

ПЯТИЧЛЕННЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ. ФУРАН. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ

В настоящее время химия гетероциклических соединений по праву занимает одно из ведущих мест, как по числу публикаций, так и по количеству синтезируемых новых соединений. Такой долгосрочный и неиссякаемый интерес связан с тем, что гетероциклы не только широко встречаются в природе, входят в состав сложных натуральных молекул, но и с тем, что они, в большинстве своем, обладают важным свойством, а именно, способностью трансформироваться в другие гетероциклические системы. Это свойство используется не только в живой природе и живых организмах, но широко применяется в лабораторной синтетической практике.

На основе гетероциклических систем создано множество современных ЛС. Получение многих из них стало возможным вследствие изучения биологической активности гетероциклических природных соединений. В свою очередь, изучение их синтетических аналогов служит основой для дальнейшего синтеза новых лекарств.

Гетероциклические системы составляют структуру многих ценнейших лекарственных средств как природного происхождения (алкалоиды, витамины, антибиотики, ферменты), так и синтетических (анальгин, фурацилин, хинозол).

История синтетического получения фурана

Первые сведения о синтетическом получении фурановых веществ появились ещё в начале XIX века, то есть на заре органической химии как самостоятельной науки.

Однако только со второй половины XIX столетия, со времени появления и упрочения структурной теории А. М. Бутлерова и установления на её основе химической структуры пятичленных гетероциклов, создались необходимые предпосылки для обособления химии фурановых соединений как производных одного из этих родоначальных циклов — фурана.

Исторически первым в ряду фурановых соединений, по-видимому, был синтез в 1818 г. пирослизевой кислоты при пирогенетическом разложении слизевой кислоты. Образовавшийся при этом побочно жидкий продукт исследован не был, что отсрочило открытие фурана более чем на 50 лет. Затем следует случайное открытие фурфурола Доберейнером в 1832 году, при попытке осуществить синтез муравьиной кислоты из крахмала и сахара действием серной кислоты и двуокиси марганца. Фурфурол был получен вновь в 1840 году при обработке овсяной муки серной кислотой, причем, в количествах, достаточных для исследований, и Стенхауз сумел определить его важнейшие свойства и вывести эмпирическую формулу.

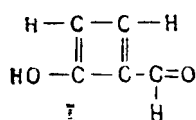
К тому же времени (1845 г.) относится получение фурфурола из отрубей и

появление сохранившегося до наших дней названия этого вещества — фурфурол, которое должно было выразить источник его получения и внешние признаки (furfur — отруби, oleum — масло). От этого названия впоследствии было выведено общепринятое ныне наименование основного гетероцикла (фурфуран, фуран) и всех его производных.

Опыты получения фурфурола из различных исходных материалов продолжались и другими авторами; были синтезированы также впервые простые производные этого альдегида с аммиаком — фурфурамид и фурфурин.

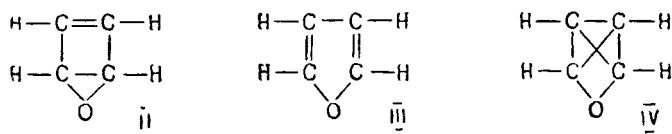
Наконец, в 1870 году пироглизиновая кислота была вновь декарбоксилирована при пиролизе её бариевой соли, что привело к открытию фурана.

Несмотря на накопление значительного фактического материала, первая попытка установить химическое строение фурфурола была сделана только в 1869 году Лимприхтом, предложившим для него формулу:

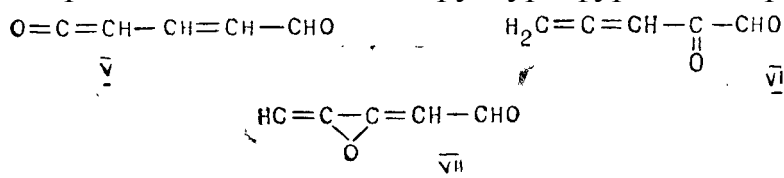


Хотя формула эта оказалась неправильной и была впоследствии отвергнута, сам по себе этот факт должен быть отмечен как результат успехов структурной теории А. М. Бутлерова, получившей к этому времени уже достаточно широкое распространение и признание химиков.

В 1877 г. появляются формулы фуранового цикла Байера:



из которых сам автор полагал наиболее вероятной II. Три года спустя И. Канонников из определений молекулярной рефракции установил наличие в молекуле фурфурола двух двойных связей, но рассматривал это как подтверждение формулы Лимприхта. Наконец, следует упомянуть, что Г. Шифф предложил для фурфурола ещё три формулы, в которых последний трактовался или как алифатическое двунепредельное карбонильное соединение (V, VI), или как окись непредельного алифатического альдегида (VII); т. е. в этих формулах вообще отвергалась циклическая структура фуранового радикала:



Таким образом, к началу 80-х годов прошлого века вопрос о структуре фурановых соединений оставался ещё далеко не решенным. Ясность в этот вопрос была внесена благодаря исследованиям русских учёных А. Павлинова и Е. Вагнера, которые в появившейся в 1884 г. статье «К строению фурфурола» на основании изучения реакции взаимодействия фурфурола с диэтилцинком

доказали, что в молекуле фурфурола отсутствует гидроксильная группа и что второй кислород в молекуле этого вещества, принадлежащий фурановому радикалу, имеет окисную природу. Исходя из этого, указанные авторы впервые установили действительное строение фурфурола и отвечающую ему структурную формулу.

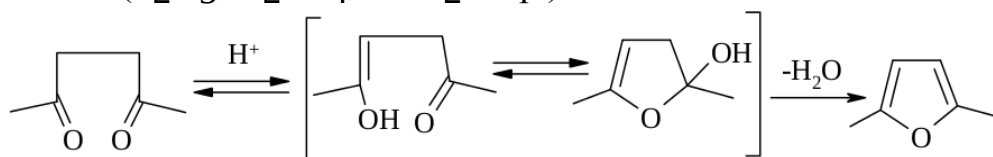
Тем самым была установлена и структура фуранового цикла, в настоящее время общепринятая.

Последующие работы, посвященные строению фурановых соединений, включая синтез фурана из янтарного альдегида, не оставляли сомнений в достоверности этой структуры, что, впрочем, нашло себе подтверждение в почти одновременном установлении аналогичных структурных формул для других пятичленных гетероциклов (пиррол, тиофен).

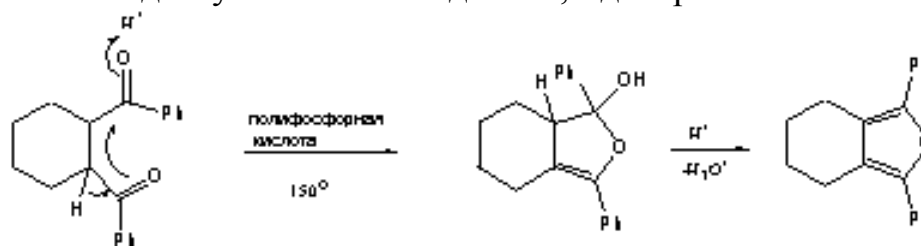
МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА

1. Циклизация 1,4-дикарбонильных соединений

Фуран и его производные могут быть получены из 1,4-дикарбонильных соединений. Этот метод называется синтезом *Пааля-Кнорра*. Так, производные фурана образуются при действии на 1,4-дикетоны дегидратирующими веществами - (P_2O_5 , H_2SO_4 , $ZnCl_2$ и др.).

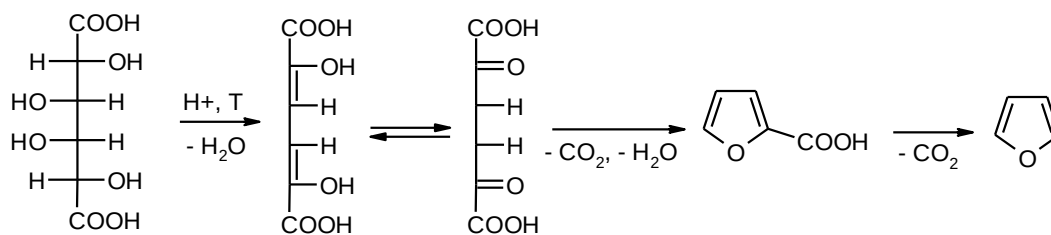


Выходы целевых продуктов высокие (80-90%). Распространение метода ограничено низкой доступностью исходных 1,4-дикарбонильных соединений.

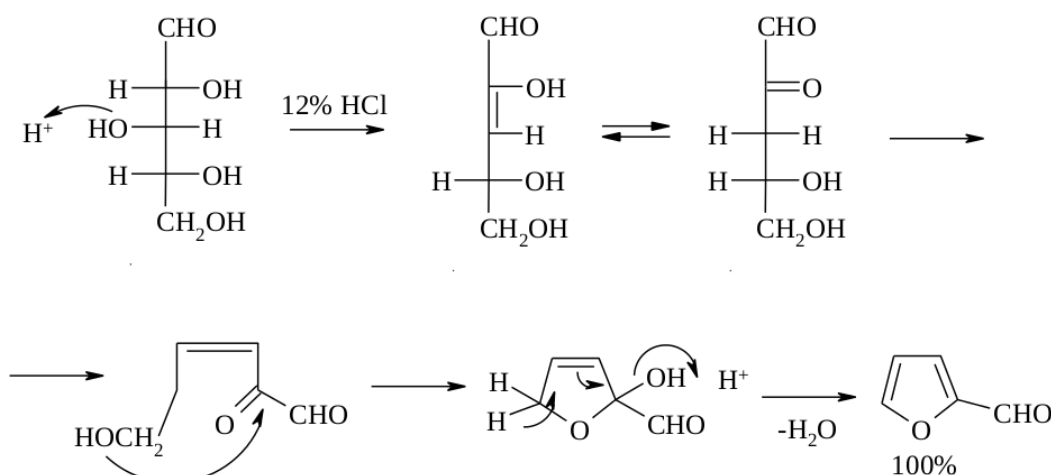


2. Синтезы производных фурана из слизевой кислоты, пентоз и пентозанов являются разновидностью циклизации 1,4-дикарбонильных соединений, которые образуются по ходу реакции.

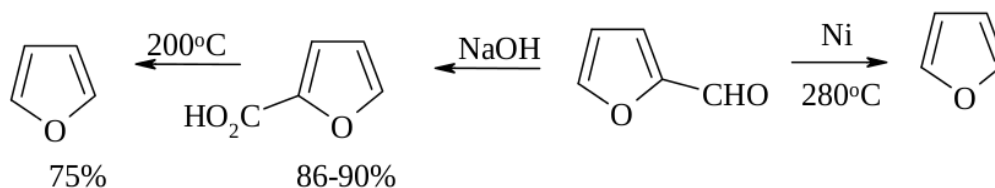
Метод основан на использовании в качестве исходного соединения слизевой кислоты и других дикарбоновых кислот - продуктов окисления сахаров. Сухая перегонка слизевой кислоты приводит к образованию пирослизевой или α -фуранкарбоновой кислоты. Декарбоксилирование пирослизевой кислоты является методом получения фурана.



3. Промышленным способом получения фурфурола - фуран-2-карбальдегида - является **кислотный гидролиз полисахаридов**, в состав которых входят пентозы - пятиатомные сахара, содержащиеся в различном растительном сырье. Так, фурфурол получают из шелухи семян подсолнечника, кукурузных початков, соломы, отрубей, вследствие чего он и получил свое название (латинское *furfur* - отруби).

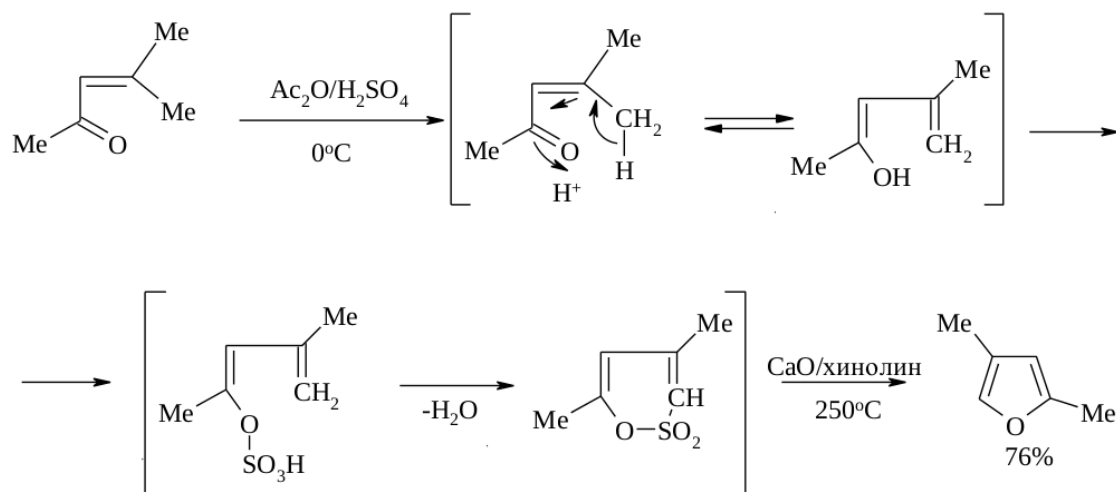


Далее фурфурол превращают в пироксизевую кислоту либо по реакции Канницаро, либо окислением кислородом воздуха в присутствии щелочных растворов солей меди или серебра. Полученную кислоту декарбоксилируют в фуран нагреванием до 200-250° С. Сам фурфурол так же может быть превращен в фуран нагреванием при 400 °С в присутствии катализаторов - хромитов цинка или марганца.



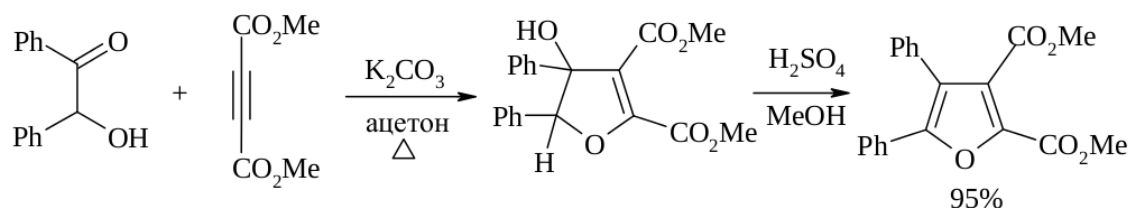
4. Синтез фуранов из окиси мезитила

Под действием концентрированной серной кислоты в уксусном ангидриде окись мезитила (продукт кротоновой конденсации ацетона) претерпевает ряд превращений, результатом которых является образование шестичленного серу- и кислородсодержащего цикла, который в ходе обессеривания действием СаО в хинолине превращается в 2,4-диметилфуран:



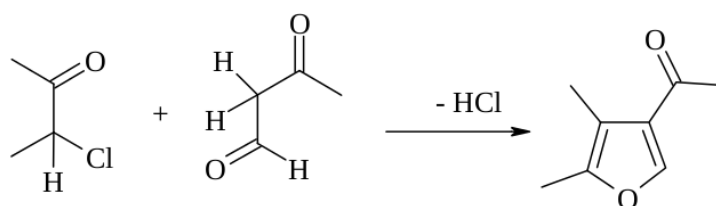
5. Синтез фуранов из α -гидроксикарбонильных соединений и ацетилендикарбонового эфира

Реакция включает в себя стадии конденсации по михаэлю с последующей дегидратацией полученного продукта под действием концентрированной серной кислоты



6. Синтез фуранов по Фейнсту-Бенари

В присутствии оснований α -хлоркарбонильные соединения конденсируются с 1,3-дикарбонильными соединениями с образованием фуранового кольца



Выход целевых продуктов реакций с участием галогенкарбонильных соединений по этому механизму небольшой. В связи с этим её проводят в таких условиях, чтобы она начиналась не с альдольной конденсации, а с C-алкилирования 1,3-дикарбонильного соединения.



В результате образуется 1,4-дикарбонильное соединение, которое, как показано ранее, гладко циклизуется с образованием фурана.