

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

Кафедра органической и биорганической химии

**«Реакции 3*H*-фуран-2-онов с алифатическими O,N и
N,N-бинуклеофилами»**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Кривощевой Елизаветы Андреевны

Научный руководитель

д. х. н., профессор

А. Ю. Егорова

Зав. кафедрой

д. х. н., профессор

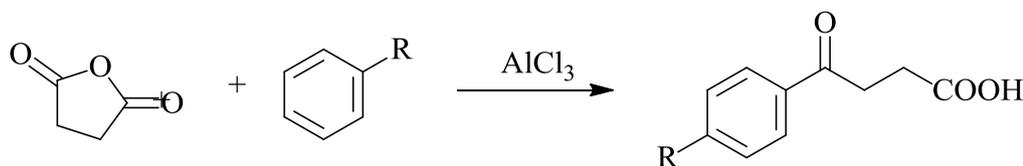
О.В. Федотова

Саратов 2018

Цель работы. Цель работы заключается в разработке способа получения бициклических соединений, содержащих пиррольный фрагмент и сочлененный фрагмент с различными по размеру циклами, с использованием герметичных сосудов (реактор) и изучение их строения на основе реакции 3*H*-фуран-2-онов с O,N- и N,N-бинуклеофилами.

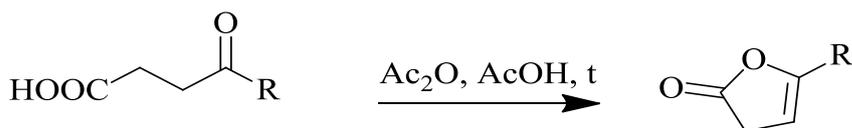
Основное содержание работы

В качестве исходных соединений использовались 4-фенил- и 4-(*n*-толил)-4-оксобутановые кислоты, полученные ацилированием по Фриделю-Крафтсу толуола и бензола янтарным ангидридом в присутствии безводного хлорида алюминия:



R = H, Me

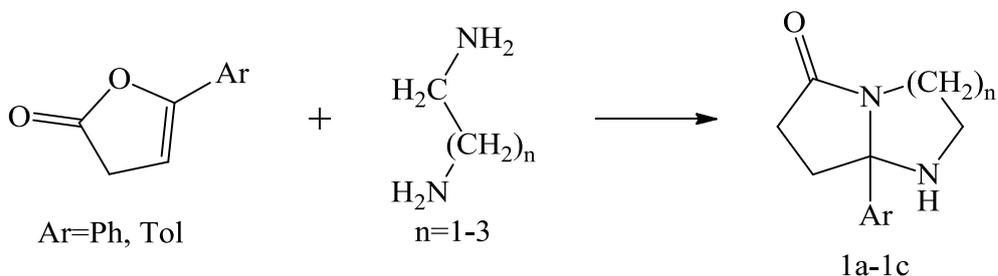
Внутримолекулярной циклодегидратацией 4-оксоалкановых кислот с нагреванием в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты с хорошим выходом (70–80%) получен ряд 5-замещённых-3*H*-фуран-2-онов.



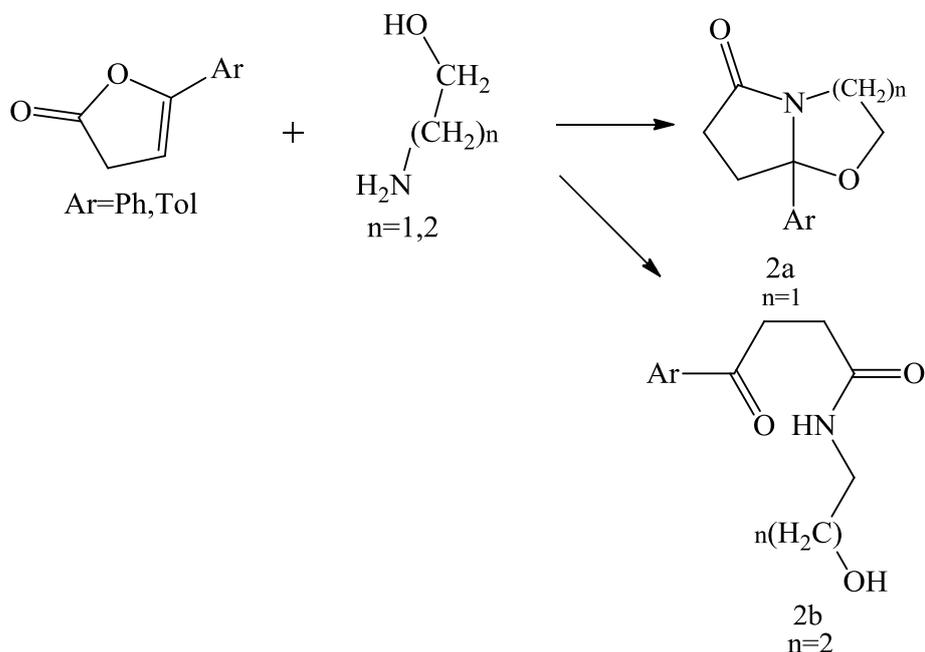
R = Ph, Tol

3*H*-фуран-2-оны способны легко взаимодействовать с бинуклеофилами алифатического ряда. Нами было проведено сравнение двух способов проведения этого взаимодействия – классический способ (нагревание в колбе при атмосферном давлении) и в реакторе в герметичном сосуде при повышенном давлении. Последний способ является достаточно новым, и данных о протекании процессов в подобных условиях в литературе крайне мало. Помимо увеличения эффективности процесса за счёт значительного

сокращения времени реакции (согласно закону Аррениуса), можно ожидать реализации альтернативных направлений взаимодействия, недостижимых в обычных условиях классического нагрева при атмосферном давлении и температуре кипения растворителя.



При взаимодействии 3*H*-фуран-2-онов с N,N-бинуклеофилами, такими как 1,2-этилендиамин, 1,3-диаминопропан, 1,4 – диаминобутан, были получены 7а-фенилтетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-5-он, 8а-фенилгексагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]пиримидин-6-он, 9а-октагидро-7*H*-пирроло[1,2-*a*][1,3]дiazепин-7-он.



Также проведены взаимодействия 3*H*-фуран-2-онов с этаноламином и 3-амино-1-пропанолом с образованием 7а-толилтетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5-она и N-(3-гидроксипропил)-4-оксо-4-фенилбутанамида.

Следует отметить, что в результате двух описанных выше способов проведения реакции получаются одни и те же продукты, которые имеют одни и те же физико-химические характеристики. Поэтому важным отличием этих двух способов мы считаем время проведения реакции. Для реактора лучшим и самым простым растворителем являлся бензол. Для нагревания при атмосферном давлении растворитель менялся в зависимости от размера бензольного кольца. Чем больше кольцо, тем более высококипящий растворитель был необходим. Параметры двух режимов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Соединение		Нагрев при атмосферном давлении					Нагрев в реакторе Monowave 50				
Ar	n	Сред а	T, °C	p, ба р	t, ми н	Выхо д, %	Среда	T, °C	p, ба р	t, ми н	Выход , %
Ph 1a-c	1	Бензо л	80	1	180 - 300	86	Бензо л	160	15-20	3-5	90
	2	Толу ол	111	1	180 - 300	65	Бензо л	180	15-20	3-5	68
	3	o-Ксил ол	144	1	180 - 300	71	Бензо л	200	15-20	3-5	75
p- Tol 1a-c	1	Бензо л	80	1	180 - 300	81	Бензо л	160	15-20	3-5	85
	2	Толу ол	111	1	180 - 300	78	Бензо л	180	15-20	3-5	81

	3	<i>o</i> -Ксил ол	144	1	180 - 300	69	Бензо л	200	15- 20	3-5	74
<i>p</i> -Tol 2a	1	Бензо л	80	1	180 - 300	75	Бензо л	160	15- 20	3-5	80
Ph 2b	2	Толу ол	80	1	120 - 150	77	Бензо л	120	15- 20	2-3	83

Доказательство строения было сделано на основе данных ИК и ЯМР ^1H , ^{13}C , и HSQC спектроскопии.

Так, в ИК спектрах 1a-c наблюдаются характеристичные полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям вторичной аминогруппы при 3263 - 3433 cm^{-1} . Полосы лактамного карбонила для соединений 1a-c наблюдаются при 1667 - 1690 cm^{-1} , у соединения 2 при 1713 cm^{-1} .

ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии соединений 1b-1c и 2a подтверждают образование конечных бициклических продуктов.

Спектр ЯМР ^1H соединения 1b содержит синглет NH группы при 1.8 м.д., серию сигналов CH_2 группы в сильном поле при 1.34-4.27 м.д. Спектр ЯМР ^{13}C соединения 1b содержит сигнал C=O группы при 207.41 м.д. и сигнал четвертичного атома углерода при 78.95 м.д.

Спектр ЯМР ^1H соединения 1c содержит синглет NH группы при 2.32 м.д. и серию сигналов CH_2 группы в сильном поле при 1.20-4.13 м.д. Спектр ЯМР ^{13}C соединения 1c содержит сигнал C=O группы при 174.14 м.д. и сигнал четвертичного атома углерода при 83.42 м.д.

Спектр ЯМР ^1H соединения 2a серию сигналов CH_2 группы в сильном поле при 2.23-4.14 м.д. Спектр ЯМР ^{13}C соединения 1c содержит сигнал C=O группы при 207.7 м.д. и сигнал четвертичного атома углерода при 102.1 м.д.

Использование двумерной корреляционной спектроскопии HSQC ^1H - ^{13}C ЯМР позволило детально отнести сигналы всех протонов в молекуле.

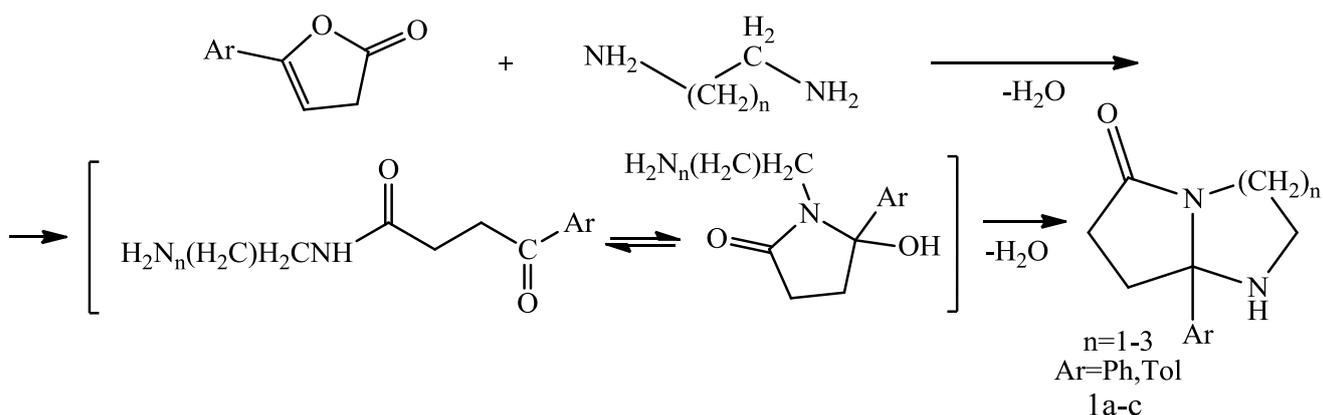
Спектр HSQC ^1H - ^{13}C ЯМР соединения 1b в области сильных полей содержит кросс-пики алифатических протонов метиленовых звеньев. В наиболее слабом поле проявляются сигналы протонов метиленового звена в положении 4, непосредственно связанные с атомом азота пирролинонового фрагмента (кросс-пики при 4.18-4.22/37.0 м.д. соответствуют сигналам протона C(4) H_A и 2.85-2.90/37.0 м.д. – сигналам протона C(4) H_B). Кросс-пики протонов метиленового звена в положении 2 проявляются в спектре в виде сигналов при 2.90-2.62/40.7 м.д. (C(2) H_A) и 2.65/40.7 м.д. (C(2) H_B). По-видимому, причиной столь сильного расщепления сигналов в спектрах ЯМР ^1H – диастереотопия протонов. Наиболее сильнополюсными сигналами являются мультиплеты при 1.43/26.0 м.д. протонов метиленового звена в положении 3, наиболее удалённого от гетероатомов. Протоны метиленовых звеньев в положениях 7 и 8 проявляются в виде кросс-пигов при 2.37/28.8 м.д. и 1.92-2.08/37.6 м.д. соответственно.

В спектре HSQC ^1H - ^{13}C ЯМР соединения 1c наиболее сильнополюсными сигналами являются мультиплеты при 1.18/33.21 м.д. и 1.55/27.53 м.д. протонов метиленового звена в положении 3 и 4 соответственно, наиболее удалённого от гетероатомов. Протоны метиленовых звеньев в положениях 8 и 9 проявляются в виде кросс-пигов при 2.06/35.11 м.д. и 2.30/29.60 м.д. соответственно. В наиболее слабом поле проявляются сигналы протонов метиленового звена в положении 5, непосредственно связанные с атомом азота пирролинонового фрагмента (кросс-пики при 3.03-3.07/41.83 м.д. соответствуют сигналам протона C(5) H_A и 2.67/41.83 м.д. – сигналам протона C(5) H_B). Кросс-пики протонов метиленового звена в положении 2 проявляются в спектре в виде сигналов при 4.11-4.14/39.77 м.д. (C(2) H_A) и 2.58/39.77 м.д. (C(2) H_B).

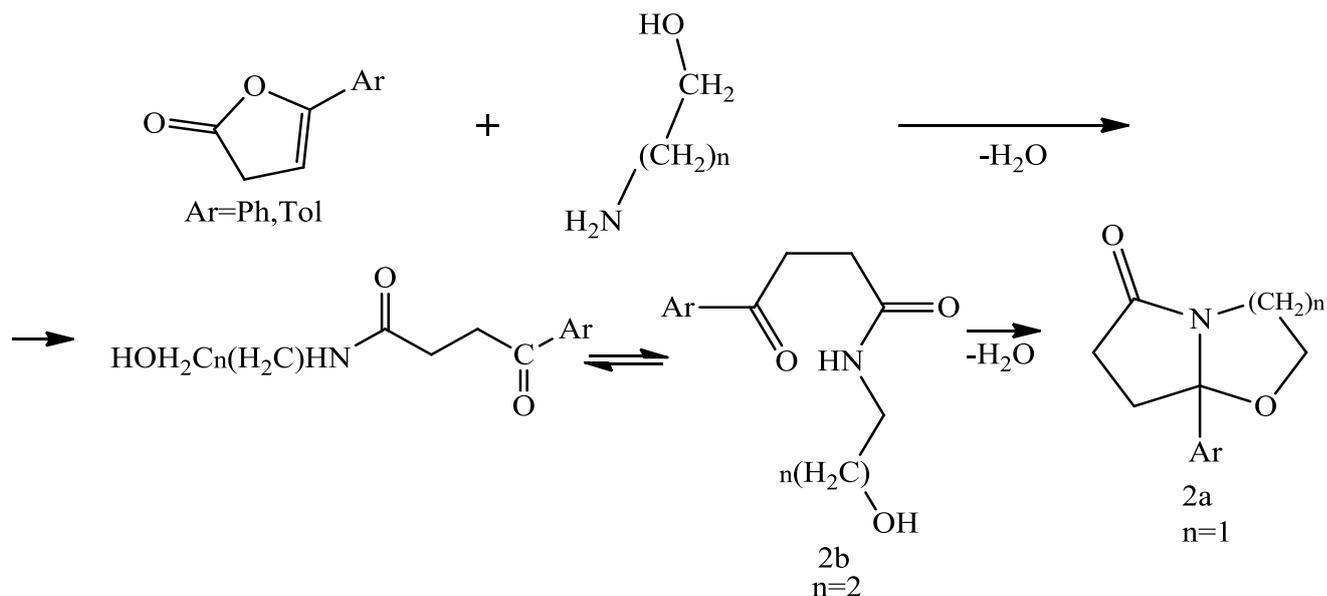
В спектре HSQC ^1H - ^{13}C ЯМР соединения 2a в наиболее слабом поле проявляются сигналы протонов метиленового звена в положении 3, непосредственно связанные с атомом азота пирролинового фрагмента (кросс-пики при 3.95-3.97/41.79 м.д. соответствуют сигналам протона C(3)H_A и 2.99/41.79 м.д. – сигналам протона C(3)H_B). Кросс-пики протонов метиленового звена в положении 2 проявляются в спектре в виде сигналов при 4.01/65.46 м.д. (C(2)H_A) и 3.68-3.70/65.46 м.д. (C(2)H_B). Протоны метиленовых звеньев в положениях 6 и 7 проявляются в виде кросс-пигов при 2.22/33.27 м.д. и 2.77/32.24 м.д. соответственно.

Проведённый конформационный анализ с помощью программы Frog2 методом молекулярной динамики (с последующей минимизацией энергии) для соединений 1b показал, что среди трёх найденных наиболее стабильных конформеров метиленовые звенья располагаются практически одинаково, а различные формы реализуются за счёт вращения бокового ароматического заместителя вокруг простой C-C связи. Данные PCA, полученные для монокристалла соединения 1b, находятся в согласии с расчётными – наименьшее среднеквадратическое отклонение (RMSD) между структурами составляет 0.167 Å.

Предполагаемая схема реакции включает первоначальное раскрытие фуранового кольца с образованием амидов оксокислот, с последующей двойной гетероциклизацией, с образованием 7a-фенилтетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-5-она, 8a-фенилгексагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]пиримидин-6-она, 9a-октагидро-7*H*-пирроло[1,2-*a*][1,3]дiazепин-7-она.



Реакция образования 7а-толилтетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5-она протекает по механизму аналогичному вышеописанному, а при изменении условий проведения реакции (см. табл. 1) удается получить промежуточное соединение - N-(3-гидроксипропил)-4-оксо-4-фенилбутанамид (2b):



С целью доказательства прохождения реакции через амид и выделения интермедиата процесса были изменены условия проведения реакции – снижены температура и время контакта реагентов (см.табл.1).

Соединение 2b содержит иные спектральные характеристики, существенно отличающиеся от предыдущих аддуктов.

Спектр ЯМР ^1H соединения 2b содержит синглет NH группы при 2.49 м.д. и уширенный сигнал OH группы при 4.99 м.д. Спектр ЯМР ^{13}C соединения 2b содержит сигнал C=O группы при 200.30 м.д., сигнал четвертичного атома углерода отсутствует.

Использование двумерной корреляционной спектроскопии HSQC ^1H - ^{13}C ЯМР позволило детально отнести сигналы всех протонов в молекуле.

Спектр HSQC ^1H - ^{13}C ЯМР соединения 2b в области сильных полей содержит кросс-пики алифатических протонов метиленовых звеньев. Наиболее сильнопольными сигналами являются мультиплеты при 1.61/32.25 м.д. протонов метиленового звена в положении 3', наиболее удалённого от гетероатомов. Кросс-пики протонов метиленового звена в положении 4' проявляются в спектре в виде сигналов при 3.45/58.62 м.д.. Протоны метиленовых звеньев в положениях 2 и 3 проявляются в виде кросс-пиков при 2.31/31.67 м.д. и 2.71/37.38 м.д. соответственно. В наиболее слабом поле проявляются сигналы протонов метиленового звена в положении 2', непосредственно связанные с атомом азота пирролинонового фрагмента при 3.10/34.96 м.д.

Заключение. Разработан эффективный способ получения 7a-фенилтетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-5-онов, 8a-фенилгексагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]пиримидин-6-онов, 9a-октагидро-7*H*-пирроло[1,2-*a*][1,3]дiazепин-7-онов, 7a-толилтетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5-онов и N-(3-гидроксипропил)-4-оксо-4-фенилбутанамидов на основе взаимодействия 3*H*-фуран-2-онов с O,N- и N,N-бинуклеофилами алифатических рядов.

Проведено сравнительное изучение условий проведения процесса, установлено, что проведение реакции в реакторе с герметичными сосудами Monowave 50 при повышенном давлении позволяет значительно повысить эффективность взаимодействия, существенно уменьшить время реакции.

Предложен и обоснован механизм изучаемого превращения, показано, что реакция проходит через раскрытие фуранонового цикла и первоначальное образование амидов 4-окоалкановых кислот, строение последних доказано с привлечением спектральных данных.

На основании данных ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC спектроскопии подтверждено строение впервые синтезированных соединений.

Публикации автора

1. Grinev V.S., Krivoshchekova E.A., Yegorova A.Yu. N-nitrosylation of decahydrobenzopyrroloimidazolones // Тез. докл. X Междунар. конф. мол. уч. по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017» II шк.-конф. «Направленный дизайн веществ и материалов с заданными свойствами» Р. 297. (Санкт-Петербург, 4-7 апреля 2017 г.). (Стенд). (mendeleev.spbu.ru).

2. Кривощёкова Е.А., Гринёв В.С., Линькова Е.И., Егорова А.Ю. Нитрозирование декагидробензопирролоимидазолонов // XII Всеросс. (с междунар. учас.) конф. мол. уч. «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». 2-31 октября 2017. Саратов.

<http://www.sgu.ru/conference/moluch-xii> С. 52-53.

3. V. Grinev, E. Linkova, E. Krivoshchekova, A. Yegorova. A new 4-oxo-4-phenylbutanoic acid polymorph // Proceedings of The 1st International Electronic Conference on Crystals. 21-31 May 2018. DOI: 10.3390/IECC_2018-05254.

4. E. Linkova, V. Grinev, E. Krivoshchekova, A. Yegorova. Crystal structure and structural features of 8a-phenylhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6(2H)-one // Proceedings of The 1st International Electronic Conference on Crystals. 21-31 May 2018. DOI: 10.3390/IECC_2018-05256.

5. В.С. Гринёв, Е.А. Кривощёкова, Е.И. Линькова. Синтез и димеризация тетрагидропирролооксазинонов // Тез. докл. II Всероссийской Байкальской школы-конференции по химии. Иркутск. 24-28 сентября 2018 г (В печати,

прошло научное рецензирование).

6. В.С. Гринёв, Н.А. Барабанов, Е.И. Линькова, Е.А. Кривощёкова, А.Ю. Егорова. Трифторацелирование бензопирролоимидазолонов в условиях реактора герметичных сосудов // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии. Владикавказ. 10-14 сентября 2018 (В печати, прошло научное рецензирование).