

УДК 547.841.07

UDC 547.841.07

**СИНТЕЗ, ГИДРИРОВАНИЕ И  
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
ФУРАНОВЫХ 1,3-ДИОКСОЛАНОВ С  
НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ СТРУКТУРНЫМИ  
ФРАГМЕНТАМИ**

**SYNTHESIS, HYDROGENATION AND  
BIOLOGICAL ACTIVITY OF FURAN 1,3-  
ДИОКСОЛАН WITH UNSATURATED  
STRUCTURAL FRAGMENTS**

Бадовская Лариса Авксентьевна  
Заслуженный деятель науки РФ, д.х.н., профессор

Badovskaya Larisa Avksentievna  
Honored Science Worker of the Russian  
Federation, Dr.Chem.Sci., professor

Ладенко Николай Васильевич  
к.т.н., доцент  
*Кубанский государственный технологический  
университет, Краснодар, Россия*

Ladenko Nikolai Vasilievich  
Cand.Tech.Sci., associate professor  
*Kuban State Technological University, Krasnodar,  
Russia*

Дедикова Татьяна Григорьевна  
к.х.н., доцент

Dedikova Tatyana Grigorievna  
Cand.Chem.Sci., associate professor

Ладенко Александра Александровна  
к.т.н., доцент  
*Армавирский механико-технологический институт  
(филиал) ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный  
технологический университет», Армавир, Россия*

Ladenko Aleksandra Aleksandrovna  
Cand.Tech.Sci., associate professor  
*Armavir Institute of Mechanics and Technology  
(branch) of FSBE HPE Kuban State  
Technological University, Armavir, Russia*

Оптимизированы условия реакции  
фурфурилиденацетона с эпихлоргидрином в  
присутствии катализатора хлорида олова, проведено  
гидрирование экзоциклической двойной связи 2-  
метилена-*R*-2[(2-фурил)-1,3- диоксоланов, приведена  
биологическая активность некоторых ненасыщенных  
фурановых 1,3-диоксоланов

In the article we have optimized reaction conditions  
of furfuralideneacetone with epichlorohydrin in the  
presence of a catalyst of tin chloride and held  
hydrogenation of double bond of 2-methylene -2 -  
[(2-furyl)-X-1,3 – dioxolan; we have also given the  
biological activity of some unsaturated furan 1,3-  
dioxolans

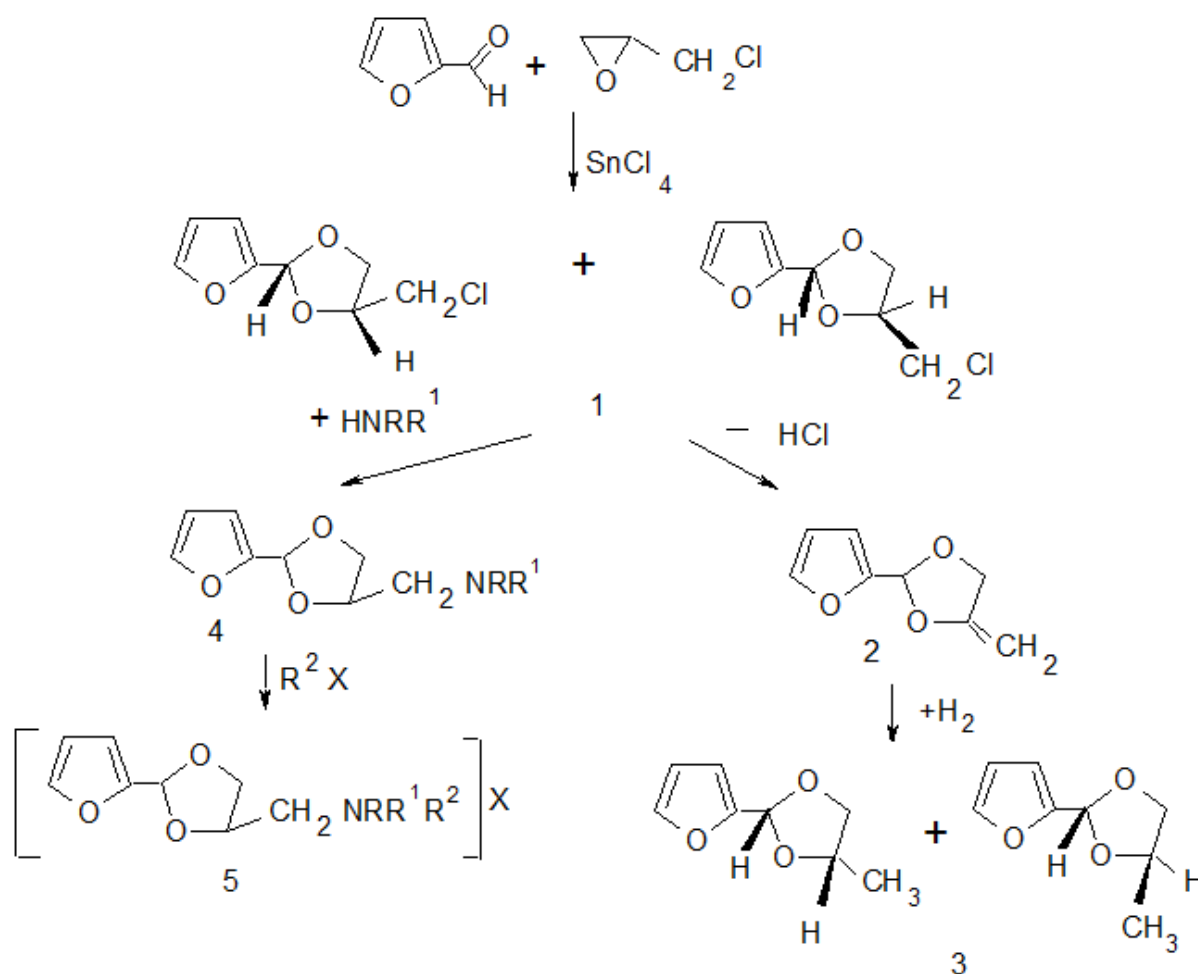
Ключевые слова: ФУРИЛ,  
ФУРФУРИЛИДЕНАЦЕТОН, ДИОКСОЛАН,  
ЭПИХЛОРИДРИН, МЕЖЦИКЛИЧЕСКАЯ И  
ЭКЗОЦИКЛИЧЕСКАЯ, ДВОЙНЫЕ СВЯЗИ,  
ГИДРИРОВАНИЕ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ, СТИМУЛЯТОР РОСТА

Keywords: FURIL, FURFURALIDENATSETON,  
DIOXOLAN, EPICHLOROHYDRIN, DOUBLE  
COMMUNICATIONS, HYDROGENATION,  
BIOLOGICAL ACTIVITY, GROWTH FACTOR

Актуальность данной работы обусловлена необходимостью синтеза новых веществ перспективных в качестве биологически активных соединений. Фурановые 1,3-диоксоланы привлекают исследователей в связи с проявлением различных видов биологической активности. Их представитель 2-(фурил-2) -1,3-диоксолан под фирменным названием фуролан включён в список стимуляторов роста [1]. Наиболее глубоко изучение реакций получения фурановых 1,3-диоксоланов и их свойств

проводится в Куб ГТУ. Первоначально синтезы этих соединений осуществлялись конденсацией фурановых альдегидов и кетонов с многоатомными спиртами [1-5]. Реакции конденсации многоатомных спиртов с карбонильными соединениями имеют существенные недостатки: высокая длительность процесса и применение в качестве азеотроп образующего вещества токсичного, огнеопасного бензола. Другой способ синтеза таких соединений основан на реакции между карбонильными соединениями и оксиранами [6-10]. Нами найдены оптимальные условия реакции фурановых альдегидов с эпихлоргидрином [8]. На основе фурфурола получен диоксолан 1 (Схема1). Реакцию проводили в четырёххлористом углероде, в присутствии хлорида олова (IV). Использование в качестве оксирана эпихлоргидрина позволило получить диоксоланы с дополнительным реакционным центром – хлорметильной группой. Реакциями нуклеофильного замещения хлора и дегидрохлорирования синтезированы диоксоланы 2-5 (Схема 1). Использовать без модификации приведённые выше условия реакции фурфурола с эпихлоргидрином в реакции с фурфурилиденацетоном не представилось возможным. Его конденсация протекает медленно и сопровождается образованием продуктов димеризации. Такой результат закономерен, так как известно, что кетоны в реакциях нуклеофильного присоединения по карбонильной группе менее активны, чем альдегиды.

Схема 1.



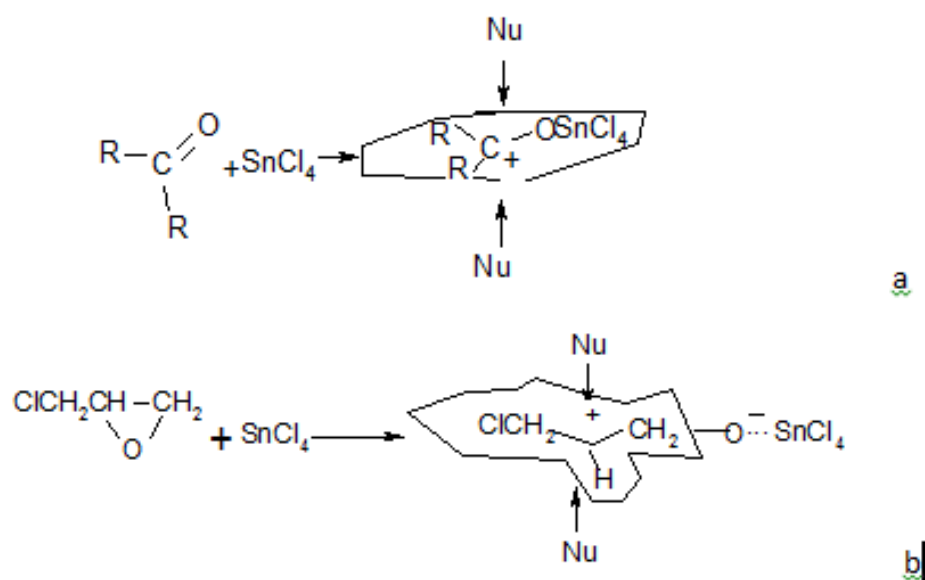
Где 4а:  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{R}^1=-\text{CH}_3$ ; б:  $\text{R}=-\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^1=-\text{CH}_3$ ; с:  $\text{R}=\text{R}^1=-\text{C}_2\text{H}_5$ ;  
 д:  $\text{R}=\text{R}^1=-\text{C}_4\text{H}_9$ ; 5б:  $\text{R}^2=-\text{CH}_3$ ,  $\text{X}=\text{J}$ ; с:  $\text{R}^2=-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{X}=\text{J}$ ; д:  $\text{R}^2=-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{X}=\text{J}$ .

В структуре фурфурилиденацетона имеется двойная связь, которая находится в сопряжении с карбонильной группой и с фурановым циклом. Это существенно понижает реакционную способность карбонильной группы кетона в реакции нуклеофильного присоединения и процесс образования карбкатиона (Схема 2а).

Известно, что в реакции карбонильных соединений с оксиранами действие катализатора направлено как на кислород карбонильной группы, так и на кислород оксиранового цикла (см. схему 2). В реакции с альдегидами превалирует направление «а», но в реакции с кетонами, по выше указанным причинам, существенное развитие получает процесс по направлению «б». При увеличении концентрации оксирана одновременно

с увеличением скорости взаимодействия активированной частицы (направление «b») с фурфурилиденацетоном увеличивается скорость димеризации оксирана. Кроме того, возможна 1,2-нуклеофильная перегруппировка в карбокатионе (направление b), в результате которой образуется кетон [6]. С учётом этих обстоятельств, нами проведена оптимизация условий реакции фурфурилиденацетона с эпихлоргидрином. Для подавления димеризации оксирана увеличена доля растворителя и в реакционную смесь в начале процесса вносится только 70-80% эпихлоргидрина от расчётной величины, кроме того, для интенсификации процесса увеличили количество катализатора.

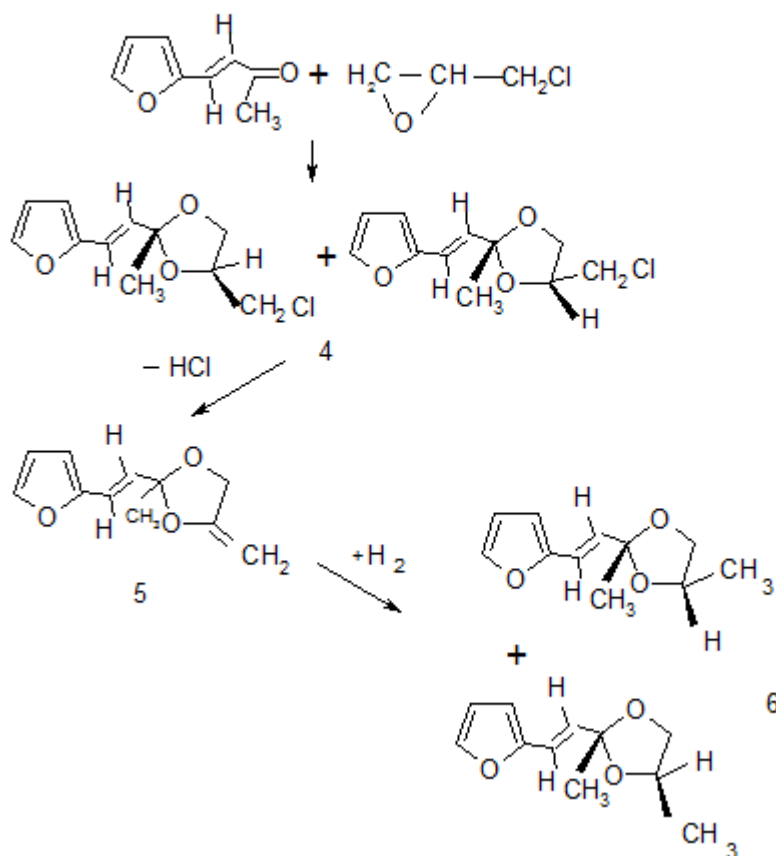
Схема 2.



Мольное соотношение компонентов в реакционной системе составило [кетон]:[оксиран]:[SnCl<sub>4</sub>]:[CCl<sub>4</sub>]=1:1,1:[0,05-0,06]:[24-25]. После завершения реакции катализатор удаляли концентрированным раствором или порошком карбоната натрия или калия при мольном соотношении [Me<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>]:[SnCl<sub>4</sub>]=10:1. В оптимизированных условиях на основе фурфурилиденацетона получен 2-метил-2(фурил-2)-этенил-4-хлорметил-1,3-диоксолан (4) с выходом 88-91%. Его физико-химические

характеристики полностью совпадают с описанными ранее [8]. Таким образом, были выявлены более оптимальные условия реакции фурффурилиденацетона с эпихлоргидрином, чем ранее используемые.

Схема 3.



Методами ИК- и <sup>1</sup>H ЯМР –спектроскопии установлено, что продукт 4 образуется в виде смеси изомеров 4 a,b (См. схему 3), разделить которые не удалось. В <sup>1</sup>H ЯМР–спектре имеются сигналы протонов фуранового цикла 7.41 м.д. 1H (5), 6.11 м.д. 1H (4), 6.28 м.д. 1H (3); протонам диоксоланового цикла соответствуют сигналы 3.8-3.9 м.д. 2H (5); мультиплет принадлежит протону при четвёртом атоме углерода диоксоланового цикла; протоны хлорметильной группы имеют сигналы с химическим сдвигом 3,75 м.д. 2H; протоны межциклической двойной связи - 5.8 м.д. и 6.2 м.д. с расщеплением 16 Гц. Такое расщепление подтверждает транс - положение протонов относительно двойной связи.

Протонам метильной группы соответствуют сигналы с химическими сдвигами 1.58 м.д. и 1.61 м.д., при соотношении пиков примерно 1:1. Это указывает на наличие изомеров с различным расположением групп при втором и четвертом атомах углерода диоксоланового цикла, которые образуются в рассматриваемой реакции в равном соотношении. Образование изомеров можно объяснить двумя направлениями нуклеофильной атаки промежуточных карбкатионов (см. схему 2).

Таблица 1. Сопоставление выходов продуктов 3 и 6 гидрирования диоксоланов 2 и 5 (схемы 1 и 3), при разных способах генерирования водорода

Исходное соединение		Продукты гидрирования		Способ генерирования водорода	Выходы, %
№	Название	№	Название		
2	4-метил-2-фурил-2-1,3-диоксолан	3	4-метил-2-фурил-2-1,3-диоксолан	Электролиз	56
				Замещение	62
5	2-метил-4-метил-2-[(2-фурил-2)]этилен-1,3-диоксолан	6	2,4-диметил-2-[(2-фурил-2)]этилен-1,3-диоксолан	Электролиз	54
				Замещение	52

По ранее разработанной нами методике [8] из диоксоланов 1 и 4 получены соединения 2 и 5 с экзоциклическими двойными связями (см. схемы 1,3) и проведено гидрирование этих соединений водородом, образующимся в процессе электролиза, с использованием графитовых электродов. Контроль за ходом восстановления осуществляли методом тонкослойной хроматографии. Полное превращение исходных диоксоланов происходило в течение 1,5-2-х часов. Во всех случаях наблюдали образование нескольких продуктов реакции. Идентифицировать удалось только соединения 3, 6. Этот процесс

сопоставлен с гидрированием водородом, полученным методом замещения из этанола под действием металлического натрия при мольном соотношении реагентов [диоксолан]:[этанол]:[натрий]=1:10:2. Результаты представлены в таблице 1. Выходы продуктов восстановления 3 и 6 существенно не отличаются. Во всех случаях при гидрировании соединения 5 не выделен продукт восстановления межциклической двойной связи. В исследованных условиях межциклическая двойная связь более устойчива и её восстановить не удалось. Аналогичный результат нами получен ранее при введении соединения 5 в реакции с дихлоркарбеном, этоксикарбонилкарбеном.

Нами проведено исследование биологической активности диоксоланов, содержащих непредельные структурные фрагменты; сопоставление их активности с активностью исходных 4-хлорметил замещённых диоксоланов (1,4).

Противомикробная, анальгетическая активности и острая токсичность изучались в Естественно-научном институте при Пермском государственном университете.

При испытаниях на противомикробную активность в качестве грамположительных тест-микрорганизмов был использован золотистый стафилококк (штамм 209-Р), а грамотрицательных – кишечная палочка (штамм 1257). Из полученных данных (Таблица 2) видно, что диоксолан 3 проявляет бактериостатическую и бактерицидную активности близкие или превышающие эталоны.

Все испытанные диоксоланы малотоксичны, их  $LD_{50}$  не превышает 1000 мкг/мл.

Таблица 2. Противомикробная активность в минимальных концентрациях  
мкг/мл

Соединение	Бактериостатическая		Бактерицидная	
	Золотистый стафилококк	Кишечная палочка	Золотистый Стафилококк	Кишечная палочка
2-метил-4-метилен-2[(2-фурил-2)]этинил-1,3-диоксолан (5)	1000	250	-	500
Эталон:				
Хлорамин	1000	1000	4000	4000
Фенилсалицилат	1000	4000	1000	4000

Испытания на рострегулирующее действие и активность в условиях стресс-засухи проведены в проблемной лаборатории Куб ГТУ д.б.н. Ненько Н.Н. Наилучшие показатели на рострегулирующее действие и активность в условиях стресс-засухи отмечено для соединения 5, результаты испытаний представлены в таблице 3.

Таблица 3. Рострегулирующая активность

4-метилен-2-метил-2(фурил-2)этинил-1,3-диоксолана

Соединение	Длина проростков, % к контролю		Масса проростков, % к контролю	
Вода	100,0		100,0	
Фуrolан	122,4	123,5	118,9	111,3
2-метил-4-метилен-2[(2-фурил-2)]этинил-1,3-диоксолан (5)	143,2	153,7	126,3	119,5
<b>Антистрессовая активность</b>				
Фуrolан	152,7	146,8	158,3	141,9
2-метил-4-метилен-2[(2-фурил-2)]этинил-1,3-диоксолан (5)	163,1	160,8	141,8	134,8

Полученные результаты подтверждают перспективность синтеза фурановых 1,3-диоксоланов, в том числе содержащих ненасыщенные



связи, для химии биологически активных веществ, остаётся перспективным направлением исследований.

#### Экспериментальная часть.

ИК спектры записаны на приборах UR-20 и Spekord-71 в области 650-3800  $\text{см}^{-1}$ , в вазелиновом масле или в  $\text{CCl}_4$ , призмы  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KBr}$ ,  $\text{LiCl}$ .

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР сняты на приборе Tesla-BS 567 А (100 МГц) для 5%-х растворов в  $\text{CCl}_4$ .

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах Silufol, пластины проявляли парами иода.

Синтез 2[Е-2-фурил]-2-метил-2-[Е-2(2-фурил)этилен]-4-хлорметил-1,3-диоксолана-бесцветная жидкость, на воздухе приобретает жёлтый цвет, кип.140  $^{\circ}\text{C}/12\text{мм}$  рт. ст., ИК: 1589, 1496, 1442, 600 (фуран); 1202, 1160, 1047, 1007  $\text{см}^{-1}$  (С-О-С-О-С). ЯМР  $^1\text{H}$ (в  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$ , м.д. 7.41 с, 1H, 5-Н-фуран; 6.21 (м, 4Н- и 3Н-фурана); 4.2-3.13 (м, 5Н, диоксолан: Н,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 1.41 и 1.43 (2с,3Н, 2- $\text{CH}_3$  (Z+E)).  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$  (202,6); ИК,  $\text{см}^{-1}$ : 729, 880, 1370, 1430, 1560, 3020 –фуран; 1660-этелиден; 1100,1130,1120,1075, 1160, 1180, 1190-(С-О-С-О-С); ПМР,  $\delta$  (J, Гц): 7,40 (s, 1H, 5С-фуран), 6,25 с, 1H, 3С-фуран) 6,21 с, 1H, 4С-фуран; 6,31кв.,1H, 18Гц,  $\text{C}_{\text{фуран}}\text{-HC}=\text{C}$ ;; 5,95(кв.,1H, 18Гц, =CH, этелиден); 4,15 м, 1H, 10 Гц, 4С-Н диоксолана; 3,87 д, 3Гц, 3,78 д, 3Гц 1H 5С-2Н диоксолан; 1,44 тр, 3Гц, 3Н,  $\text{CH}_3$  (E+Z).

#### Литература

1. Справочник пестицидов и агрохимикатов, разрешённых к применению в РФ: М., 1999.
2. Громачевская Е.В., Квитковский Ф.В., Усова Е.Б., Кульневич В.Г. Исследование в области фурановых ацетальных соединений. 13. Синтез и структура 1,3-диоксацикланов на основе фурфурола и глицерина Химия гетероциклических соединений. 2004. № 8. С. 1137.

3. Косулина Т.П., Калашникова В.Г., Барчукова А.Я., Маслов С.В., Волкова О.В. Труды Куб ГТУ, т. XXI, Краснодар, 2005.- 269с.
4. Шкребец А.И. Синтез и свойства 2-5(фурил-2)-1,3-диоксацикланов. -Дисс. К.х.н.:Краснодар-1975.
5. Торклер Д.- Синтез и свойства 1-(5-Х-фурил-2)-2-(4,5 -полиметил-1,3-диоксациклонил-2)-этанов.- Дисс. К.х.н.: Краснодар-1980.
6. Беккер Г. И. и др. Органикум. Т.И, М.: МИР.- 1979.-392с (стр. 268-269).
7. Гаврилова С.П., Бадовская Л.А., Кульневич В.Г. А. с. СССР 1549953; Б.И. №10 (1990).
8. Бадовская Л.А., Гаврилова С.П., Серкина Т.Г.- Синтез и свойства фурановых-1,3-диоксоланов. Усовершенствованный способ синтеза фурановых 1,3-диоксоланов. Химия гетероциклических соединений.-Рига.-1993.-N 3 .
- 9.Бадовская Л.А., Гаврилова С.П., Серкина Т.Г.- Синтез и свойства фурановых-1,3-диоксоланов. Журнал. Химия гетероциклических соединений. Рига.-1993.-N 3 .
10. Бадовская Л.А., Дедикова Т.Г., Митрофанова С.П, Косулина Т.П., Ненько Н.Н.- Средство для одновременной активации прорастания семян пшеницы и повышения устойчивости к водному стрессу № 2146447-Москва. – 2000 (патент). ; Б.И. № 6 (2001).

### References

1. Spravochnik pesticidov i agrohimikatov, razreshjonnyh k prmeneniju v RF: M., 1999.
2. Gromachevskaja E.V., Kvitkovskij F.V., Usova E.B., Kul'nevich V.G. Issledovanie v oblasti furanoyh acetal'nyh soedinenij. 13. Sintez i struktura 1,3-dioksaciklanov na osnove furfurola i glicerina Himija geterociklicheskih soedinenij. 2004. № 8. S. 1137.
3. Kosulina T.P., Kalashnikova V.G., Barchukova A.Ja., Maslov S.V., Volkova O.V. Trudy Kub GTU, t. XXI, Krasnodar, 2005.- 269s.
4. Shkrebec A.I. Sintez i svojstva 2-5(furil-2)-1,3-dioksaciklanov. -Diss. K.h.n.:Krasnodar-1975.
5. Torkler D.- Sintez i svojstva 1-(5-H-furil-2)-2-(4,5 -polimetil-1,3-dioksaciklonil-2)-jetanov.- Diss. K.h.n.: Krasnodar-1980.
6. Bekker G. I. i dr. Organikum. T.II, M.: MIR.- 1979.-392s (str. 268-269).
7. Gavrilova S.P., Badovskaja L.A., Kul'nevich V.G. A. s. SSSR 1549953; B.I. №10 (1990).
8. Badovskaja L.A., Gavrilova S.P., Serkina T.G.- Sintez i svojstva furanovyh-1,3-dioksolanov. Uovershenstvovannyj sposob sinteza furanovyh 1,3-dioksolanov. Himija geterociklicheskih soedinenij.-Riga.-1993.-N 3 .
- 9.Бадовская Л.А., Гаврилова С.П., Серкина Т.Г.- Синтез и свойства фурановых-1,3-диоксоланов. Zhurnal. Himija geterociklicheskih soedinenij. Riga.-1993.-N 3 .
10. Бадовская Л.А., Дедикова Т.Г., Митрофанова С.П, Косулина Т.П., Ненько Н.Н.- Средство для одновременной активации прорастания семян пшеницы и повышения устойчивости к водному стрессу № 2146447-Москва. – 2000 (патент). ; Б.И. № 6 (2001).