

Т. А. Строганова*, А. В. Бутин

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
5-(N-ТОЗИЛАМИНОМЕТИЛ)ФУРФУРИЛОВЫХ СПИРТОВ

Разработаны препаративные методы синтеза 5-(N-тозиламинометил)-фурфуриловых спиртов и изучено их поведение под действием кислотных катализаторов. Установлено, что в присутствии ортофосфорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты фурановый цикл указанных соединений устойчив, а в превращениях участвуют их гидроксильная и N-тозиламинометильная группы.

Ключевые слова: N-тозиламинометилфуран, фурилметанола, фурфуриламин, ацилирование, кислотный катализ, формилирование.

Среди различных производных фурана большой интерес представляют фурановые спирты (фурилметанола), широко используемые в практике тонкого органического синтеза. Известны два основных пути их трансформации: с сохранением и раскрытием фуранового кольца.

Одним из часто встречающихся в литературе превращений первого типа является самоконденсация фурилметанолов, приводящая к образованию симметричных дифурилметановых структур [1–4].

Значительно более широкое применение нашли реакции фурановых спиртов, протекающие с раскрытием гетероцикла. Многочисленные работы посвящены внутримолекулярным реакциям Дильса–Альдера, в которых фурановый цикл играет роль 1,3-диена [5, 6]. Такие подходы активно используются для построения карбоциклического каркаса природных соединений и их синтетических аналогов [7, 8], а также для формирования конденсированных гетероциклических систем [9].

В синтезе гетероциклов успешно применяется окислительное раскрытие фуранового цикла в 2-фурилметанолах – реакция Ахматовича [10–13]. Продуктами реакции являются производные пиранона – удобные предшественники для получения сахаров [14] и различных биологически активных соединений [15–19].

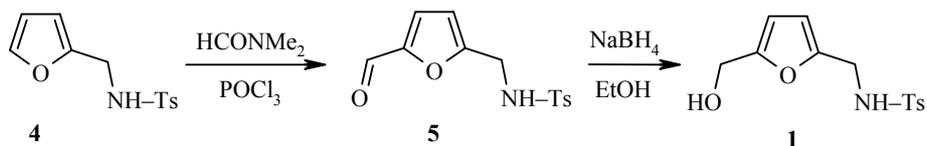
Примеры протолитического раскрытия фуранового цикла не столь многочисленны, что, вероятно, объясняется известной ацидофобностью фурановых соединений, а также возможностью самоконденсации фурфуроловых спиртов и образованием дифурилметановых структур [1, 3, 5]. Однако при удачном подборе условий указанное превращение представляет собой удобный способ синтеза гетероциклических систем [20].

В данной работе нами представлены результаты изучения превращений 5-(N-тозиламинометил)фурфуроловых спиртов **1–3** в уксусной кислоте в присутствии ортофосфорной кислоты. Поскольку фурфуриламины, как и фурилметанола, широко используются для получения разнообразных азот-

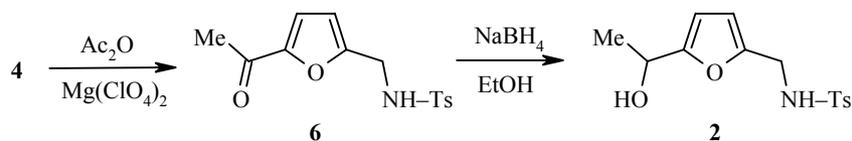
содержащих гетероциклов [21–24], несомненный интерес представляло исследование взаимного влияния и возможной конкуренции двух нуклеофильных заместителей, находящихся при одном фурановом цикле.

Спирты **1–3** синтезированы на основе N-тозиламинотилфурана (**4**), полученного тозилацией фурфуриламина.

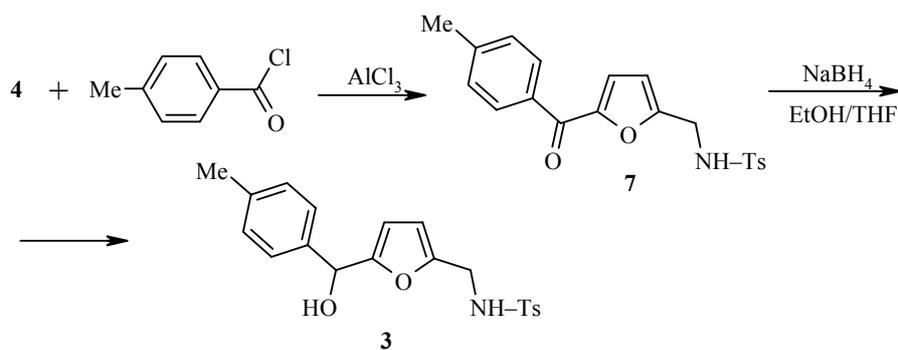
Формилирование соединения **4** и восстановление полученного альдегида **5** NaBH_4 привело к спирту **1**.



Вторичный спирт **2** синтезирован ацилированием соединения **4** уксусным ангидридом и последующим восстановлением ацетилпроизводного **6** NaBH_4 .



Вторичный спирт **3** получен из соответствующего арилфурфилкетона **7**, который синтезировали ацилированием тозилата **4** хлорангидридом *p*-толуиловой кислоты в присутствии AlCl_3 (выход 57%).



Состав и строение соединений **1–3**, **5–7** согласуются с результатами элементного анализа и данными спектров ЯМР ^1H (табл. 1 и 2).

Предварительное исследование поведения спиртов **1–3** в различных системах растворитель–катализатор ($\text{AcOH}-\text{H}_3\text{PO}_4$; $\text{AcOH}-\text{HCl}$; диоксан– HClO_4) показало, что каждое из соединений **1–3** в разных условиях дает

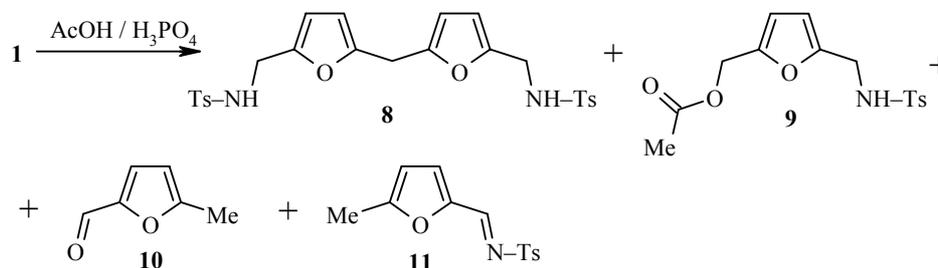
Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
1	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S	<u>55.47</u>	<u>5.40</u>	<u>5.00</u>	100–102	83
		55.50	5.37	4.98		
2	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S	<u>56.89</u>	<u>5.76</u>	<u>4.78</u>	113–114	84
		56.93	5.80	4.74		
3	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄ S	<u>64.64</u>	<u>5.76</u>	<u>3.75</u>	159–161	74
		64.67	5.70	3.77		
5	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ S	<u>55.92</u>	<u>4.71</u>	<u>4.97</u>	84–86	84
		55.90	4.69	5.01		
6	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ S	<u>57.31</u>	<u>5.17</u>	<u>4.73</u>	91–92	81
		57.32	5.15	4.77		
7	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄ S	<u>65.05</u>	<u>5.17</u>	<u>3.81</u>	137–138	57
		65.02	5.18	3.79		
8	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₆ S ₂	<u>58.42</u>	<u>5.02</u>	<u>5.46</u>	96–98	33
		58.35	5.09	5.44		
9	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅ S	<u>55.67</u>	<u>5.32</u>	<u>4.29</u>	115–116	25
		55.72	5.30	4.33		
11	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ S	<u>59.33</u>	<u>5.00</u>	<u>5.28</u>	120–122	22
		59.30	4.98	5.32		
12	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S	<u>60.65</u>	<u>5.40</u>	<u>5.10</u>	148–149	39
		60.63	5.45	5.05		
15	C ₂₀ H ₁₉ NO ₃ S	<u>68.02</u>	<u>5.55</u>	<u>3.93</u>	193–195	42
		67.97	5.42	3.96		

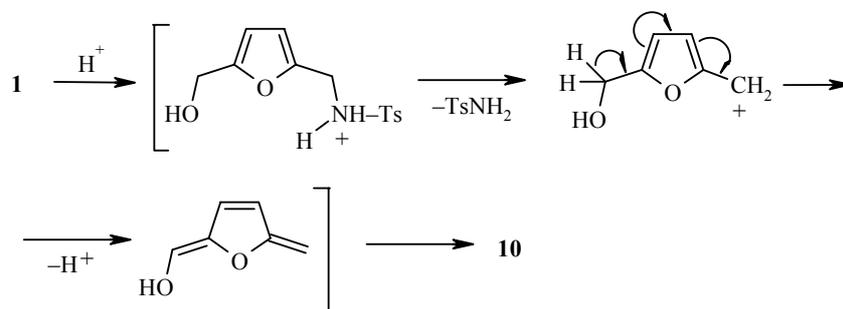
смесь одинаковых продуктов, причем всегда наблюдается заметное осмоление реакционной смеси. Для дальнейших исследований нами выбрана система AcOH–H₃PO₄, в которой смолообразование было наименьшим.

При обработке фурфурилового спирта **1** фосфорной кислотой в среде ледяной уксусной кислоты получена смесь продуктов, из которой методом колоночной хроматографии выделены соединения **8–11** (табл. 1 и 2).

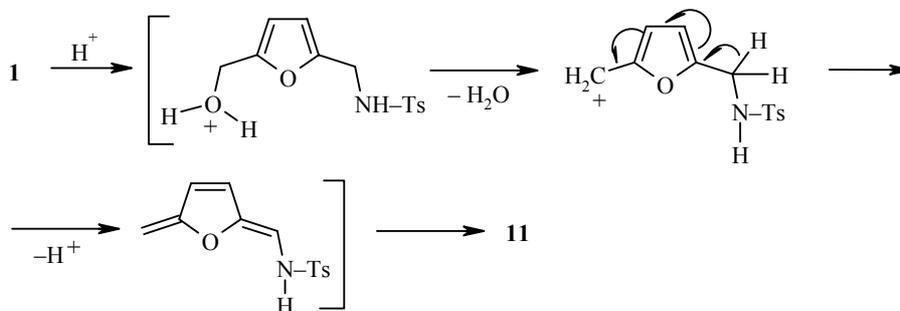


Основными продуктами этого превращения оказались дифурилметан **8** и эфир **9**. Образование дифурилметана **8** (выход 33%) объясняется уже упоминавшейся ранее склонностью фурфуриловых спиртов к самоконденсации под действием минеральной кислоты. Довольно высокий выход эфира **9** (25%) свидетельствует о легкости этерификации первичного спирта **1** в выбранных условиях.

Образование 5-метилфурфуrolа (**10**) связано, очевидно, с протонированием по атому азота амидной группы и отщеплением молекулы тозиламида. Перераспределение электронной плотности в полученном катионе приводит к выбросу протона и перегруппировке образующегося енола с восстановлением ароматической системы фурана. Подтверждением такого механизма является обнаружение в реакционной смеси тозиламида (ТСХ, сравнение с заведомым образцом).



По-видимому, аналогичные превращения лежат и в основе формирования имина **11**. В этом случае реакция начинается с протонирования гидроксильной группы спирта **1**.



Подобный механизм рассматривался ранее для объяснения образования метилфурфуrolа при обработке 2,5-дигидроксиметилфурана спиртовым раствором HCl в условиях реакции Марквальда [25].

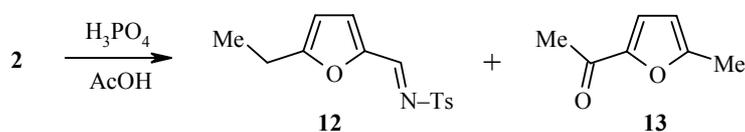
В результате обработки спирта **2** H₃PO₄ в уксусной кислоте получены два продукта – имин **12** и ацетилсильван **13** с выходами 39 и 46% соответственно.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)
1	2.43 (3H, с, CH ₃ *); 4.16 (2H, д, J = 5.5; CH ₂ N); 4.56 (2H, с, CH ₂ O); 4.92 (2H, уш. с, NH, OH); 6.06 (1H, д, J = 3.2, H Het); 6.11 (1H, д, J = 3.2, H Het); 7.29 (2H, д, J = 7.8, H Ts); 7.73 (2H, д, J = 7.8, H Ts)
2	2.22 (3H, д, J = 6.2, CH ₃); 2.43 (3H, с, CH ₃ *); 4.30 (1H, уш. с, CHO); 4.55 (2H, с, CH ₂ N); 4.86 (2H, уш. с, NH, OH); 6.32 (1H, д, J = 3.2, H Het); 6.44 (1H, д, J = 3.2, H Het); 7.24 (2H, д, J = 7.8, H Ts); 7.60 (2H, д, J = 7.8, H Ts)
3	2.42 (3H, с, CH ₃ *); 2.47 (3H, с, CH ₃); 4.26 (1H, уш. с, CHO); 4.53 (2H, с, CH ₂ N); 4.92 (2H, уш. с, NH, OH); 6.22 (1H, д, J = 3.2, H Het); 6.41 (1H, д, J = 3.2, H Het); 7.17 (4H, м, H Tol); 7.26 (2H, д, J = 7.8, H Ts); 7.63 (2H, д, J = 7.8, H Ts)
5	2.40 (3H, с, CH ₃ *); 4.46 (2H, с, CH ₂ N); 4.92 (1H, уш. с, NH); 6.16 (1H, д, J = 3.2, H Het); 6.25 (1H, д, J = 3.2, H Het); 7.26 (2H, д, J = 7.8, H Ts); 7.66 (2H, д, J = 7.8, H Ts); 9.24 (1H, с, CH=O)
6	2.41 (3H, с, CH ₃ *); 2.49 (3H, с, CH ₃); 4.47 (2H, с, CH ₂ N); 4.96 (1H, уш. с, NH); 6.13 (1H, д, J = 3.2, H Het); 6.29 (1H, д, J = 3.2, H Het); 7.26 (2H, д, J = 7.8, H Ts); 7.63 (2H, д, J = 7.8, H Ts)
7	2.40 (3H, с, CH ₃ *); 2.53 (3H, с, CH ₃); 4.51 (2H, с, CH ₂ N); 4.96 (1H, уш. с, NH); 6.12 (1H, д, J = 3.2, H Het); 6.38 (1H, д, J = 3.2, H Het); 7.26–7.57 (8H, м, H Ar)
8	2.42 (6H, с, CH ₃ *); 3.71 (2H, с, CH ₂); 4.12 (4H, д, J = 5.7; CH ₂ N); 4.82 (2H, уш. с, NH); 5.86 (2H, д, J = 3.2, H Het); 6.23 (2H, д, J = 3.2, H Het); 7.26 (4H, д, J = 7.8, H Ts); 7.71 (4H, д, J = 7.8, H Ts)
9	2.07 (3H, с, CH ₃); 2.43 (3H, с, CH ₃ *); 4.18 (2H, д, J = 6.0, CH ₂ N); 4.79 (1H, уш. с, NH); 4.90 (2H, с, CH ₂ O); 6.08 (1H, д, J = 3.2, H Het); 6.23 (1H, д, J = 3.2, H Het); 7.28 (2H, д, J = 7.8, H Ts); 7.73 (2H, д, J = 7.8, H Ts)
11	2.43 (6H, с, CH ₃ , CH ₃ *); 6.29 (1H, д, J = 3.2, H Het); 7.24 (1H, д, J = 3.2, H Het); 7.32 (2H, д, J = 8.0, H Ts); 7.87 (2H, д, J = 8.0, H Ts); 8.71 (1H, с, CH=N)
12	2.18 (3H, т, J = 7.6, CH ₃); 2.43 (3H, с, CH ₃ *); 2.51 (2H, кв, J = 7.6, CH ₃ CH ₂); 6.39 (1H, д, J = 3.2, H Het); 6.95 (1H, д, J = 3.2, H Het); 7.33 (2H, д, J = 8.0, H Ts); 7.67 (2H, д, J = 8.0, H Ts); 8.79 (1H, с, CH=N)
15	2.20 (3H, с, CH ₃); 2.42 (3H, с, CH ₃ *); 3.60 (2H, с, CH ₂); 6.49 (1H, д, J = 3.2, H Het); 6.90 (1H, д, J = 3.2, H Het); 7.08 (2H, д, J = 8.1, H Tol); 7.21 (2H, д, J = 8.1, H Tol); 7.33 (2H, д, J = 8.0, H Ts); 7.67 (2H, д, J = 8.0, H Ts); 8.93 (1H, с, CH=N)

* CH₃ в Ts.



Очевидно, что механизмы образования веществ **12** и **13** подобны рассмотренным выше для соединений **10** и **11**.

В реакционной смеси методом ТСХ (характерное окрашивание параами брома) наблюдалось также наличие следовых количеств продукта с дифурилметановой структурой, но выделить его колоночной хромато-

бесцветных игл.

5-Ацетил-2-(N-тозиламинометил)фуран (6). Смесь 5 г (20 ммоль) соединения **4**, 15 мл уксусного ангидрида и 2.23 г (10 ммоль) $Mg(ClO_4)_2$ (ангидрона) кипятят с обратным холодильником до исчезновения в ней исходного **4**. Затем охлажденную реакционную массу выливают в 200 мл ледяной воды, нейтрализуют $NaHCO_3$, выпавший кристаллический осадок отфильтровывают, промывают раствором соды, водой, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из смеси CH_2Cl_2 –петролейный эфир, 3:1, и получают 2.37 г продукта **6** в виде бесцветных кристаллов.

5-(4-Метилбензоил)-2-(N-тозиламинометил)фуран (7). К суспензии 2.0 г (15 ммоль) безводного $AlCl_3$ в 20 мл сухого CH_2Cl_2 при перемешивании и охлаждении льдом медленно прибавляют по каплям 1.7 мл (13 ммоль) хлорангидрида 4-метилбензойной кислоты и затем порциями вносят 3.14 г (12.5 ммоль) соединения **4** с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 25 °С. Реакционную массу перемешивают 4 ч при комнатной температуре, после чего осторожно выливают на 50 г измельченного льда, добавляют 5–7 мл конц. HCl и экстрагируют хлористым метиленом (5 × 20 мл). Экстракты промывают водой, 2% раствором $NaOH$, снова водой, высушивают над Na_2SO_4 и отгоняют растворитель. Твердый остаток растворяют в смеси хлористый метилен–петролейный эфир, 7:2, и пропускают горячий раствор через слой силикагеля. Выделившиеся после охлаждения белые кристаллы отфильтровывают, получают 2.36 г продукта **7**.

Восстановление соединений 5 и 6 (общая методика). К раствору 5 ммоль соединения **5** или **6** в 40 мл этанола небольшими порциями добавляют 0.1 г (2.5 ммоль) мелко растертого $NaBH_4$. Реакционную массу нагревают до кипения, затем нагрев прекращают и через 10 мин добавляют 150 мл воды. Полученную смесь осторожно подкисляют разбавленной соляной кислотой до $pH \sim 6-7$, экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Экстракт сушат над Na_2SO_4 , растворитель упаривают на роторном испарителе, остаток кристаллизуют из смеси CH_2Cl_2 –петролейный эфир, 3:1, и получают 1.16 г **5-гидроксиметил-2-(N-тозиламинометил)фурана (1)** или 1.24 г **5-(1-гидроксиэтил)-2-(N-тозиламинометил)фурана (2)** в виде пушистой белой ваты.

5-[Гидрокси-(4-метилфенил)метил]-2-(N-тозиламинометил)фуран (3). Смесь 1.85 г (5 ммоль) соединения **7**, 5 мл этанола, 20 мл ТГФ и 0.3 г (7.5 ммоль) мелко растертого $NaBH_4$ кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, затем охлаждают, добавляют 100 мл воды, осторожно подкисляют разбавленной соляной кислотой до $pH \sim 6-7$ и экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 25 мл). Экстракт сушат над Na_2SO_4 , растворитель упаривают на роторном испарителе, остаток кристаллизуют из смеси CH_2Cl_2 –петролейный эфир, 4:1, и получают 1.37 г спирта **3** в виде белого порошка.

Взаимодействие соединений 1–3 с ортофосфорной кислотой в ледяной уксусной кислоте. Смесь 0.5 г соединения **1**, **2** или **3**, 8 мл ледяной уксусной кислоты и 0.6 мл ортофосфорной кислоты кипятят с обратным холодильником до исчезновения в ней исходного спирта (контроль ТСХ, ацетон–хлористый метилен–петролейный эфир, 1.5:7:16). Охлажденную реакционную смесь выливают в 100 мл холодной воды, добавляют $NaHCO_3$ до $pH \sim 7$, экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Экстракт сушат безводным Na_2SO_4 , растворитель упаривают на роторном испарителе до объема 3–4 мл. Полученный раствор наносят на колонку с силикагелем. В результате хроматографического разделения продуктов превращения спирта **1** (элюент ацетон–хлористый метилен–петролейный эфир, 1.5:7:16)

получают 0.15 г **2-(N-тозиламинометил)-5-[5-(4-тозиламинометил)-2-фурил-**

метил]фурана (8), ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (NH-Ts); 0.145 г 5-(N-тозиламино-метил)-2-фурилметилацетата (9), ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1737 (C=O), 3296 (NH-Ts); 0.104 г 5-метил-2-(N-тозилиминометил)фурана (11), ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1646 (C=N-Ts); и 0.027 г (13%) 5-метилфурфуrolа (10). Соединение 10 идентифицировано сравнением с заведомым образцом (ТСХ, ацетон-хлористый метилен-петролейный эфир, 1.5:7:16).

Хроматографией продуктов, полученных из спирта 2 (ацетон-хлористый метилен-петролейный эфир, 4:7:30), выделены 0.184 г 5-этил-2-(N-тозилимино-метил)фурана (12), ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=N-Ts), и 0.100 г 2-ацетил-5-метилфурана (13), идентичного заведомому образцу (ТСХ, ацетон-хлористый метилен-петролейный эфир, 14:7:30).

Хроматографией продуктов превращений соединения 3 (этилацетат-петролейный эфир, 2:5) выделены 0.205 г 5-(4-метилбензил)-2-(N-тозилимино-метил)фурана (15), ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (C=N-Ts), и 0.103 г 4-метилфенил-5-метилфуран-2-илметанона (14), идентичного (ТСХ, этилацетат-петролейный эфир, 2:5) образцу, синтезированному ацилированием 20 мл толуола 13 ммоль хлорангидрида 5-метилпирослизево́й кислоты в присутствии 15 ммоль AlCl_3 при 20–25 °С. Спектр ЯМР ^1H этого образца идентичен описанному в литературе для кетона 14 [27].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Balaban, A. Bota, A. Zlota, *Synthesis*, 136 (1980).
2. И. Г. Иовель, Ю. Ш. Гольдберг, М. В. Шиманская, *ХГС*, 746 (1989). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **25**, 613 (1989)].
3. J. A. Marshall, X. J. Wang, *J. Org. Chem.*, **56**, 960 (1991).
4. Т. А. Строганова, А. В. Бутин, Л. Н. Сороцкая, В. Г. Кульневич, Пат. РФ 2165930; *Б. И.*, № 12, 425 (2001).
5. T. Heiner, S. I. Kozhushkov, M. Noltemeyer, T. Haumann, R. Boese, A. De Meijere, *Tetrahedron*, **52**, 12185 (1996).
6. A. McCluskey, S. P. Ackland, M. C. Bowyer, M. L. Baldwin, J. Garner, C. C. Walkom, J. A. Sakoff, *Bioorg. Chem.*, **31**, 68 (2003).
7. B. J. McNelis, D. D. Sternbach, A. T. MacPhail, *Tetrahedron*, **50**, 6767 (1994).
8. J. S. Yadav, R. Renduchintala, L. Samala, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3617 (1994).
9. J. Moursounidis, D. Wege, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3045 (1986).
10. U. Lange, W. Plitzko, S. Blechert, *Tetrahedron*, **51**, 5781 (1995).
11. D. Alonso, M. Pérez, G. Gómez, B. Covelo, Y. Fall, *Tetrahedron*, **61**, 2021 (2005).
12. A. De Mico, R. Margarita, G. Piancatelli, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3553 (1995).
13. M. Takeuchi, T. Taniguchi, K. Ogasawara, *Synthesis*, 341 (1999).
14. K. Takao, G. Watanabe, H. Yasui, K. Tadano, *Org. Lett.*, **4**, 2941 (2002).
15. X. Peng, A. Li, J. Lu, Q. Wang, X. Pan, A. S. C. Chan, *Tetrahedron*, **58**, 6799 (2002).
16. P. A. Wender, K. D. Rice, M. E. Schnute, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7897 (1997).
17. S. Celanire, F. Marlin, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, *Tetrahedron*, **61**, 3025 (2005).
18. U. M. Krishna, G. S. C. Srikanth, G. K. Trivedi, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8227 (2003).
19. A. El Nemr, *Tetrahedron*, **56**, 8579 (2000).
20. E. Castagnino, S. Corsano, P. Strappaveccia, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 93 (1985).
21. M. A. Ciufolini, C. Y. W. Hermann, Q. Dong, T. Shimizu, S. Swaminathan, N. Xi, *Synlett*, 105 (1998).
22. Y.-M. Xu, W.-S. Zhou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 741 (1997).
23. A. D. Mance, B. Borovicka, K. Jakopcič, G. Pavlovič, I. Leban, *J. Heterocycl.*

- Chem.*, **39**, 277 (2002).
24. A. D. Mance, M. Šindler-Kulyk, K. Jakopcič, A. Hergold-Brundič, A. Nagl, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1315 (1997).
25. А. Ф. Олейник, К. Ю. Новицкий, *ДАН*, **186**, 1334 (1969).
26. А. В. Бутин, Т. А. Строганова, В. Г. Кульневич, в кн.: *Химия и технология фурановых соединений. Межвуз. сб. науч. тр. Краснодар. политехн. ин-та*, Краснодар, 1997, ч. 1, с. 21.
27. A. R. Katritzky, K. Suzuki, S. K. Singh, *Croat. Chem. Acta*, **77**, 175 (2004).

*Кафедра органической химии
Кубанского государственного технологического
университета, Краснодар 350072, Россия
e-mail: strog@kubstu.ru*

*Поступило 24.06.2007
После доработки 23.02.2008*