

Министерство образования и науки Российской Федерации  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биорганической химии

**«Синтез и реакции (гет)арилметилен-3*H*-фуран-2-онов с  
нуклеофильными реагентами»**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Стуловой Евгении Георгиевны

Научный руководитель  
д. х. н., профессор

А. Ю. Егорова

Зав. кафедрой  
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2017

## Введение

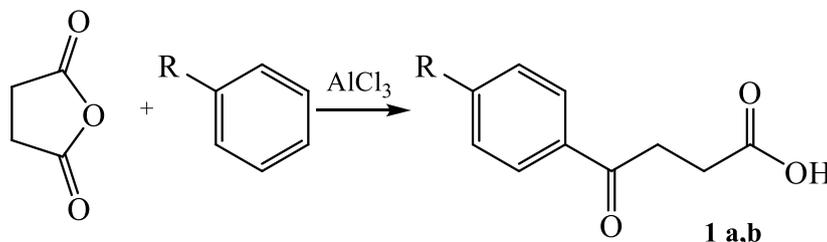
**Актуальность работы.** Объектами нашего исследования являются арилметиленовые производные 3*H*-фуран-2-онов как многофункциональный и перспективный класс гетероциклических соединений. Введение в положение С-3 гетероцикла различных ароматических и гетероциклических заместителей значительно расширяет диапазон синтетических возможностей данных соединений, делает их привлекательными для изучения многих вопросов теоретической и прикладной органической химии.

Введение в структуру изучаемых соединений хроменонового фрагмента позволяет значительно расширить область применения конечных продуктов реакции.

**Цель работы.** Цель работы заключается в разработке методики синтеза 3-((5-арил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-онов, изучении реакций с моно- и бинуклеофильными реагентами.

## Основное содержание работы

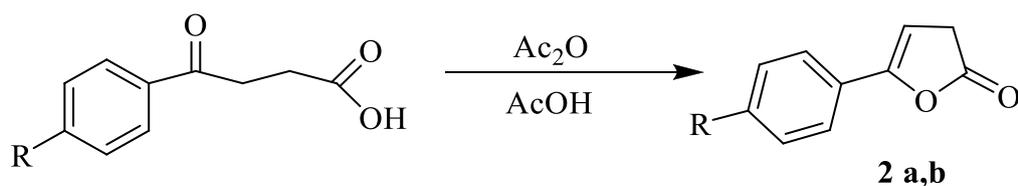
В качестве исходных соединений для синтеза 5-Ar-3*H*-фуран-2-онов использовались 4-(фенил)- и 4-(толил)-4-оксобутановые кислоты, полученные ацилированием ароматических колец толуола и бензола янтарным ангидридом в присутствии хлорида алюминия.



1 a) R = Ph, b) R = *n*-Tol

Кислота получена с выходом до 60%. Основные физико-химические характеристики соответствуют литературным данным [33].

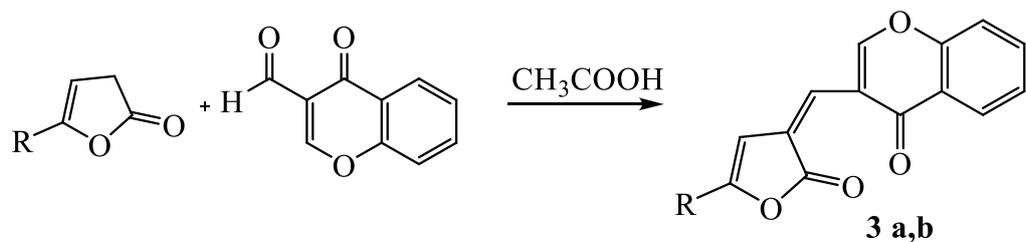
3*H*-фуран-2-оны являются внутренними сложными эфирами 4-оксоалкановых кислот. Циклизация кислоты осуществлялась при кипячении в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида и приводила к образованию 5*R*-3*H*-фуран-2-онов:



2 a) R = Ph, b) R = *n*-Tol

Известно [34,35], что классический способ получения арилметиленовых производных 3*H*-фуран-2-онов основан на взаимодействии 4-оксокислот с ароматическими альдегидами в уксусном ангидриде, в качестве катализатора используют ацетат натрия. Однако использование 3-формилхромена в реакции с 4-оксоалкановыми кислотами в классических, вышеописанных условиях, не привело к ожидаемым результатам. Также не удалось получить положительные результаты при замене растворителя (этанол, бензол), а также при взаимодействии 5*R*-3*H*-фуран-2-онов с 3-формилхромоном в растворе этанола в присутствии триэтиламина.

Продукты реакции – 3-((5-арил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)метил)4*H*-хромен-4-оны **3a,b** были получены при взаимодействии эквимольных количеств 5*R*-3*H*-фуран-2-онов с 3-формилхромоном в растворе ледяной уксусной кислоты, без использования катализатора.



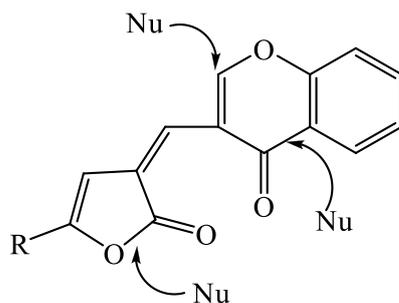
3 а) R = Ph, б) R = *n*-Tol

Спектр ЯМР<sup>1</sup>H 3-((2-оксо-5R-фуран-3-илиден)метил)4*H*-хромен-4-онов содержит синглет протона фуранонового кольца при 5.99 – 6.12 м.д., синглет протона хромонового фрагмента при 8.66 – 8.78 м.д., синглет винильного протона экзоциклической связи при 8.22 – 8.34 м.д., серию сигналов ароматических протонов при 7.14 – 8.18 м.д.

В спектрах ЯМР<sup>13</sup>C соединений 3а,б отмечены: серия сигналов sp<sup>2</sup>-гибридных атомов углерода при 97.9-161.6 м.д., атомы углерода двух карбонильных групп наблюдается при 171.3 – 175.7 м.д.

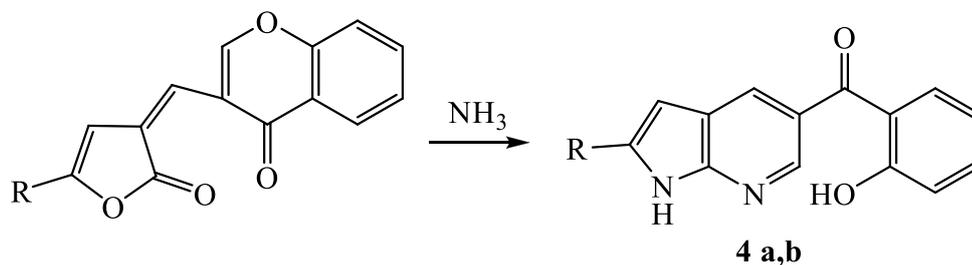
Учитывая наличие нескольких электрофильных центров в 3-формилхромоне, можно ожидать нескольких направлений взаимодействия. Однако строение 3-((2-оксо-5R-фуран-3-илиден)метил)4*H*-хромен-4-онов позволяет предположить первоначальную енолизацию фуранонового цикла в уксусной кислоте и последующее формирование новой C=C связи за счет вовлечения в реакцию альдегидной группы субстрата.

Данные соединения являются перспективными полифункциональными соединениями, имеющими несколько неэквивалентных реакционных центров, что делает их привлекательными субстратами для реакций с нуклеофильными реагентами. При этом маршруты данных превращений зависят от выбранного нуклеофильного реагента, а также от условий осуществления реакций [36-39].



В качестве нуклеофильных реагентов использовались аммиак, бензиламин, гидразин и гуанидин.

Взаимодействие 3-хроменилметилен-3*H*-фуран-2-ононов с аммиаком проводилось в спиртовом растворе, в качестве катализатора использовался поташ. Аммиак взят в трехкратном избытке. В результате реакции выделены (2-гидроксифенил)-2*R*-1*H*-пирроло-[2,3-*b*]пиридин-5-ил)метаноны **4a,b** с выходами до 75 %.



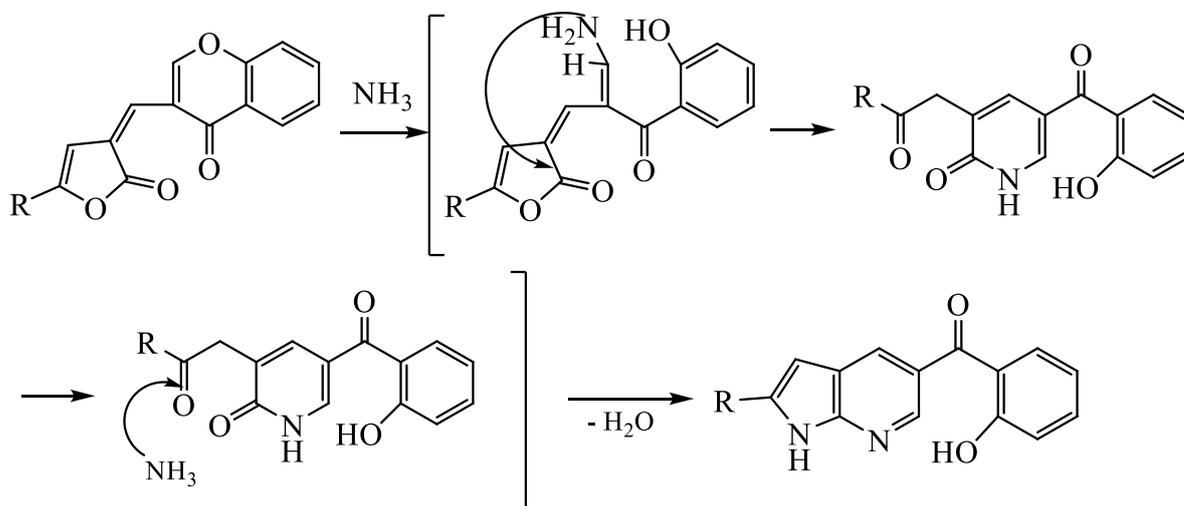
4 a) R = Ph, b) R = *p*-Tol

Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (2-гидроксифенил)-2*R*-1*H*-пирроло-[2,3-*b*]пиридин-5-ил)метанонов **4 a,b** содержит синглет NH-группы пиррольного кольца при 5.78 – 5.85 м.д., синглет протона пиррольного кольца при 7.05 – 7.12 м.д., два синглета протонов пиридинового цикла при 8.24 – 8.30 м.д. и 8.68 – 8.75 м.д., уширенный синглет протона OH-группы при 8.44 – 8.51 м.д., серию сигналов ароматических протонов при 7.14-8.10 м.д.

В спектрах ЯМР<sup>13</sup>C соединений **4 a,b** отмечены: серия сигналов sp<sup>2</sup>-гибридных атомов углерода при 102.3-157.6 м.д., атом углерода

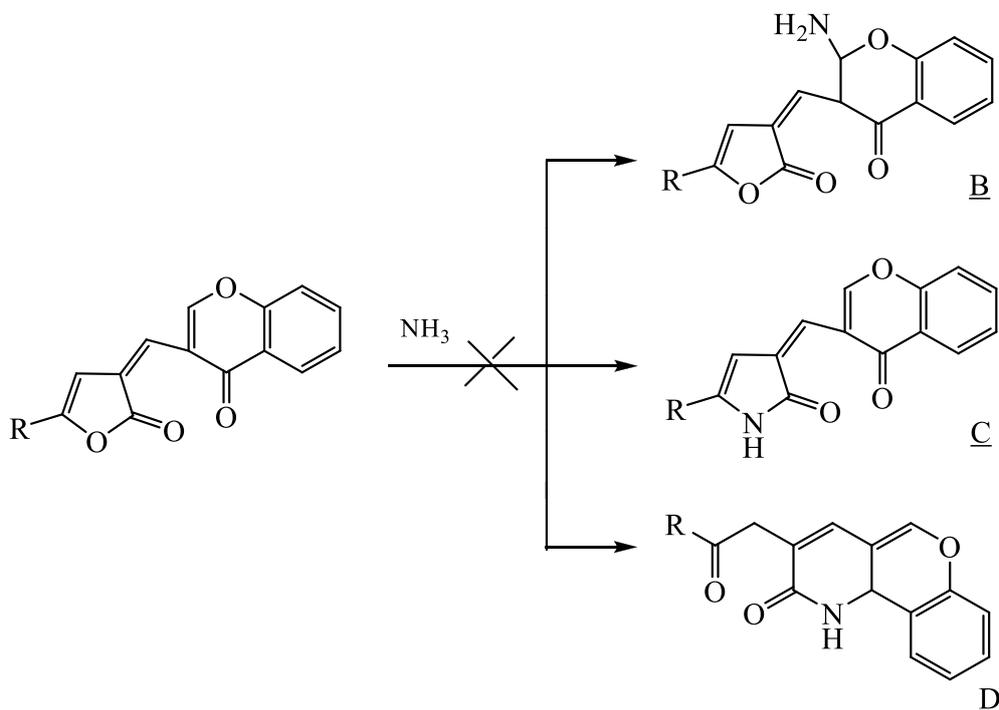
карбокисильной группы наблюдается при 167.4-168.9 м.д., атом углерода карбонильной группы наблюдается при 189.7 – 192.1 м.д.

Вероятно, первоначально происходит атака аммиака по карбонильной группе хроменоного фрагмента, сопровождающаяся раскрытием цикла с образованием енаминового фрагмента, дальнейшая атака аминогруппы по C=O группе фураноного кольца приводит к раскрытию последнего и образованием пиридиного цикла. Атака второй молекулы аммиака по экзоциклической оксогруппе приводит к образованию интермедиата, стабилизация которого происходит за счет дегидратации, с образованием конечного продукта.

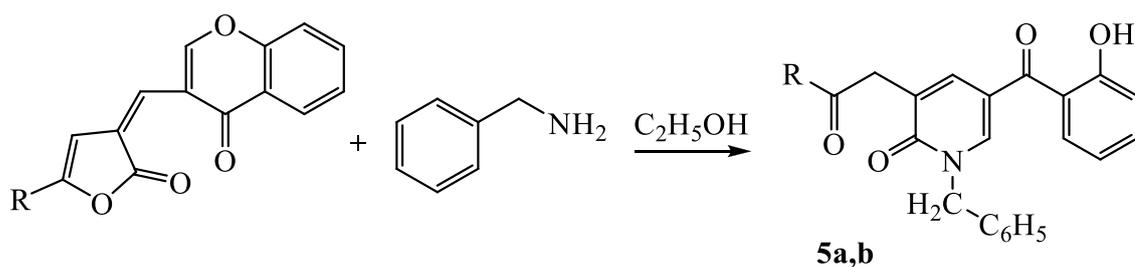


Не исключались и альтернативные пути протекания реакции: образование замещенной пиридин-2-оновой структуры, присоединение по Михаэлю молекулы аммиака (структура В), атака атома азота аммиака по электронодефицитному атому углерода фураноного цикла, которая сопровождается раскрытием кольца и образованием нециклического интермедиата, стабилизация которого происходит за счет дегидратации (структура С), реакция присоединения-отщепления с участием карбонильной группы хроменоного фрагмента с образованием иминохроменоного фрагмента и раскрытием лактонного кольца приводящая к структуре D.

Однако спектральные данные позволили исключить данные направления реакции.



Изучена реакция 3-((5-арил-2-оксофуран-3(2H)-илиден)метил)4H-хромен-4-онов с бензиламином. Высокая реакционная способность по отношению к нуклеофильным реагентам обусловлена наличием в молекуле четырех электрофильных центров.

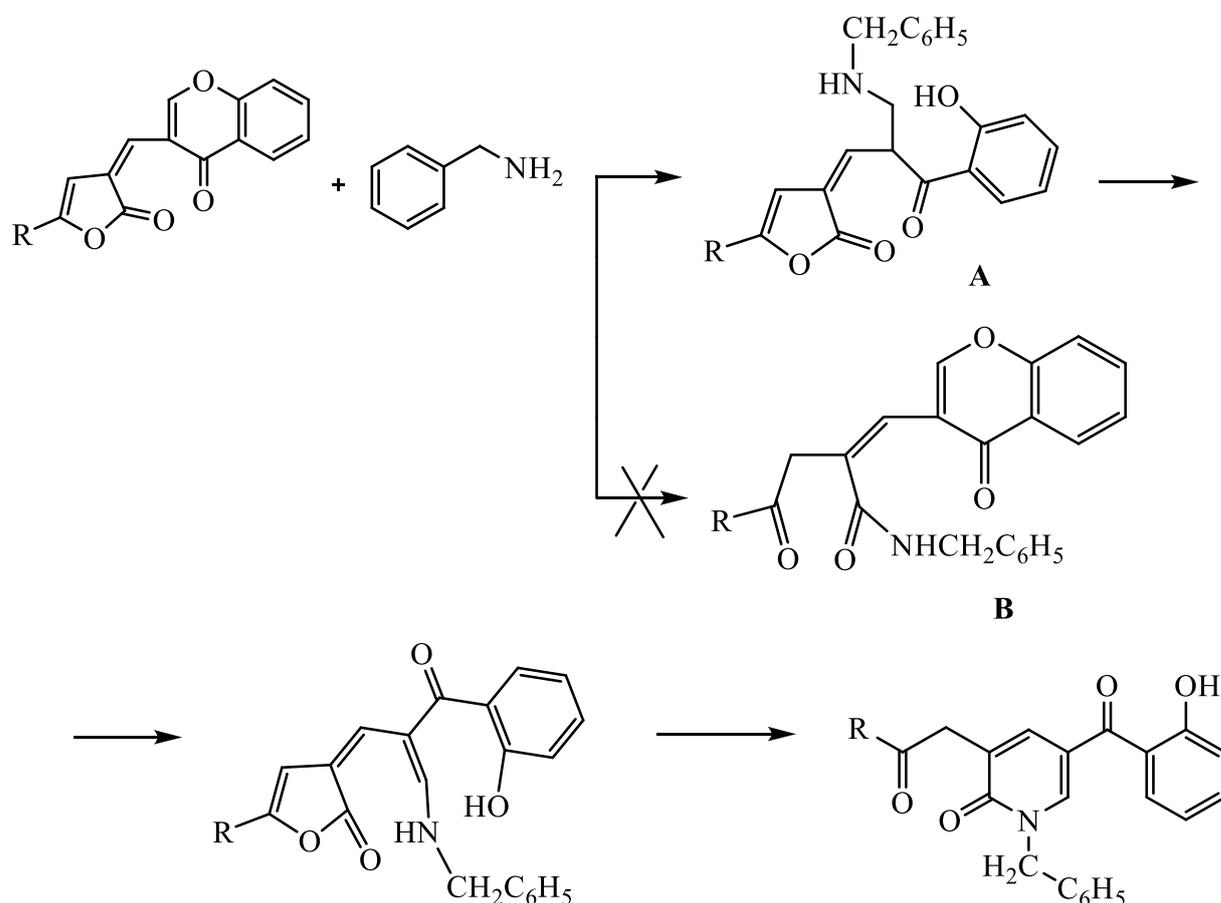


Продукты реакции **5a,b** охарактеризованы с помощью данных ЯМР спектроскопии как 3-(арилкарбонил)-1-бензил-5-(2-гидроксибензол)пиридин-2(1H)-оны.

Спектр ЯМР<sup>1</sup>H 3-(арилкарбонил)-1-бензил-5-(2-гидроксибензол)пиридин-2(1H)-онов содержит синглет CH<sub>2</sub> группы при 3.30-3.31 м.д., синглет CH<sub>2</sub> группы бензильного фрагмента при 5.30-5.31 м.д., синглет OH –

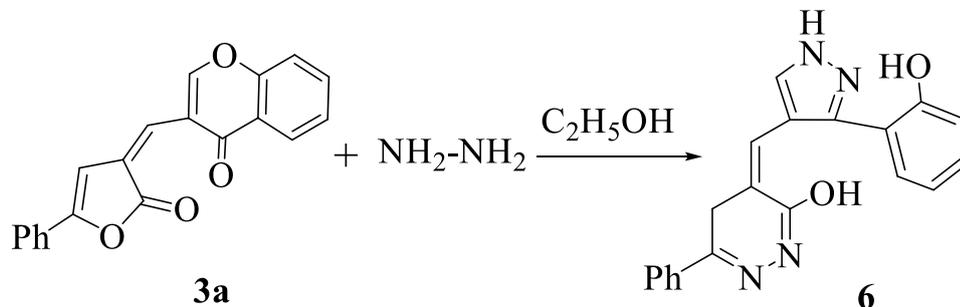
группы при 5.85-5.89 м.д. и синглет протона пиридинового фрагмента при 7.99-8.01 м.д. и серию сигналов ароматических протонов при 7.01-7.95 м.д. Бензиламин атакует один из электрофильных центров хроменового фрагмента с образованием интермедиата А, стабилизация которого осуществляется за счет рециклизации с участием фуранового цикла с образованием пиридиновой системы.

Другой порядок взаимодействия с первоначальным раскрытием фурановой системы, что является также возможным, приводит к синтезу тех же соединений, но представляется менее вероятным. Это связано с образованием на первой стадии менее реакционноспособных амидов 4-оксоалкановых кислот.

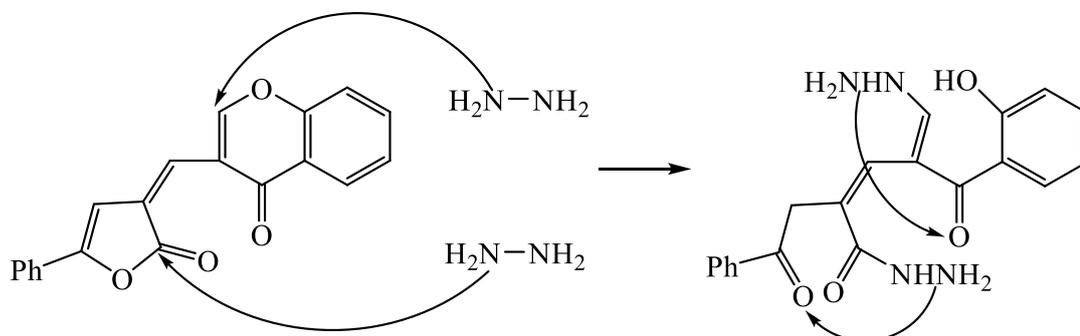


Использование бинуклеофилов представляется еще более интересным направлением, вследствие возможности получения разнообразных полигетероциклов.

Показано, что взаимодействие соединения **3a** с избытком гидразина протекает также с раскрытием O-содержащих гетероциклов с последующей N-гетероциклизацией в 4-((3-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метилен)-6-фенил-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-он **6**.

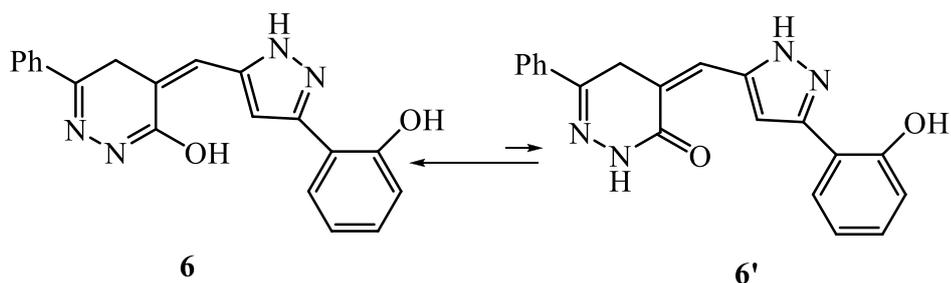


Наличие в спектре ЯМР<sup>1</sup>H в сильном поле синглета CH<sub>2</sub> группы пиридазинонового кольца при 2.40-2.49 м.д., синглета протона при экзоциклической C=C связи при 6.45-6.58 м.д., синглета протона пиразольного кольца при 6.94-7.04 м.д., два уширенных синглета OH групп при 3.15-3.28 м.д. и 4.17-4.42 м.д., синглет NH-группы пиразольного кольца при 9.75-9.92 м.д. полностью подтверждают предложенную структуру. Вероятно, в данном случае происходит одновременное взаимодействие гидразина по связи C<sub>2</sub>-O фуранонового кольца и по связи C<sub>2</sub>-O хроменого фрагмента, сопровождающееся раскрытием двух гетероциклов, стабилизация образующегося интермедиата осуществляется за счет элиминирования двух молекул воды, с образованием конечной структуры **6**.



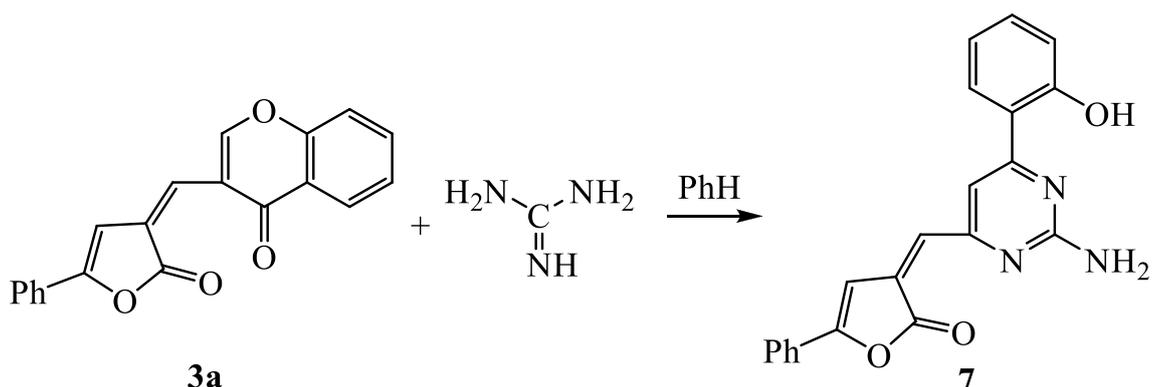
Перемещение протона делает возможным существование соединения **6** в двух таутомерных формах. Существование пиразоилметиленипиридазин-3-олов в таутомерной форме **6'** не подтверждается спектральными

характеристиками. Альтернативные пути реакции в данном случае не реализуются.



Применение гуанидина как нуклеофильного агента позволяет получить пиримидиновые структуры как перспективные в плане изучения биологической активности.

Реакцию проводили в растворе бензола, нуклеофильный агент использовали в виде карбоната.



Продукт реакции **7** охарактеризованы с помощью данных ЯМР спектроскопии как 3-((2-амино-4-(2-гидроксифенил)пиримидин-5-ил)метил)-5-фенилфуран-2(3H)-он.

Наличие в спектре ЯМР<sup>1</sup>H синглета протона пиримидинового кольца при 7.12-7.07 м.д., синглета протона при экзоциклической C=C связи при 6.50-6.58 м.д., синглета протона OH группы при 10.15-9.84 м.д., синглет NH<sub>2</sub>-группы при 8.28-8.33 м.д. полностью подтверждают предложенную структуру.

Вероятно, в данных условиях первоначально раскрывается хроменоновый цикл, атака аминогруппы гуанидина направлена на атом С-2. Наличие большого  $\delta^+$  на атоме С аминоенового фрагмента способствует образованию устойчивой пиримидиновой структуры.

**Заключение.** Разработана методика синтеза и получены 3-((5-арил-2-оксофуран-3(2H)-илиден)метил)4H-хромен-4-оны, содержащие в своем составе два различных по реакционной способности гетероциклических фрагмента.

Установлено, что при использовании сильных нуклеофильных агентов (аммиак и бензиламин), реакция осуществляется с участием как фуранонового, так и хроменонового фрагментов. Продуктами реакции являются (2-гидроксифенил)-2R-1H-пирроло-[2,3-b]-пиридин-5-ил)метаноны и 3-(арилкарбонил)-1-бензил-5-(2-гидроксibenзол)пиридин-2(1H)-оны.

Показано, что при взаимодействии с гидразином в реакции задействованы оба гетероциклических фрагмента. На основании данных ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии сделано заключение о существовании продукта реакции в одной из возможных таутомерных форм – 4-((3-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метилен)-6-фенил-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-он.

Большая реакционная способность хроменонового фрагмента была выявлена при проведении реакции с гуанидином, результатом реакции является устойчивая пиримидиновая структура – 3-((2-амино-4-(2-гидроксифенил)пиримидин-5-ил)метилен)-5-фенилфуран-2(3H)-он.

Структура конечных продуктов доказана с привлечением данных элементного анализа и ЯМР спектроскопии.

На основании данных виртуального скрининга с помощью программы PASS отмечено, что синтезированные вещества являются потенциально биологически активными и представляют большой интерес для дальнейшего изучения с последующим созданием лекарственных средств различной направленности.

### Публикации автора

1. Аниськова Т.В., Стулова Е.Г., Егорова А.Ю. Взаимодействие 5-арилфуран-2(3Н)-онов с 3-формилхромомом // ЖОрХ. 2016. Т. 52. № 8. С. 1222-1223.
2. Аниськова Т.В., Стулова Е.Г., Бабкина Н.В., Егорова А.Ю. Взаимодействие 3-хроменилметилен-3Н-фуран-2-онов с моноклеофильными реагентами// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 10-3. С. 371-373.
3. Аниськова Т.В., Стулова Е.Г., Бабкина Н.В., Егорова А.Ю. Взаимодействие 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран-2-онов с реактивом Лавессона // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 8-4. С. 512-515.
4. Аниськова Т.В., Стулова Е.Г., Веревошкин А.А., Бабкина Н.В., Егорова А.Ю. 5-R-3Н-фуран-2-оны – субстраты в синтезе S- и N-гетероциклических структур //XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии.с.127
5. Аниськова Т.В., Веревошкин А.А., Стулова Е.Г., Егорова А.Ю. 5-3-хроменилметилен-3Н-фуран-2-оны. Синтез и реакции с нуклеофилами // Тезисы докладов кластера конференций по органической химии "ОРГХИМ-2016", с.271
6. Стулова Е.Г., Веревошкин А.А., Аниськова Т.В. Новый подход к синтезу арилметиленовых производных 3Н-фуран-2-онов// Материалы Международного молодежного научного форума

7. Стулова Е.Г., Веревошкин А.А., Аниськова Т.В., Егорова А.Ю. Синтез 5R-фуран-2-тионов и их арилметиленовых производных на основе реакций с реактивом Лавессона// Ст. в сборнике XI Всероссийская интерактивная (с международным участием) конференция молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов. 2016. С.26-27
8. Стулова Е.Г., Аниськова Т.В., Егорова А.Ю. 5R-3-хроменилметилен-3H-фуран-2-оны. Синтез и реакции с бинуклеофилами // Тезисы докладов научной конференции "Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней". Москва. 2017. с. 240
9. Стулова Е.Г., Камнева И.Е., Егорова А.Ю. Синтез и реакции 3-хроменилметил-3H-фуран-2-онов// Материалы VI Международной конференции молодых ученых "Органическая химия сегодня" InterCYS-2014. Санкт-Петербург, 2014. С. 81
10. Стулова Е.Г., Веревошкин А.А., Егорова А.Ю. Синтез 3((5-арил-2-оксофуран-3(2H)-илиден)метил)-4H-хромен-4-онов, реакции с гидразином и бензиламином// Сборник тезисов докладов Международной научной конференции, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне ТЭХГМ-2015, Иркутск, 2015. С. 215-216
11. Стулова Е.Г., Осипов А.К., Егорова А.Ю. 5R-3H-фуран-2-оны в синтезе азотсодержащих гетероциклов// Сборник тезисов докладов IX Всеросс. конф. с междунар. участием молодых ученых по химии «Менделеев-2015», Санкт-Петербург, 2015. С. 315-316