

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, строение 5-арил-3-арилиден-3Н-фуран-2-онов. Реакции с
мононуклеофильными реагентами**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студента II курса 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Института химии

Абдулкадхим Мохсин Олейви Абдулкадхим

Научный руководитель
д. х. н., профессор

А. Ю. Егорова

Зав. кафедрой
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2017

Введение

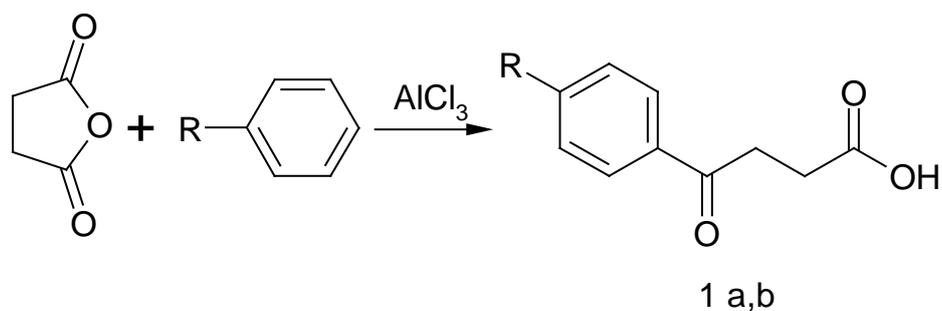
Актуальность работы. Производные 3Н-фуран-2-онов в течении многих лет находятся в центре внимания исследователей, что обусловлено практической полезностью, прежде всего широким спектром биологической активности таких соединений, среди них – витамин С, пеницилловая кислота, протоанемонин, клавацин. Наблюдаемый устойчивый интерес к химии незамещенных 5Н(3Н)-фуран-2-онов нашел отражение в публикации большого количества статей, частично систематизированных в обзорах. При этом наиболее известными и соответственно наиболее изученными являются 5Н-изомеры фуран-2-онов, как наиболее устойчивой формы.

К настоящему времени накоплен большой экспериментальный материал по синтезу и практическому применению арилметиленовых и этилиденовых производных 3Н-фуран-2-онов, в настоящей работе систематизированы и проанализированы опубликованные за последние 20 лет данные по методам получения указанных соединений, которые можно подразделить на несколько групп: на основе 3Н-фуран-2-онов и фуран-2,3-дионов, на основе 4-оксокарбоновых кислот и их производных, а также специфические методы получения.

Целью данной работы является синтез 5-арил-3-арилметилен-3Н-фуран-2-онов и изучение реакции их аминирования под действием бензиламина, а так же разработка условий проведения и изучение взаимодействия 3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов и реактивом Лавессона.

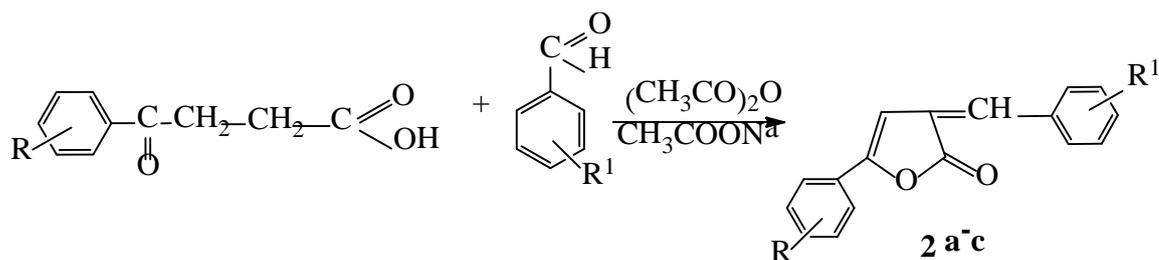
Основное содержание работы

Нами в качестве исходных соединений использовались 4-(фенил)- и 4-(толил)-4-оксобутановые кислоты 1a-b, полученные ацилированием ароматических колец бензола и толуола янтарным ангидридом в присутствии хлорида алюминия.



1a R = H; **b** R = CH₃

Ранее на кафедре органической и биоорганической химии изучена конденсация с альдегидами ароматического ряда в ряду 5-арил-3H-фуран-2-онов. Показано, что реакция протекает легко, в мягких условиях и приводит с хорошим выходом к 3-арилметилен-3H-фуран-2-онам.



2a R = *p*-CH₃, Ar = Cl-2; **2b** R = *p*-CH₃, Ar = NO₂-3, **2c** R = H, Ar = OH-2

Продолжены работы в области химии арилидензамещенных фуранонов и их азотсодержащих гетероаналогов.

С целью изучения строения арилиденовых производных фуранонов, был выращен кристалл одного из представителей этого ряда - 3-(2-хлорбензилиден)-5-(*n*-толил)-3H-фуран-2-она, что позволило на основании данных рентгеноструктурного анализа убедительно и окончательно доказать пространственное строение изучаемых соединений.

С помощью РСА было установлено, что молекулы 3-(2-хлорбензилиден)-5-(*n*-толил)-3H-фуран-2-она, несмотря на очевидное имеющееся сопряжение кратных связей, в кристалле неплоские и существуют в виде двух ротамеров,

что обусловлено близкими контактами атомов водорода ароматического кольца хлорбензилиденового и фуран-2-онового фрагментов. С помощью компьютерного моделирования вращения вокруг простой связи С–С арилметиленового фрагмента было установлено, что данным ротамерам соответствуют минимумы на кривых изменения энергии системы в зависимости от диэдрального угла. Моделирование также выявило, что у плоских структур (при значениях углов 0° и 180°) расстояние между атомами водорода значительно меньше суммы ван дер Ваальсовых радиусов, что обуславливает существенное отталкивание данных фрагментов.

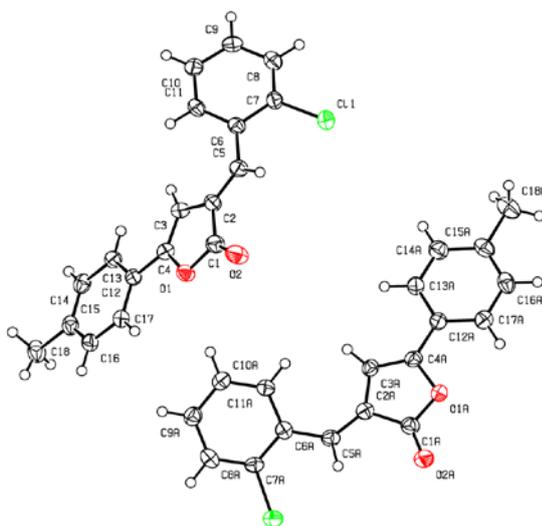


Рисунок 1. Содержимое асимметрической ячейки кристалла 3-(2-хлорбензилиден)-5-(*n*-толил)-3*H*-фуран-2-она;

На уровне теории DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) были оценены величины малого и большого барьеров вращения, которые составили 0,67 ккал/моль и 5,66 ккал/моль соответственно. Указанное напряжение снимается при выведении хлорбензилиденового кольца из плоскости 5-(*n*-толил)-3*H*-фуран-2-онового фрагмента, что несколько уменьшает сопряжение в системе в целом. При этом, согласно расчётам, должны существовать две энергетически эквивалентные формы со значениями диэдральных углов близкими к $\pm 150^\circ$, что полностью подтверждается данными РСА. Дополнительным фактором, стабилизирующим две кристаллографически независимые формы в кристалле,

является нековалентное взаимодействие ароматических колец, объединяющее попарно молекулы ротамеров в бесконечные стопки (рис 2.)

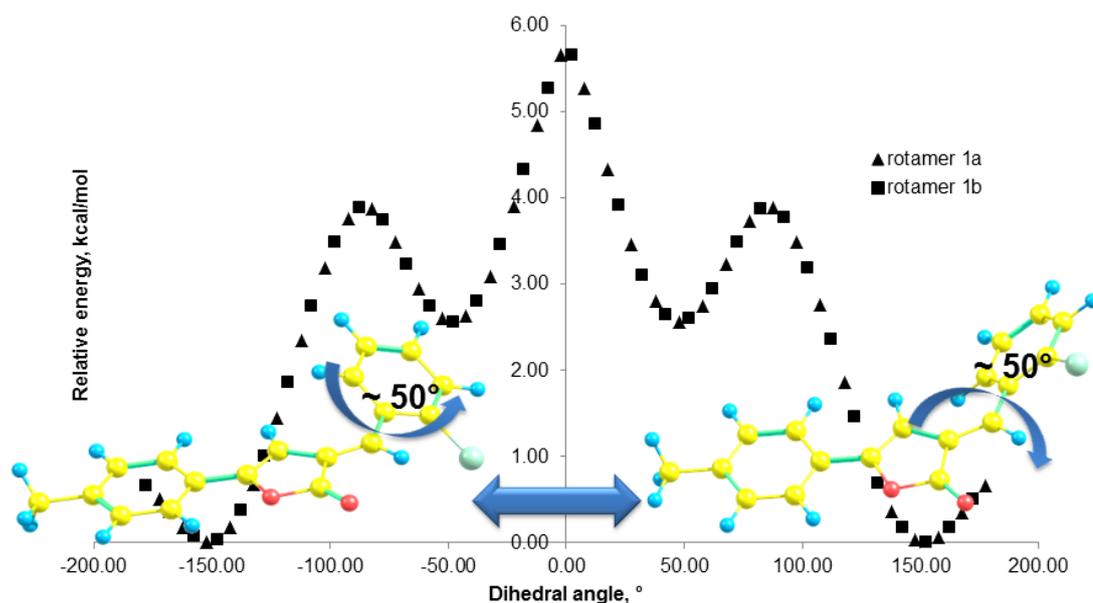


Рисунок 2. Энергетический профиль вращения вокруг простой С–С связи, построенный на основании квантовохимических расчётов.

2.2. СИНТЕЗ N-БЕНЗИЛ-5-R-3-АРИЛИДЕН-3Н-ПИРРОЛ-2-ОНОВ

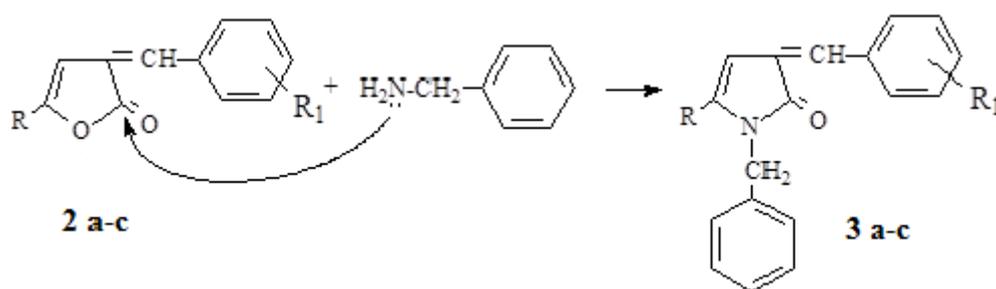
Анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что одним из наиболее удобных методов синтеза N-бензил-5-R-3-арилиден-3Н-пиррол-2-онов является метод, основанный на использовании их O-содержащих гетероаналогов - 5-R-3-арилиден-3Н-фуран-2-онов.

Возможность раскрытия цикла фуранонов под действием аминов и дальнейшая внутримолекулярная циклизация делает их удобными исходными соединениями в реакции азациклизации.

Нами показано, что синтез на основе 5-R-3-арилиден-3Н-фуран-2-онов позволяет выделить N-бензил-5-R-3-арилиден-3Н-пиррол-2-оны с высокими выходами.

С целью поиска путей синтеза N-бензил-5-R-3-арилиден-3H-пиррол-2-онов нами исследовано взаимодействие 5-R-3-арилиден-3H-фуран-2-онов **2a-c** с таким амином, как бензиламин .

Известно, что бензиламин является более сильным нуклеофилом, близким по свойствам к аминам алифатического ряда. В отличие от бензидина и ароматических аминов, реакция арилиденных производных 3H-фуран-2-онов с ним протекает легко, без катализатора в этанольном растворе. Продукты реакции **3a-c** выделены с выходом 90-92 % .



3a R = *p*-CH₃, Ar = Cl-2; **3b** R = *p*-CH₃, Ar = NO₂-3, **3c** R = H, Ar = OH-2

По данным ИК- и ЯМР-спектроскопии целевые продукты охарактеризованы как N-бензил-5-R-3-арилиден-3H-пиррол-2-оны .

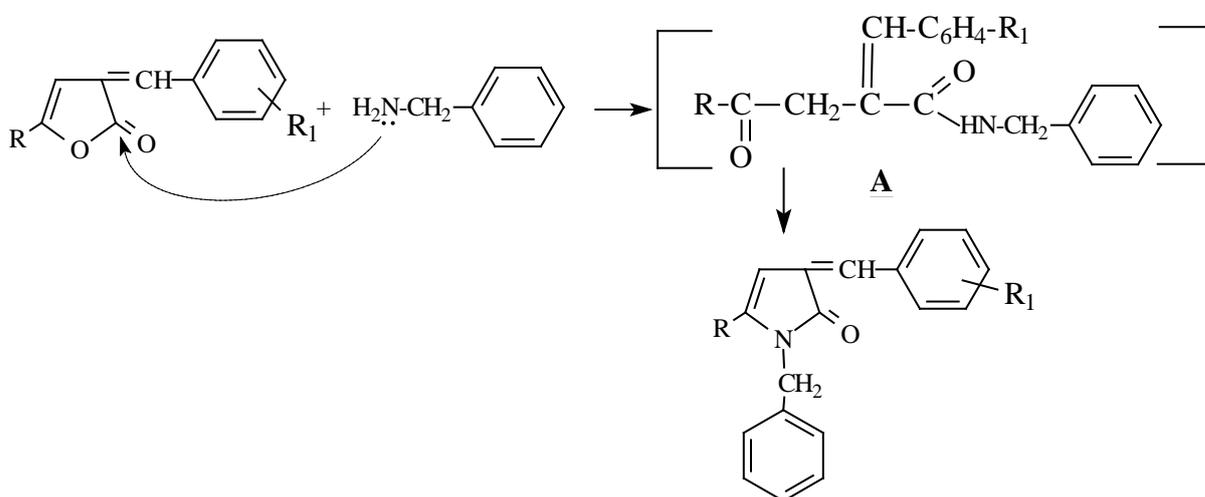
В ИК-спектре соединений **3a-c** присутствует полоса поглощения карбонильной группы лактамов в области 1720-1760 см⁻¹, экзоциклической C=C связи в области 1570-1520 см⁻¹, двойной C=C связи гетероцикла в области 1605-1615 см⁻¹.

В ЯМР¹H-спектрах соединений **3a-c** отмечены сигналы протона при sp²-гибридном углеродном атоме в области 5.95-6.10 м.д. (с, 1H, H⁴), синглет экзоциклического протона при этиленовой связи при 7.02-7.05 м.д. (с, 1H, H_{экзо}). В более сильном поле в области 4.21-4.22 м.д. отмечен сигнал двух протонов метиленовой группы (с, 2H, CH₂). В сильном поле в области 2.25 м.д. отмечен интенсивный пик протонов метильной группы ароматического кольца соединения, и протон гидроксильной группы при 5.05 м.д. (с, 1H, OH)

(соединение **3c**). Серия сигналов ароматического заместителя при атоме азота, ароматических заместителей в положении С-3 и С-5 лактонного кольца проявляется при 7.18-8.10 м.д. (м).

Таким образом, на основании спектральных характеристик можно сделать заключение о структуре продуктов и механизме реакции.

Реакция протекает и в этом случае через образование амидного интермедиата **A**, дальнейшая циклизация которого представляется возможной благодаря высокой нуклеофильности атома азота. Выделить амид **A** в данных условиях реакции не удалось.



Установлено, что введение электронодонорного заместителя в положение С-5 гетерокольца существенно сокращает время реакции и позволяет проводить ее в более мягких условиях. Так, при наличии в соединении **3c** метильного заместителя в пятом положении фуранонового цикла реакция протекает за 5 мин без нагревания (с разогреванием реакционной смеси), в то время как для соединений **3a**, **3b**, содержащего толильный заместитель - за 60 мин. (время реакции сокращается в 12 раз).

Экспериментально наблюдаемое влияние заместителей в 5-м положении подтверждается теоретическими данными, полученными с помощью

квантово-химического расчета стандартных теплот образования ΔH_{298} (кДж/моль) полученных соединений (таблица 2.3.). Расчеты по программе МОРАС, выполненные методом ССП МО ЛКАО в приближении MNDO, параметризацией PM3 подтверждают экспериментальные данные в том, что легче образуются и более устойчивы N-бензил-5-R-3-арилиден-3H-пиррол-2-оны, имеющие в пятом положении гетерокольца алкильные заместители.

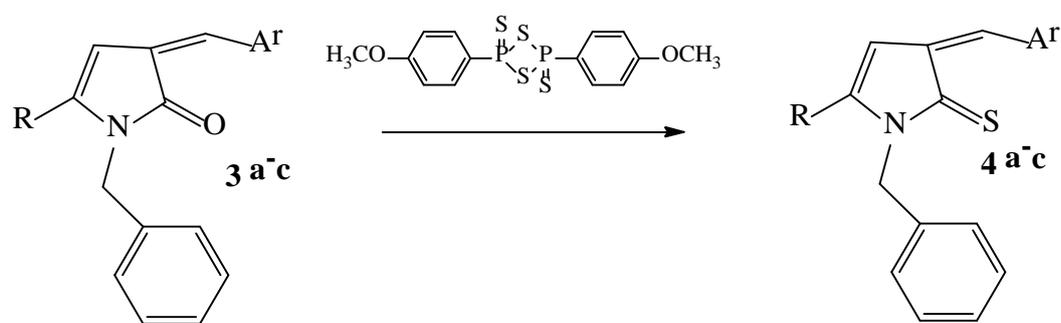
Ранее исследована реакция тионирования 5-алкал-3H-фуран-2-онов пентасульфидом фосфора и реактивом Лавессона.

На строение образующихся в результате реакции тионирования 3H-фуран-2-онов влияет используемый реагент.

При взаимодействии фуранонов с пентасульфидом фосфора авторы получают смесь трех продуктов. Из них преобладающим во всех случаях (по данным ГЖХ) и единственным выделенным из реакционной смеси является 5-R-3H-тиофен-2-он.

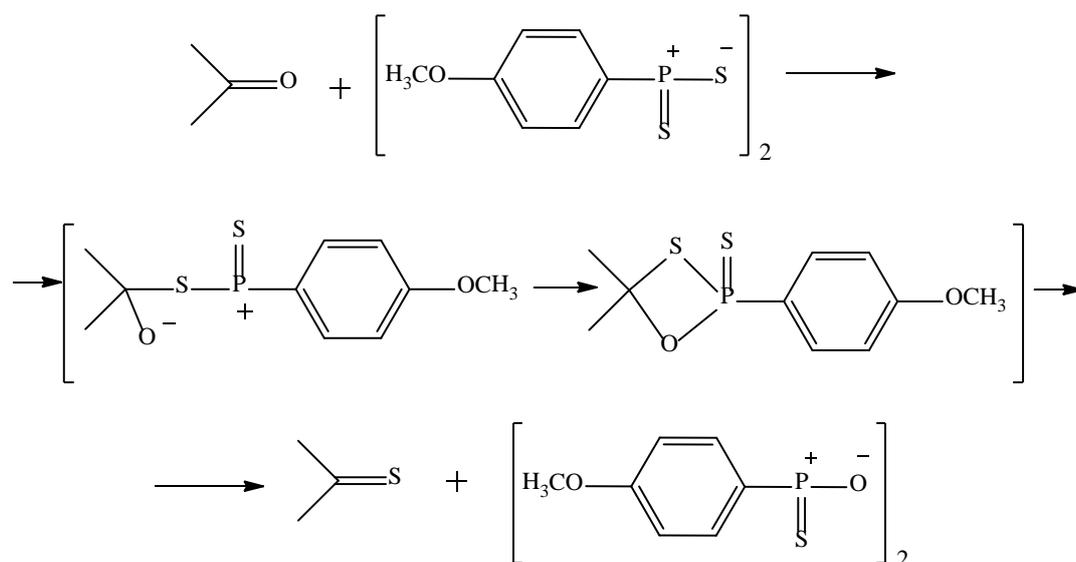
При использовании в качестве тионирующего реагента реактив Лоуссона (РЛ) реакция идет более селективно — происходит лишь замена карбонильной группы на тиокарбонильную с образованием 3H-фурантионов с выходами до 45%. Строение соединений авторы статьи подтверждают данными ИК- и ПМР- спектроскопии.

Наличие оксо-группы в структуре 5-арил-3-арилметилен-3H-пиррол-2-онов позволяет проводить модификацию пирролонового фрагмента на пирролтионовый, что открывает путь к получению нового ряда соединений, свойства которого будут отличаться от свойств исходного ряда. В качестве тионирующего агента был выбран 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид (реагент Лавессона). Реакцию проводили при кипячении исходных веществ в толуоле.



4a R = *p*-CH₃, Ar = Cl-2; **4b** R = *p*-CH₃, Ar = NO₂-3, **4c** R = H, Ar = OH-2

Выбор реагента был predetermined из анализа литературных данных. Использование реагента Лавессона позволяет селективно проводить замещение карбонильной группы на тиокарбонильную с минимизацией выхода побочных продуктов. Вероятная схема реакции тионирования имеет следующий вид.



Предполагается, что атака реагента направлена на карбонильный атом углерода, что первоначально приводит к связыванию атома серы с атомом углерода с последующим образованием четырёхчленного интермедиата. Далее происходит распад интермедиата, одна его часть уходит как преобразованный реагент Лавессона с замещением сульфидных групп на атомы кислорода, а другая представляет собой модифицированную на тиокарбонильную группу исходную молекулу субстрата.

Полученные соединения **4 а-с** представляют собой вещества светлого цвета. По данным ИК и ЯМР ^1H спектроскопии оно было охарактеризовано как 1-бензил-3-(2-Ar)-5-R-1H-пиррол-2(3H)-тионы.

В ИК-спектрах соединения **4 а-с** пропадает полоса поглощения, соответствующая поглощению группы $\text{C}=\text{O}$ «Амид-I» (около $1700\text{-}1750\text{ см}^{-1}$). В то же время на спектральной картине присутствуют полосы, отображающие колебания связи -C-N- ($1330\text{-}1320\text{ см}^{-1}$). В области валентных колебаний присутствуют колебания C-H связей ароматического кольца (3030 см^{-1}). Колебаниям двойной связи $\text{C}=\text{C}$ соответствуют полосы поглощения при $1590\text{-}1600\text{ см}^{-1}$. Полоса поглощения тиолактамной группы $\text{C}=\text{S}$ отмечена при 1120 см^{-1} .

В ЯМР ^1H -спектрах соединений **4 а-с** отмечены сигналы протона при sp^2 -гибридном углеродном атоме в области $5.90\text{-}6.00$ м.д. (с, 1H, H^4), синглет экзоциклического протона при этиленовой связи при $7.00\text{-}7.10$ м.д. (с, 1H, $\text{H}_{\text{экзо}}$). В более сильном поле в области $4.21\text{-}4.22$ м.д. отмечен сигнал двух протонов метиленовой группы (с, 2H, CH_2). В сильном поле в области 2.25 м.д. отмечен интенсивный пик протонов метильной группы ароматического кольца соединения в пятом положении гетероцикла (с, 3H, CH_3), для соединения **4с** отмечен пик метильной группы в области 1.71 м.д. (с, 3H, CH_3) и протон гидроксильной группы при 5.05 м.д. (с, 1H, OH). Серия сигналов ароматического заместителя при атоме азота, ароматических заместителей в положении C-3 и C-5 лактонного кольца проявляется при $7.18\text{-}8.10$ м.д. (м).

Таким образом, на основании данных рентгеноструктурного анализа уточнена и доказана структура 3-арилметилен-3H-фуран-2-онов, последние изучены в реакции с бензиламином, что является удобным методом синтеза их N-гетероаналогов. Использование реактива Лавессона позволяет проводить реакцию тионирования в ряду изучаемых соединений и получать с хорошими выходами 3-арилметилен-3H-пиррол-2-тионы.

Выводы

1. Показано, что наиболее эффективным способом получения 5-арил-3-арилметилен-3H-фуран-2-онов является метод, основанный на использовании реакции конденсации 4-оксоалкановых кислот и ароматических альдегидов.
2. С помощью РСА было установлено, что молекулы 3-(2-хлорбензилиден)-5-(*n*-толил)-3H-фуран-2-она, в кристалле неплоские и существуют в виде двух ротамеров, что обусловлено близкими контактами атомов водорода ароматического кольца хлорбензилиденового и фуран-2-онового фрагментов.
3. Предложен одностадийный способ получения N-бензил-5-R-3-арилиден-3H-пиррол-2-онов, основанный на гетероциклизации их O-гетероаналогов под действием аминирующего агента.
4. Впервые показана возможность применения N-бензил-3-арилиден-3H-пиррол-2-онов в качестве субстрата в реакции тионирования. Отмечено, что использование реактива Лавессона позволяет получать N-бензил-3-арилиден-3H-пиррол-2-тионы с хорошими выходами.
5. Впервые синтезированные соединения охарактеризованы с применением методов ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии, квантово-химических расчетов.