в метиловый эфир 2-ацетил-5-пирролкарбоновой кислоты (74):



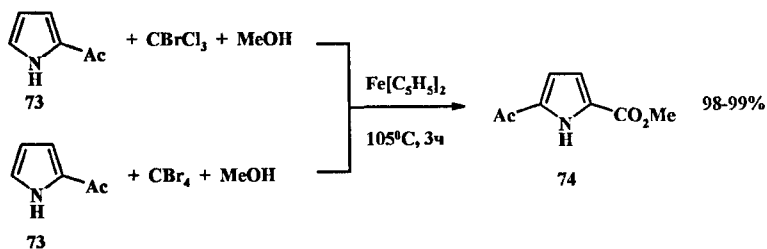
[K] = $\text{Fe}[\text{C}_5\text{H}_5]_2$, $\text{Fe}(\text{acac})_3$, FeBr_2 , $\text{Fe}(\text{OAc})_2$

[катализатор]:[2-ацетилпиррол]:[CCl_4]:[MeOH] = [1]:[100]:[750]:[6500]

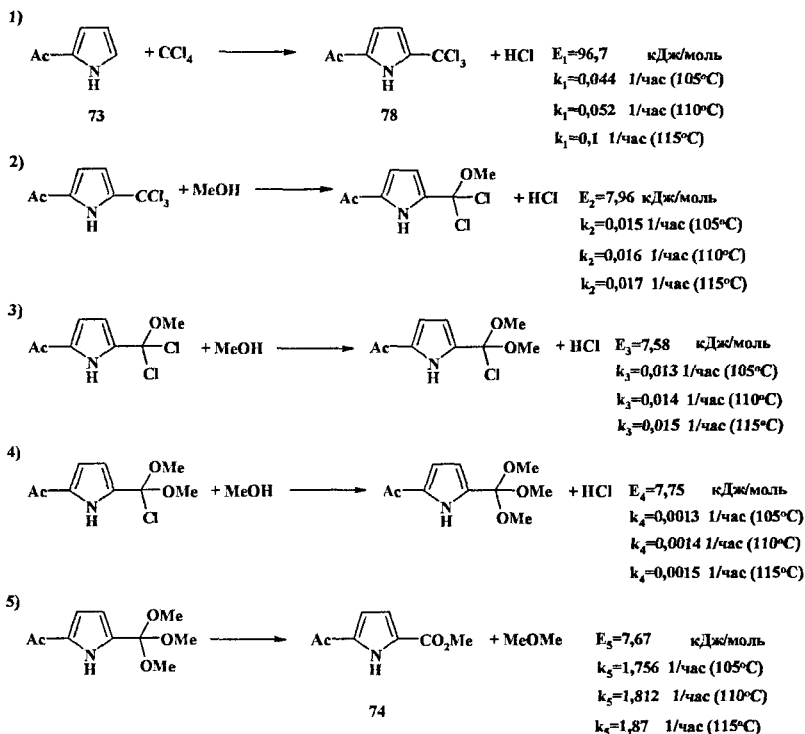
При замене метанола на этиловый, *n*-пропиловый и *i*-пропиловый спирты образуются этиловый (75), *n*-пропиловый (76) и *i*-пропиловый (77) эфиры 5-ацетил-2-пирролкарбоновой кислоты с высокими выходами.



Реакция карбоксилирования пирролов может быть успешно осуществлена с участием CBr_4 и BrCCl_3 вместо четыреххлористого углерода, тогда как хлороформ, бромформ и хлористый метилен возвращаются из реакции неизменными. Следует отметить, что реакции с участием CBr_4 и BrCCl_3 проходят при более низкой температуре (105°C) и завершаются через 3ч.



На примере взаимодействия 2-ацетилпиррола (73) с CCl_4 и метанолом в присутствии ферроцена на основании экспериментальных данных предложена вероятная схема образования метилового эфира 5-ацетил-2-пирролкарбоновой кислоты (74), а также построена кинетическая модель процесса, которая включает математическое описание реакции в виде нелинейных дифференциальных уравнений для концентраций участвующих в превращениях веществ.

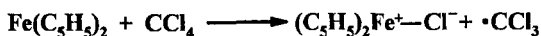


С помощью математического описания процесса решена обратная кинетическая задача и найдены численные значения кинетических параметров (констант скоростей стадий и энергий активации). Построенная кинетическая модель реакции позволила определить, что лимитирующей стадией процесса является алкилирование 2-ацетилпиррола (73) с помощью CCl_4 . Следует отметить, что энергии активации каждой элементарной стадии расположены в следующем порядке: $E_1=96,7$ кДж/моль $>$ $E_2=7,96$ кДж/моль $>$ $E_4=7,75$ кДж/моль $>$ $E_5=7,67$ кДж/моль $>$ $E_3=7,58$ кДж/моль, при этом энергия активации первой элементарной стадии более чем на порядок больше чем у остальных стадий, что возможно является причиной отсутствия в реакционной массе промежуточных продуктов, в частности, 2-ацетил-5-трихлорметилпиррола (78), в любой момент времени.

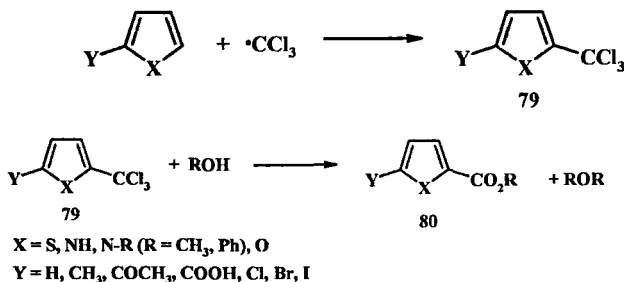
С другой стороны, образование 2-ацетил-5-трихлорметилпиррола (78) в ходе реакции косвенно подтверждается тем, что при замене метанола на этиловый, *n*-пропиловый и *i*-пропиловый спирты с достаточно высокими выходами образуются этиловый (75), *n*-пропиловый (76) и *i*-пропиловый (77) эфиры 5-ацетил-2-пирролкарбоновой кислоты

соответственно. Кроме того, в реакционной массе обнаруживаются HCl и диметилловый эфир.

Таким образом, обобщая полученные данные, и принимая во внимание известный факт² генерирования радикала $\cdot\text{CCl}_3$ при действии на CCl_4 ферроцена, можно предположить следующую общую схему образования 2-тиофен-, 2-пиррол- и 2-фуранкарбоновых кислот. Вероятнее всего процесс начинается с образования радикала $\cdot\text{CCl}_3$ путем активации и разрыва C-Cl-связи в молекуле CCl_4 под действием железосодержащего катализатора, например ферроцена по следующей схеме:



На второй стадии радикал $\cdot\text{CCl}_3$ атакует молекулу гетероцикла с образованием трихлорметильного (а в случае CBr_4 - трибромметильного) производного (79), которое в присутствии избытка спирта претерпевает быстрый алкоголиз с образованием CO_2R -группы (80):



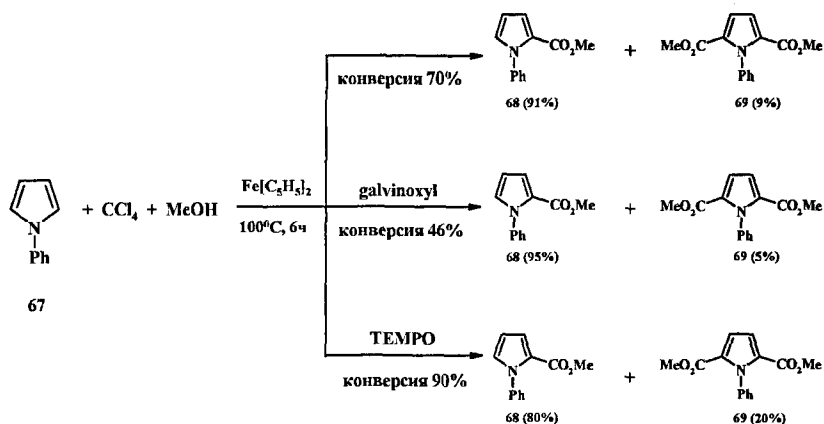
В пользу представленной схемы механизма указывают следующие экспериментальные данные:

Во-первых, образование соединения типа (78) имеет место при взаимодействии тиофена, пиррола или фурана с тетрагалогенметанами: CCl_4 , CBr_4 , CBrCl_3 , в то время как CHBr_3 , CHCl_3 и CH_2Cl_2 в реакцию не вступают, что не является неожиданным, принимая во внимание значения энергии разрыва связи (например, энергия разрыва связи C-N в хлороформе составляет 372 кДж/моль, тогда как на разрыв связи C-Cl требуется 305.85 кДж/моль) и строение полученных продуктов.

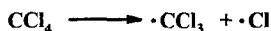
Во-вторых, во всех опытах независимо от природы взятого в реакцию спирта образуются эфиры 2-тиофен-, 2-пиррол- и 2-фуранкарбоновых кислот, т.е. карбоксильная группа формируется исключительно за счет участия в реакции CCl_4 (CBr_4 , CBrCl_3).

² Brand J. C. D., Snedden W. Electron transfer spectra of ferrocene // Trans. Faraday Soc. -1957. -V.53. -P.894-900

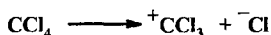
В-третьих, на радикальный (или “скрыторадикальный”) характер механизма реакции указывают также опыты с участием ловушки радикалов – гальвиноксила, в присутствии которого выходы продуктов уменьшаются почти вдвое. А в присутствии инициатора радикальных реакций 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-N-оксида (ТЕМПО), наоборот, выходы эфиров (49, 50) возрастают до 90%.



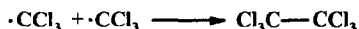
Кроме того, проведенные квантовохимические расчеты (квантовохимический пакет ПРИРОДА 06, приближение РВЕ/ζ) энергии образования радикалов и ионов из различных галогенметанов также свидетельствуют о большей вероятности гомолитического распада, а не гетеролитического. В частности, энергия Гиббса для реакции радикального распада CCl_4 (57.7 ккал/моль) почти в три раза меньше, чем для ионного (159.8 ккал/моль), соответственно константа равновесия для реакции



существенно больше, чем для реакции



Также, в реакционной массе в заметном количестве (3 – 5%) обнаруживается гексахлорэтан – продукт рекомбинации двух $\cdot\text{CCl}_3$ радикалов:

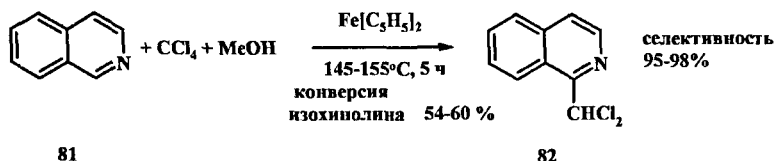


4. Функционализация изохинолина

Следующим объектом нашего исследования был выбран изохинолин (**81**), склонный, в отличие от 5-членных гетероциклов, к реакциям не электрофильного, а нуклеофильного замещения. В связи с этим естественно было ожидать, что указанная особенность изохинолина окажет существенное влияние на направление и на ход его реакции с CCl_4 и спиртами под действием металлокомплексных катализаторов.

И действительно, при взаимодействии изохинолина (**81**) с системой CCl_4 , метанолом в присутствии $\text{Fe}[\text{C}_3\text{H}_5]_2$, вместо изохинолинкарбоновой кислоты был получен другой продукт – 1-дихлорметилизохинолин (**82**), представляющий интерес для синтеза высокоэффективных лекарственных препаратов, в частности, известного препарата папаверина, обладающего мощным сосудорасширяющим эффектом, молекула которого содержит 1-изохинолинметиновый фрагмент.

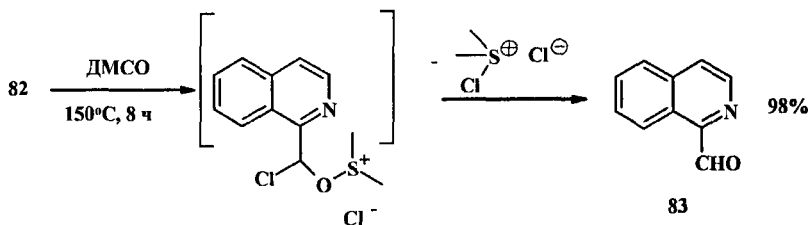
Было установлено, что реакция изохинолина (**81**) с CCl_4 , метанолом в присутствии Fe-содержащих катализаторов проходит при 145-155°C в течение 4-6 часов с образованием 1-дихлорметилизохинолина (**82**). Оптимальные концентрации катализатора и реагентов следующие: $[\text{Fe}(\text{C}_3\text{H}_5)_2]$ или $(\text{Fe}(\text{acac})_3) : [\text{C}_9\text{H}_7\text{N}] : [\text{CCl}_4] : [\text{MeOH}] = 1-5:100:700-1000:800-1100$, предпочтительно 1:100:1000:1000, 150°C, 5 ч.



С целью увеличения синтетического потенциала 1-дихлорметилизохинолина (**82**) мы попытались трансформировать его в другой, более ценный продукт – 1-формилизохинолин (**83**), который широко используется для синтеза биологически активных алкалоидов, содержащих фрагмент 1-замещенных тетрагидроизохинолинов, таких как тролин, криспин А, криспин Е.

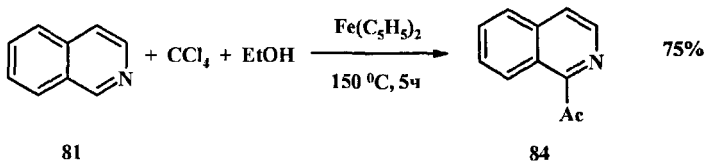
Осуществить трансформацию 1-дихлорметилизохинолина (**82**) в 1-формилизохинолин (**83**) нам удалось с помощью метода, использованного авторами работы³ для превращения дигалогенметиларенов в ароматические альдегиды с помощью ДМСО, как переносчика кислорода. В случае 1-дихлорметилизохинолина (**82**) реакция проходит при 150°C за 8 ч с полной конверсией исходного. Выход 1-формилизохинолина (**83**) составил ~98%.

³ Li W., Li J., DeVincentis D., Mansour T.S. Oxygen transfer from sulfoxide: formation of aromatic aldehydes from dihalomethylarenes // *Tetrahedron Lett.* -2004. -V.45. -№5. -С.1071-1074.

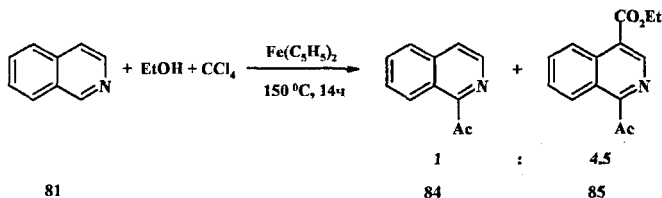


В случае замены метанола в составе системы ROH – CCl₄ – Fe(C₅H₅)₂ на этанол направление реакции изохинолина (81) изменяется в сторону образования ценного кислородсодержащего продукта – 1-ацетилизохинолина (84), широко используемого в фармацевтической химии для получения антималярийных и противовирусных препаратов.

Экспериментальным путем были установлены оптимальные условия синтеза 1-ацетилизохинолина (84). При проведении реакции при температуре 150°C в течение 5ч и использовании следующих мольных соотношений катализатора и реагентов: [Fe(C₅H₅)₂] : [изохинолин] : [CCl₄] : [этанол] = [1] : [100] : [500] : [1500] выход 1-ацетилизохинолина (84) на конвертированный изохинолин (81) составляет 75%. (Конверсия (81) 80%).



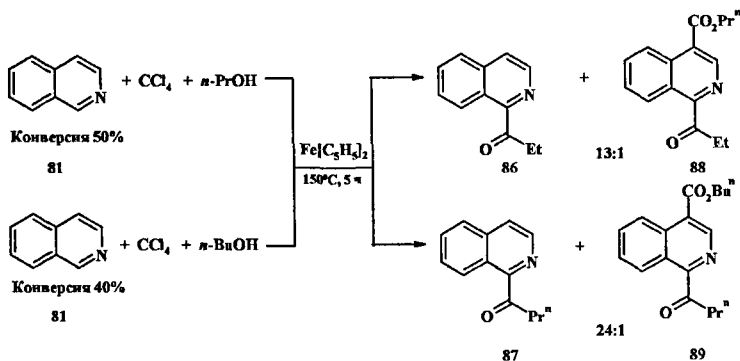
При увеличении продолжительности опыта до 10-14 ч образующийся на 1 стадии 1-ацетилизохинолин (84) вступает в реакцию с CCl₄ и этанолом, давая этиловый эфир 1-ацетил-4-изохинолинкарбоновой кислоты (85), используемый для многостадийного синтеза препарата NVP-ACQ090, который является мощным и селективным антагонистом рецептора ss1₂ самостатина (гормон гипоталамуса, подавляющий гормон роста).



Очевидно, что ацетильный заместитель в изохинолиновом кольце способствует увеличению реакционной способности молекулы к введению карбоксильной группы.

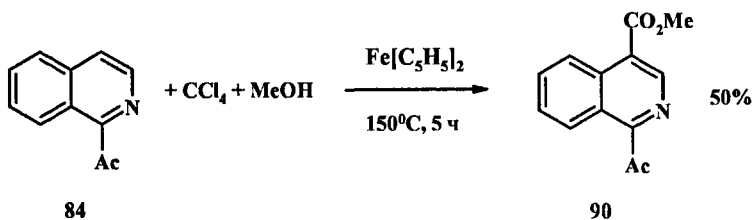
Опыты с участием *n*-пропанола, *n*-бутанола, вместо этанола, привели к получению совместно с 1-пропионидизохинолином (86) и 1-бутирилдизохинолином (87)

соответствующих эфиров 1-пропионилизохинолин-4-карбоновой (88) и 1-бутироилизохинолин-4-карбоновой кислот (89), соответственно.

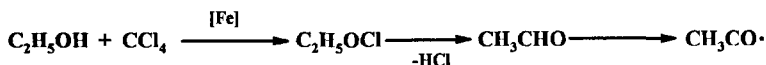


Совершенно неактивными в указанной реакции оказались *i*-пропанол и трет-бутиловый спирт.

Если реакцию 1-ацетилизохинолина (84) с CCl_4 проводить в присутствии метанола, то продуктом реакции становится метиловый эфир 1-ацетил-4-изохинолинкарбоновой кислоты (90), т.е. разработанный метод позволяет селективно вводить $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ группу в четвертое положение 1-ацетилизохинолинов, что открывает широкие возможности для синтеза 1,4-дизамещенных изохинолинов.



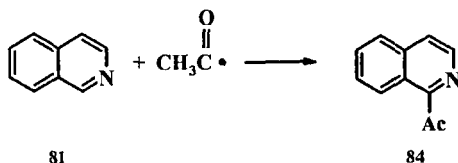
Что касается механизма исследованной реакции, то можно предположить, что ключевую роль в образовании 1-ацетилизохинолина (84) играет ацетальдегид, который генерируется из этанола по следующей схеме:



В дальнейшем ацетальдегид под действием катализатора либо окислителя – этилгипохлорита ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCl}$) может давать ацетильный радикал, который атакует изохинолин (81) в положение 1. Причиной высокой избирательности атаки является то, что изохинолин (81) содержится в реакционной массе в виде гидрохлорида (необходимый для образования гидрохлорида HCl

выделяется при разложении C_2H_5OCl , а по литературным данным⁴, в протонированной форме изохинолин реагирует с нуклеофильными радикалами исключительно по положению 1.

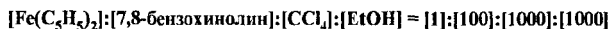
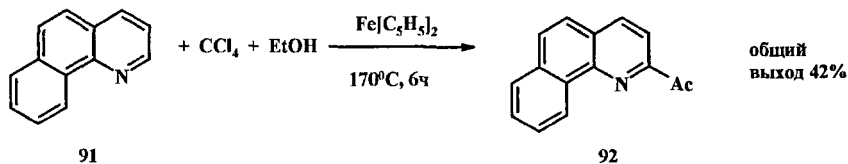
Таким образом, схему реакции можно представить следующим образом:



Дополнительным аргументом в пользу радикальной природы реакции является наличие в реакционной массе редокс-системы, состоящей из Fe(II)/Fe(III) (1:1) и окислителя – этилгипохлорита. Окисление Fe(II) в Fe(III) в ходе реакции доказано титрованием реакционной массы с помощью растворов красной ($K_3[Fe(CN)_6]$) и желтой ($K_4[Fe(CN)_6]$) «кровяных» солей.

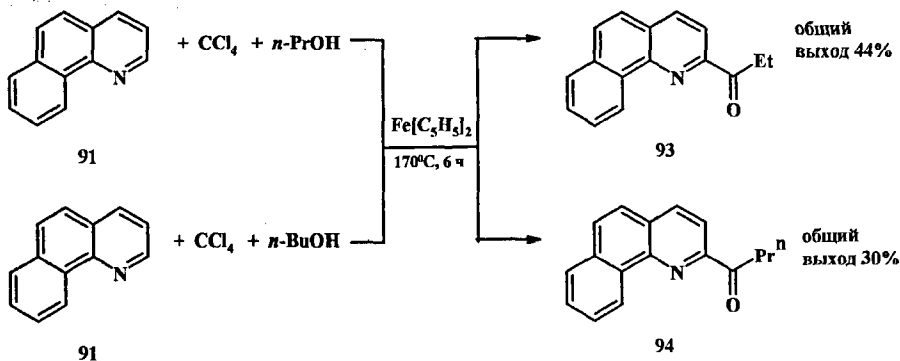
С другой стороны, при проведении реакции с гальваническим, который является эффективным акцептором радикалов, конверсия изохинолина (81) и выход продукта реакции (84) существенно не изменились, что дает основания предположить о «скрыторадикальном» характере превращений

7,8-Бензохинолин (91) реагирует с CCl_4 и этанолом в присутствии $Fe[C_5H_5]_2$ с образованием 2-ацетил-7,8-бензохинолина (92) с общим выходом 42%:



При замене этанола на *n*-пропанол и *n*-бутанол были получены соответственно 2-пропионил-7,8-бензохинолин (93) и 2-бутироил-7,8-бензохинолин (94).

⁴ Общая органическая химия /Под ред. П.Г. Самыса. -М.: Химия. -Т. 8. -1985. - 752 с., Джоуль Дж., Мидле К. Химия гетероциклических соединений. -М.: Мир, 2004. -728с.



ВЫВОДЫ

1. Разработаны перспективные методы функционализации гетероциклов ряда тиофена, фурана и пиррола с введением в их молекулу карбоксильной группы, основанные на применении новых сопряженных реакций указанных гетероциклов с CCl_4 и спиртами под действием железосодержащих металлокомплексных катализаторов. С использованием данного подхода разработаны простые, технологичные методы синтеза практически ценных соединений – метиловых эфиров 2-(2,5)-тиофенкарбоновой кислоты, эфиров 5-ацетил-2-пирролкарбоновой, 2,5-пирролдикарбоновой, N-метил-2-(2,5)-пиррол(ди)карбоновой, N-фенил-2-(2,5)-пиррол(ди)карбоновой и 1-(4-хлорфенил)-1H-пиррол-2-(2,5)-пиррол(ди)карбоновой кислот, эфиров 2,5-фурандикарбоновой, 5-ацетил-2-фуранкарбоновой кислоты и 2-бензо[b]фуранкарбоновой кислот с высокими выходами.
2. Разработан общий метод получения эфиров левулиновой кислоты, основанный на реакции фурфурилового спирта с алифатическими спиртами под действием железосодержащих катализаторов в среде четыреххлористого углерода.
3. Осуществлен синтез 2,2'-дифурилметана – ценного душистого вещества и мономера для производства сенсоров для ион-селективной хроматографии из фурфурилового спирта под действием Rh-содержащих катализаторов.
4. Разработан общий метод введения дихлорметильной, ацильной и карбоксильной групп в молекулу изохинолина, а также ацильной группы в молекулу бензохинолина.
5. На основе экспериментальных и кинетических данных предложена вероятная схема образования эфиров карбоновых кислот ряда тиофена, фурана и пиррола на основе последовательности сопряженных реакций с участием молекул гетероциклического соединения, CCl_4 и спирта. Процесс начинается с генерирования трихлорметильного

радикала, который алкилирует гетероцикл с образованием трихлорметильного производного, алкогольиз которого приводит к формированию CO_2R -группы.

6. Предложен вероятный путь образования 1-ацильных производных изохинолина, состоящий из трех сопряженных реакций: 1) окисление спирта с помощью CCl_4 , 2) разложение RCH_2OCl с генерированием ацильного радикала $\text{RC}=\text{O}\cdot$, 3) ацилирование гетероцикла.

Содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Смирнов А.А., Мукминов Р.Р., Джемилев У.М. Фурфуриловый спирт в синтезе эфиров левулиновой кислоты и дифурилметана с участием комплексов Fe и Rh // ЖПХ. -2007. -Т.80. -Вып. 10. -С. 1658 – 1661.
2. Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р., Маякова Ю.Ю., Смирнов А.А., Джемилев У.М. Синтез эфиров 2-тиофенкарбоновой и 2,5-тиофендикарбоновой кислот реакцией тиофенов с реагентом $\text{CCl}_4 - \text{RON}$ под действием V-, Fe и Mo-содержащих катализаторов // Нефтехимия. -2008. -Т.48. -№6. -С. 471 – 478.
3. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р., Джемилев У.М. Новый метод синтеза алкиловых эфиров 5-ацетил-2-фуранкарбоновой кислоты // ЖПХ. -2009. -Т.82. -№10. -С. 346-348.
4. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р. Изохинолин в синтезе 1-дихлорметилизохинолина и 1-формилизохинолина // ЖОРХ. -2010. -Т.46. -№5. -С.713-715.
5. Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Смирнов А.А., Мукминов Р.Р. Способ получения эфиров левулиновой кислоты. Патент РФ №2319690 от 20.03.2008, Б. № 7.
6. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р., Джемилев У.М. Способ получения диметилового эфира 2,5-тиофендикарбоновой кислоты из тиофена. Заявка №2008139848, 07.10.08. Реш. о выдаче патента от 13.05.2010.
7. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р., Джемилев У.М. Способ получения диметилового эфира 2,5-тиофендикарбоновой кислоты из 2-тиофенкарбоновой кислоты. Заявка № 2008139744 от 6.10.08. Реш. о выдаче патента от 5.05.2010.
8. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р., Джемилев У.М. Способ получения метилового эфира 5-ацетилпиррол-2-карбоновой кислоты. Заявка № 2008144400 (пол. реш. от 10.12.08). Реш. о выдаче патента от 27.05.2010.
9. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р., Джемилев У.М. Способ получения метилового эфира 5-ацетилфуран-2-карбоновой кислоты. Заявка №2008139834, 07.10.08. Реш. о выдаче патента от 13.05.2010.

10. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р., Джемилев У.М. Способ получения 1-дихлорметилизохинолина. Заявка №2008139671, 06.10.2008. Реп. о выдаче патента от 05.05.2010.
11. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Смирнов А.А., Мукминов Р.Р., Джемилев У.М. Синтез дифурилметана из фурфурилового спирта с участием комплекса Уилкинсона. Всероссийская конференция «Современные проблемы органической химии». 5 – 9 июня 2007 г. Новосибирск. С. 31.
12. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Смирнов А.А., Мукминов Р.Р., Джемилев У.М. Фурфуриловый спирт в синтезе эфиров левулиновой кислоты с участием комплексов Fe, и Rh. Всероссийская конференция «Современные проблемы органической химии». 5 – 9 июня 2007 г. Новосибирск. С. 80.
13. Мукминов Р.Р., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Джемилев У.М. «Синтез 1-дихлорметилизохинолина»/ IX конференция молодых ученых по нефтехимии к 100-летию Х.М. Миначева, Звенигород, 7 – 10 октября 2008 г. С. 60.
14. Мукминов Р.Р., Байгузина А.Р. Синтез метилового эфира 5-ацетилфуран-2-карбоновой кислоты. XVI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых “ЛОМОНОСОВ-2009” – ХИМИЯ, 13-18 апреля 2009 г http://www.lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2009/28.htm.
15. Мукминов Р.Р., Байгузина А.Р., Хуснутдинов Р.И., Джемилев У.М. Новый метод синтеза метилового эфира 5-ацетилпиррол-2-карбоновой кислоты. VII Всероссийская научная конференция “Химия и медицина, Орхимед-2009”, 1-5 июля 2009, Уфа. С. 104.
16. Мукминов Р.Р., Байгузина А.Р., Хуснутдинов Р.И., Джемилев У.М. Новый метод синтеза 1-ацетилизохинолина и этилового эфира 1-ацетил-4-изохинолинкарбоновой кислоты. Всероссийская конференция по органической химии, посвященная 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН 25-30 октября 2009 г. С. 308.
17. Мукминов Р.Р., Байгузина А.Р., Хуснутдинов Р.И., Джемилев У.М. Новый метод синтеза эфиров фуранкарбоновых кислот. International symposium “Advanced science in organic chemistry”. Miskhor, Crimea, June 21 – june 25, 2010. P.-154.

СОИСКАТЕЛЬ:



Отпечатано в типографии
ГОУ ВПО «Башкосмедуниверситет РОСЗДРАВА»
Лицензия №0177 от 10.06.96 г.
Подписано в печать 06.09.2010 г.
Тираж 150 экз. Заказ № 794.
450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3