

Н. О. Салдабол, Ю. Ю. Попелис, В. А. Славинская

**5-МЕТИЛ-2-ФУРИЛГЛИОКСАЛЬ,
ЕГО 4-НИТРОЗАМЕЩЕННОЕ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ.
НИТРОВАНИЕ 2-(5-МЕТИЛ-2-ФУРИЛ)ХИНОКСАЛИНА**

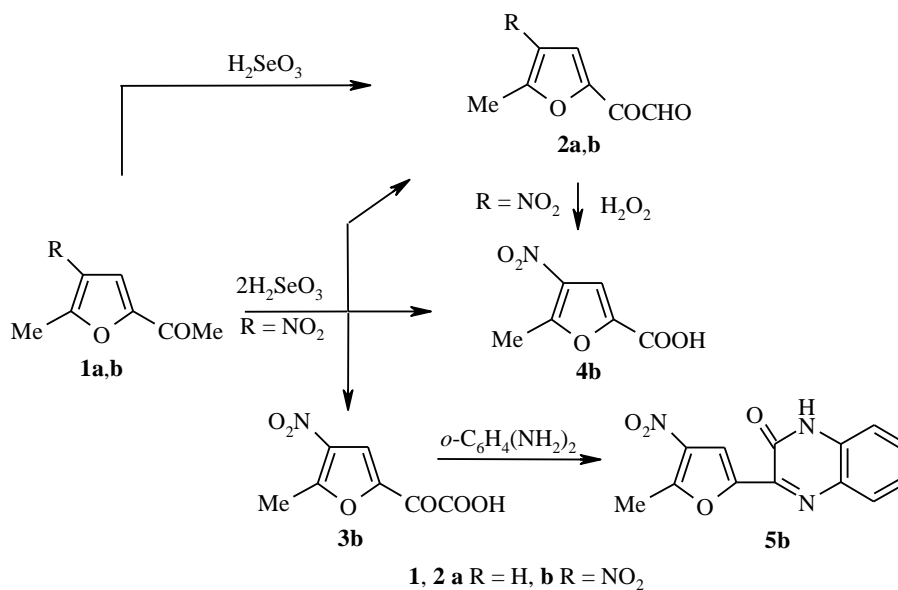
Изучено окисление 2-ацетил-5-метил-4-R-фуранов (R = H, NO₂) сelenистой кислотой. Получены производные по группам C=O соответствующих глиоксалий. Осуществлено нитрование 2-(5-метил-2-фурил)хиноксалина в положение 4'; обнаружено окислительное расщепление β-нитрофурильной группы по связям C₍₄₎-C₍₅₎ и C₍₅₎-O.

Ключевые слова: 2-ацетил-5-метил-4-R-фураны (R = H, NO₂), глиоксали, 2-(5'-метил-2-фурил)хиноксалин, нитрование HNO₃, окисление, H₂SeO₃.

α-Метильные группы кетонов и метильные группы в α-положении к гетероатому гетероциклических соединений способны окисляться диоксидом селена до формильной или карбоксильной группы [1]. Таким способом получены 5-R-2-фурилглиоксали (R = H, NO₂) из соответствующих метилкетонов [2], а в 1-метил-2-(5-метил-2-фурил)бензимидазоле 5-метил-группа окислена в формильную [3].

Целью работы является сравнение реакционной способности метильных групп цикла и кетонной части 2-ацетил-5-метилфурана (**1a**) и его 4-нитрозамещенного **1b** к окислению сelenистой кислотой, а также получение производных по карбонильным группам продуктов окисления.

Окисление кетонов **1a,b** 1 моль H₂SeO₃ протекает селективно по кетонной группе и приводит к образованию, соответственно, к 5-метил-2-фурилглиоксали (**2a**) и его 4-нитрозамещенного **2b**.

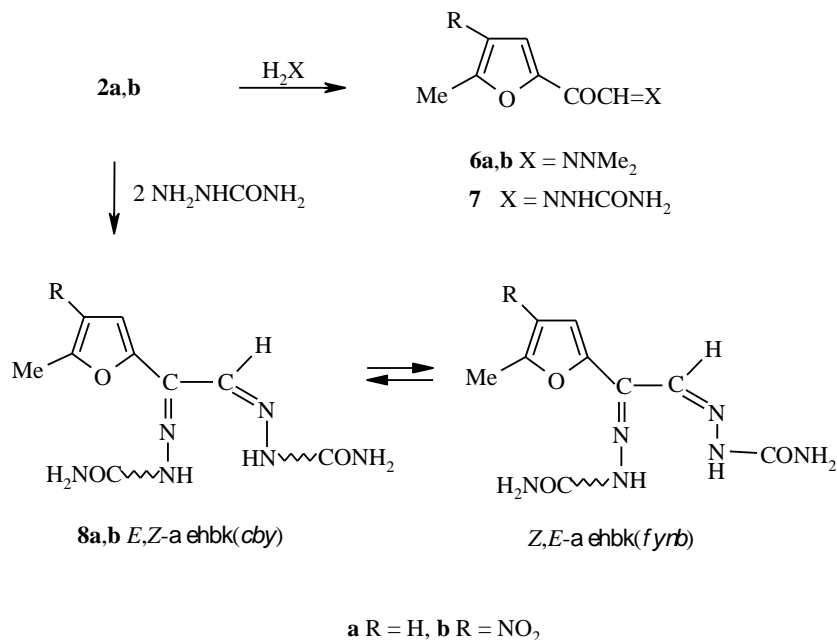


Очищенный перегонкой в вакууме глиоксаль **2a**, согласно спектру ЯМР ^1H , содержал примесь моногидратной формы и легко полимеризовался в стекловидную массу. В отличие от 2-фурилглиоксаля, образующего при кипячении с водой (1:4) с высоким выходом стабильный при хранении кристаллический моногидрат [2], его 5-метилзамещенное **2a** после кипячения с водой (1:2) не выкристаллизовывается в гидратной форме при хранении раствора в течение недели при 3–5 °С.

Нитрокетон **1b** в избранных условиях прореагировал не полностью. Сырое вещество, согласно спектру ЯМР ^1H , содержало 15 мол.% исходного кетона, 80 мол.% гидрата глиоксаля **2b**·H₂O, 3 мол.% 5-метил-4-нитро-2-фурилглиоксильной кислоты (**3b**), следы безводного глиоксаля и 5-метил-4-нитро-2-фуранкарбоновой кислоты (**4b**).

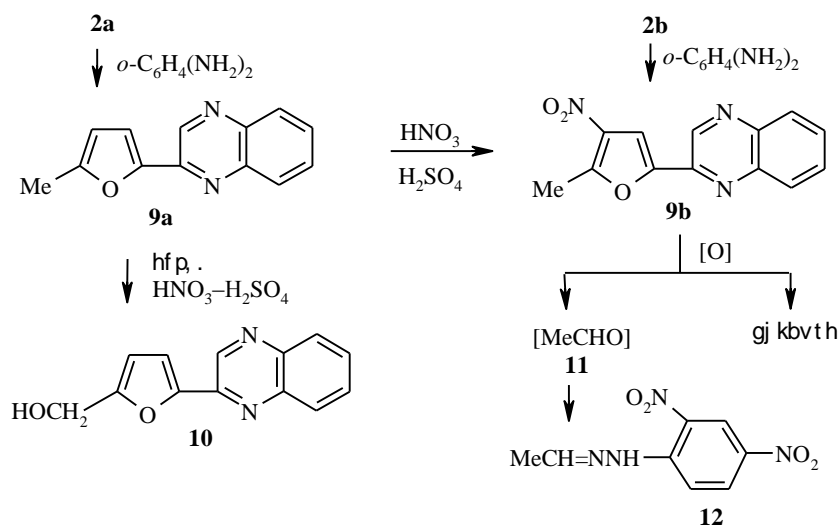
Действие 2 моль H₂SeO₃ на кетон **2b** в тех же условиях привело к образованию смеси соединений, состоящей (по данным спектра ЯМР ^1H) из 50 мол.% глиоксильной кислоты **3b**, 15 мол.% глиоксаля **2b**, 15 мол.% карбоновой кислоты **4b**, загрязненных другими продуктами реакции с трехзамещенным фурановым циклом. Смесь подробно не исследована. Присутствие нитроглиоксильной кислоты **3b** доказано обработкой смеси *o*-фенилендиаминном, дальнейшим кипячением полученного осадка с этанолом для вымывания 5-метил-4-нитро-2-фурилзамещенных хиноксалина и бензимидазола и перекристаллизацией остатка из ДМФА, который, согласно спектру ЯМР ^1H , является 3-(5-метил-4-нитро-2-фурил)хиноксалон-2 (**5b**). Сигналы протонов хиноксалонной части **5** находятся в тех же областях, что и 3-(5-нитро-2-фурил)хиноксалона-2 [4].

Фуранкарбоновая кислота **4b** получена окислением глиоксаля **2b** перекисью водорода аналогично 5-нитро-2-фурилглиоксалью [2].



Полученные глиоксали **2a,b** охарактеризованы превращением в альдегидо-N,N-диметилгидразоны **6a,b** и биссемикарбазоны **8a,b**. Глиоксаль **2a** с 1 моль семикарбазида образует альдегидосемикарбазон **7a**, а глиоксаль **2b** – биссемикарбазон **8b**, т. е. наблюдается аналогия с 2-фурилглиоксальем и его 5-нитрозамещенным [2].

По данным спектра ЯМР ^1H , нитробиссемикарбазон **8b** имеет 2 изомера – *E,Z*- и *Z,E*-фурилконфигурации в соотношении 2 : 1. Конфигурация альдегидосемикарбазонной группы установлена по положению сигнала протона группы $\text{CH}=\text{N}$ в соответствии с данными для других семикарбазонов и тиосемикарбазонов [5–7] и оксимов [7], а конфигурация кето-семикарбазонной группы определена по химическому сдвигу протона 3-Н цикла по аналогии с химическими сдвигами того же протона в *E*- и *Z*-изомерах оксимов 2-ацетил- и 2-формил-5-метил-4-нитрофурана [8, 9].



Взаимодействием глиокселей **2a,b** с *o*-фенилендиамином получены 2-(5-метил-2-фурил)хиноксалин (**9a**) и его 4-нитрозамещенное **9b** соответственно. Соединение **9b** образуется также при действии 1.1 моль 70% HNO₃ на денитроаналог **9a** в растворе конц. H₂SO₄. Нитрование прошло не полностью и сопровождалось окислением исходного соединения в 2-(5-оксиметил-2-фурил)хиноксалин (**10**), по-видимому после выливания реакционной смеси на лед, а также образованием полимера из части осадка при отфильтровывании продукта реакции.

Оксиметилпроизводное **10** не удалось отделить от исходного соединения методом препаративной хроматографии. Строение его доказано только спектром ЯМР ^1H . Нитросоединение **9b** выделено из смеси кристаллизацией из этанола и ДМФА (6 : 1). Выход его, рассчитанный по спектру ЯМР ^1H смеси, составил 23% на исходное соединение **9a** или 31% на его прореагировавшую часть.

Успех нитрования обусловлен сильным электрооакцепторным влиянием хиноксалиновой группы, придающей устойчивость фурановому циклу, в то время как при нагревании 2-(5-метил-2-фурил)замещенных имид-

азо[1,2-*a*]пиридина [10] и имидазо[1,2-*a*]пиримидина наблюдалась полная полимеризация. Частичная полимеризация происходила при нитровании нитрила 5-метил-2-фуранкарбоновой кислоты [5].

В последнем случае после отделения нитронитрила и полимера при добавлении к фильтрату 2,4-динитрофенилгидразина выпадает осадок 2,4-динитрофенилгидразона, но не нитрила 5-формил-2-фуранкарбоновой кислоты, как можно было ожидать по аналогии с нитрованием этилового эфира 5-метил-2-фуранкарбоновой кислоты, а ацетальдегида, но это не отражено в статье [5].

После отделения хиноксалина **9b** и полимера при добавлении к фильтрату того же гидразина получен также 2,4-динитрофенилгидразон (**12**), строение которого подтверждено температурой плавления, элементным анализом и данными спектра ЯМР ¹H.

Образование ацетальдегида свидетельствует об окислительном расщеплении 5-метил-4-нитро-2-фурильной группы по связям C₍₄₎-C₍₅₎ и C₍₅₎-O в отличие от связанной с другим, стабильным к окислению, гетероциклом (имидазо[1,2-*a*]пиридин, имидазо[1,2-*a*]пиримидин) 5-нитро-2-фурильной группы, расщепляющейся при окислении азотной кислотой только по связям C₍₅₎-O с образованием гетарилакриловых кислот (HetCOCH=CHCOOH) [10, 11].

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C (растворитель)	Выход, % (метод)
		C	H	N		
2a	C ₇ H ₆ O ₃	<u>60.49</u> 60.87	<u>4.73</u> 4.37	–	–	42
2b •H ₂ O	C ₇ H ₅ NO ₅ •H ₂ O	<u>41.64</u> 41.85	<u>3.28</u> 3.51	<u>7.08</u> 6.96	89–92 (H ₂ O)	79
4b	C ₆ H ₅ NO ₃	<u>42.08</u> 42.11	<u>2.87</u> 2.95	<u>8.09</u> 8.19	160–161 (H ₂ O)	85
5b	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₄	<u>57.18</u> 57.57	<u>3.60</u> 3.34	<u>15.23</u> 15.50	> 300 (DMF)	95
6a	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>59.72</u> 59.98	<u>6.59</u> 6.71	<u>15.71</u> 15.55	90–91 (H ₂ O)	63
6b	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₄	<u>47.88</u> 48.00	<u>4.83</u> 4.92	<u>18.57</u> 18.66	146–148 (EtOH)	70
7a	C ₈ H ₉ N ₃ O ₃	<u>49.03</u> 49.21	<u>4.53</u> 4.65	<u>21.77</u> 21.53	208–209 (EtOH)	90
8a	C ₉ H ₁₂ N ₆ O ₃	<u>42.63</u> 42.86	<u>4.68</u> 4.80	<u>33.09</u> 33.32	227–228 (EtOH)	95
8b	C ₉ H ₁₁ N ₇ O ₅	<u>36.21</u> 36.33	<u>3.67</u> 3.76	<u>32.97</u> 33.36	> 300 (DMF–H ₂ O)	95
9a	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	<u>74.43</u> 74.25	<u>4.75</u> 4.81	<u>13.21</u> 13.32	80–81 (EtOH)	81
9b	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₃	<u>61.03</u> 61.18	<u>3.47</u> 3.53	<u>16.23</u> 16.48	203–204 (EtOH–DMF)	95 (A) 31 (B)*

* На прореагировавшее **9a**.

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., J (Гц)*			
	3-Н	4-Н	5-CH ₃	Другие протоны
2a	7.76	6.50	2.42	9.48 (1H, с, CHO)
2a •H ₂ O	7.50	6.36	2.42	5.45 (1H, с, CH); 5.6 (2H, уш. с, 2OH)
2b	8.10	–	2.77	9.40 (1H, с, CHO)
2b •H ₂ O	7.90	–	2.75	5.42 (1H, с, CH); 5.6 (2H, уш. с, 2OH)
3b	8.06	–	2.76	–
4b	7.66	–	2.75	12.11 (1H, уш. с, COOH)
5b	8.15	–	2.90	7.4–7.8 (3H, м, 5-Н–7-Н); 7.95 (1H, д. д. д, $J = 8.4$, 1.1, 0.4, 8-Н); 12.05 (1H, уш. с, NH)
6a **	7.46	6.32	2.36	3.18 (6H, с, NMe ₂); 6.93 (1H, с, CH=N)
6b	7.87	–	2.75	3.71 (6H, с, NMe ₂), 6.95 (1H, с, CH=N)
7a	7.65	6.40	2.40	6.65 (2H, уш. с, NH ₂); 7.68 (1H, с, CH=N); 10.94 (1H, уш. с, NH)
8a	7.24	6.31	2.30	6.30 (2H, уш. с, NH ₂); 6.72 (2H, уш. с, NH ₂); 7.60 (1H, с, CH=N); 9.83 (1H, с, NH); 10.72 (1H, с, NH)
<i>E,Z</i> - 8b	7.42	–	2.73	6.24 (2H, уш. с, NH ₂); 6.50 (2H, уш. с, NH ₂); 7.66 (1H, с, CH=N); 10.02 (1H, с, NH); 10.51 (1H, с, NH)
<i>Z,E</i> - 8b	7.55	–	2.73	6.50 (2H, уш. с, NH ₂); 6.90 (2H, уш. с, NH ₂); 8.01 (1H, с, CH=N); 10.62 (1H, с, NH); 11.21 (1H, с, NH)
9a	7.53	6.46	2.50	7.84 (2H, м, 6-Н, 7-Н); 8.05 (2H, м, 5-Н, 8-Н); 9.43 (1H, с, 3-Н)
9b	8.18	–	2.85	7.85 (2H, м, 6-Н, 7-Н); 8.05 (2H, м, 5-Н, 8-Н); 9.49 (1H, с, 3-Н)
10	7.75	6.62	–	4.58 (2H, д, CH ₂ OH); 4.8 (1H, т, $J = 4.8$, CH ₂ OH); 7.8 (2H, м, 6-Н, 7-Н); 7.95–8.1 (2H, м, 5-Н, 8-Н); 9.38 (1H, с, 3-Н)

* Для соединений **2–9a** $J(3,4\text{-CH}_3) = 3.3\text{--}3.5$, $J(3,5\text{-CH}_3) = 0.4$, $J(4,5\text{-CH}_3) = 0.9$ Гц;
для соединений **2–9b** $J(3,5\text{-CH}_3) = 0.4$ Гц.

** В ацетоне-d₆.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах бензол–этилацетат, 3 : 1, и бензол–диоксан–уксусная кислота, 25 : 4 : 1, а также с помощью спектров ЯМР ^1H . Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker WH-90/DS (90 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС, ИК спектры – на приборе Perkin–Elmer 580В в вазелиновом масле. Температуры плавления определяли на приборе Voetius.

Характеристики соединений приведены в табл. 1, 2.

5-Метил-2-фурилглиоксаль (2a). К раствору 64.5 г (0.5 моль) H₂SeO₃ в 300 мл диоксана и 20 мл воды, приготовленному при 45–50 °С, добавляют 62 г (0.5 моль) кетона **1a** и смесь кипятят 4 ч при перемешивании, оставляют стоять на ночь, отфильтровывают селен, от фильтрата отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме с елочным дефлегматором высотой 20 см, отбирают фракцию, кипящую при 100–103 °С (20 гПа). Выход 29 г.

5-Метил-4-нитро-2-фурилглиоксаль (2b). Растворяют 5.16 г (40 ммоль) H_2SeO_3 в смеси 3 мл воды и 20 мл AsOH при 50°C , добавляют 6.76 г (40 ммоль) кетона **1b**, кипятят при перемешивании 4 ч, оставляют на ночь, отфильтровывают селен, фильтрат упаривают в вакууме, получают 6.6 г оранжевого масла. Его греют с 20 мл воды и после выдерживания при $2-3^\circ\text{C}$ в течение 2 сут отфильтровывают желтые кристаллы, сушат над P_2O_5 . Получают 5.86 г смеси 80% моногидрата глиоксаля, 15% кетона **1b**, 3% глиоксиловой кислоты **3b**, следов негидратированного глиоксаля и карбоновой кислоты **4b**.

К фильтрату после отделения осадка добавляют 1 г *o*-фенилендиамин, греют 10 мин, через 1 сут отфильтровывают 0.92 г 2-(5-метил-4-нитро-2-фурил)хиноксалина **9b**, что в пересчете составляет 0.72 г глиоксаля **2b**· H_2O . Общий выход моногидрата глиоксаля 6.36 г.

После двух кристаллизаций сырого глиоксаля из воды (1 : 10) получают чистое вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1360 и 1542 (NO_2), 1692 ($\text{C}=\text{O}$), 3000–3400 (OH).

5-Метил-4-нитро-2-фуранкарбоновая кислота (4b). К раствору 0.5 г (2.5 ммоль) глиоксаля **2b** в смеси 15 мл воды и 3 мл AsOH добавляют 3 раза по 2 мл 26% H_2O_2 , выдерживая каждый раз по 1 ч при комнатной температуре. Соединение извлекают эфиром. Выход 0.36 г. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1340 и 1555 (NO_2), 1705 (COOH).

3-(5-Метил-4-нитро-2-фурил)хиноксалин-2 (5b). Окисляют 3.38 г (20 ммоль) кетона **1b** в смеси 20 мл AsOH и 3 мл воды при кипячении в течение 5 ч и выделяют продукты реакции как описано выше, анализируют с помощью ТСХ и спектра ЯМР ^1H . К техническому веществу, содержащему 50–60 мол.% 5-метил-4-нитро-2-фурилглиоксиловой кислоты **3b**, добавляют 2.16 г (20 ммоль) *o*-фенилендиамина и 30 мл воды, нагревают несколько минут, осадок отфильтровывают, кипятят с 100 мл этанола, нерастворившуюся часть (1.3 г) соединения **5b** перекристаллизовывают из ДМФА.

N,N-Диметилгидразон 5-метил-2-фурилглиоксаля (6a). Смешивают 0.56 г (4 ммоль) глиоксаля **2a** в 4 мл воды с 0.30 г (4.4 ммоль) *N,N*-диметилгидразина, выдерживают 3 ч при комнатной температуре, упаривают, получают 0.45 г гидразона.

N,N-Диметилгидразон 5-метил-4-нитро-2-фурилглиоксаля (6b) получают аналогично из 0.4 г (2 ммоль) **2b**, выпавший осадок отфильтровывают. Выход 0.32 г.

Семикарбазон 7a и биссемикарбазоны 8a,b получают обычными способами.

2-(5-Метил-2-нитро-2-фурил)хиноксалин (9a). Кипятят несколько минут смесь 1.38 г (10 ммоль) свежеперегнанного глиоксаля **2a**, 1.08 г (10 ммоль) *o*-фенилендиамина, 10 мл воды и 5 мл этанола. Маслообразное вначале соединение закристаллизовывается, его отфильтровывают и промывают разбавленным этанолом. Выход 1.71 г.

2-(5-Метил-4-нитро-2-фурил)хиноксалин (9b). А. Нагревают несколько минут 1 г (5 ммоль) глиоксаля **2b**· H_2O , 0.54 г (5 ммоль) *o*-фенилендиамина, 5 мл этанола и 5 мл воды, осадок отфильтровывают, получают 1.08 г желтых кристаллов, сублимирующихся выше 150°C .

Б. При интенсивном перемешивании при температуре -18 – -15°C в 50 мл конц. H_2SO_4 вносят по частям 2.1 г (10 ммоль) соединения **9a**, затем при этой же температуре в течение 50 мин приливают смесь 0.70 мл (11 ммоль) 70% HNO_3 и 2 мл конц. H_2SO_4 , перемешивают при той же температуре 1 ч, выливают при интенсивном перемешивании на 500 г льда с водой, отфильтровывают всплывшее вещество, тщательно промывают водой. Получают 0.72 г смеси, состоящей (по данным спектра ЯМР ^1H) из 15 мол.% **9a**, 80 мол.% **9b** и 5 мол.% **2-(5-оксиметил-2-фурил)хиноксалина (10)**. Часть вещества при фильтровании осмалевает на фильтре и со временем затвердевает.

Из половины фильтрата после нейтрализации гидроксидом натрия и стояния в течение 1 сут осаждается 0.21 г смеси соединений **9a** и **10** (1:1, по данным спектра ЯМР ^1H).

Кристаллизацией первого осадка из смеси этанол–ДМФА (6 : 1) получают чистое нитросоединение **9b**, рассчитанный выход (по данным спектра ЯМР ^1H) 0.60 г.

Ко второй половине фильтрата после отделения сырого хиноксалина **9b** добавляют раствор 0.5 г 2,4-динитрофенилгидразина в конц. H_2SO_4 , отфильтровывают 2,4-динитрофенилгидразон ацетальдегида (**12**), промывают горячим этанолом. Выход 0.08 г, т. пл. $144-146^\circ\text{C}$, что соответствует данным [12]. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д., J (Гц): 2.03 (3H, д, $J = 5$, CH_3); 7.75 (1H, д, $J = 9.7$, 6-H); 8.03 (1H, кв, $J = 5$, $\text{CH}=\text{N}$); 8.31 (1H, д. д. д., $J = 9.7$, 2.6 и 0.4, 5-H); 8.83 (1H, д, $J = 2.6$, 3-H); 11.39 (1H, с, NH). Найдено, %: C 42.58; H 3.72; N 25.23. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: C 42.85; H 3.60; N 24.98.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Rabjohn, *Organic Reactions*, J. Wiley a. Sons, New York–London–Sydney–Toronto, 1976, **24**, 261.
2. Н. О. Салдабол, С. А. Гиллер, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 585 (1963).
3. М. М. Ельчанинов, А. М. Симонов, Б. Я. Симкин, *ХГС*, 1089 (1982).
4. Н. О. Салдабол, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Ю. Попелис, *ЖОрХ*, **15**, 2547 (1979).
5. Н. Салдабол, В. Славинская, Ю. Попелис, И. Мажейка, *ХГС*, 168 (2000).
6. G. J. Karabatsos, F. M. Vane, R. A. Taller, N. Hsi, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3351 (1964).
7. G. A. Howarth, W. Hoyle, B. J. Wakefield, *Talanta*, **16**, 967 (1969).
8. Н. О. Салдабол, В. А. Славинская, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Ю. Попелис, И. Б. Мажейка, *ХГС*, 1619 (1999).
9. Н. О. Салдабол, В. А. Славинская, Ю. Ю. Попелис, И. Б. Мажейка, *Latv. ķīm. žurn.*, No. 3, 73 (2000).
10. Н. О. Салдабол, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Ю. Попелис, Р. А. Гавар, Л. Х. Баумане, И. С. Биргеле, *ЖОрХ*, **15**, 2534 (1979).
11. Н. О. Салдабол, Ю. Ю. Попелис, Э. Э. Лиепиньш, *ХГС*, 1566 (1978).
12. *Словарь органических соединений*, под ред. И. Хейльброн, Г. М. Бэнбери, Изд-во иностр. лит., Москва, 1949, **1**, 4.

*Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006
e-mail: dzsile@osi.lv*

Поступило в редакцию 28.11.2000