

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

Кафедра органической и биоорганической химии

Дигидробензофурупентандионы: синтез, строение

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Лушиной Татьяны Александровны

Научный руководитель

профессор, д.х.н., доцент _____
должность, уч. степень, уч. звание подпись, дата

Н.В. Пчелинцева _____
инициалы фамилия

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор _____
должность, уч. степень, уч. звание подпись, дата

О.В. Федотова _____
инициалы, фамилия

Саратов 2018

Введение

Актуальность и цель работы. Пиридины и производные пиридина находят широкое применение, например, в качестве фармацевтических препаратов, пестицидов (гербицидов, акарицидов, противоглистных средств, веществ, отпугивающих птиц), пищевых добавок, растворителей, реактивов, промежуточных соединений, химических веществ для получения полимеров и в текстильной промышленности, поверхностно-активных веществ, ускорителей вулканизации каучука, ионообменных смол, кинофотоматериалов. Замещенные соединения пиридина, являются высоко эффективными ингибиторами рецептора глюкогона.

Бензофуоропиридиновый скелет является важным гетероциклом и широко применяется в фармацевтических исследованиях. Его производные показали активность в качестве ингибитора топоизомеразы, анальгетиков, антибактериальных препаратов, ингибиторов керамины и активность фосфодиэстеразы. Помимо значительной биологической активности эти соединения были идентифицированы как материалы-хозяева для зеленых и синих фосфоресцирующих органических светоизлучающих диодов (PHOLED).

Вследствие этого, представляет интерес осуществление синтеза 2-(2-бензоил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-1-фенилэтанона, установление его строения и анализ литературных данных по превращениям с ацетатом аммония.

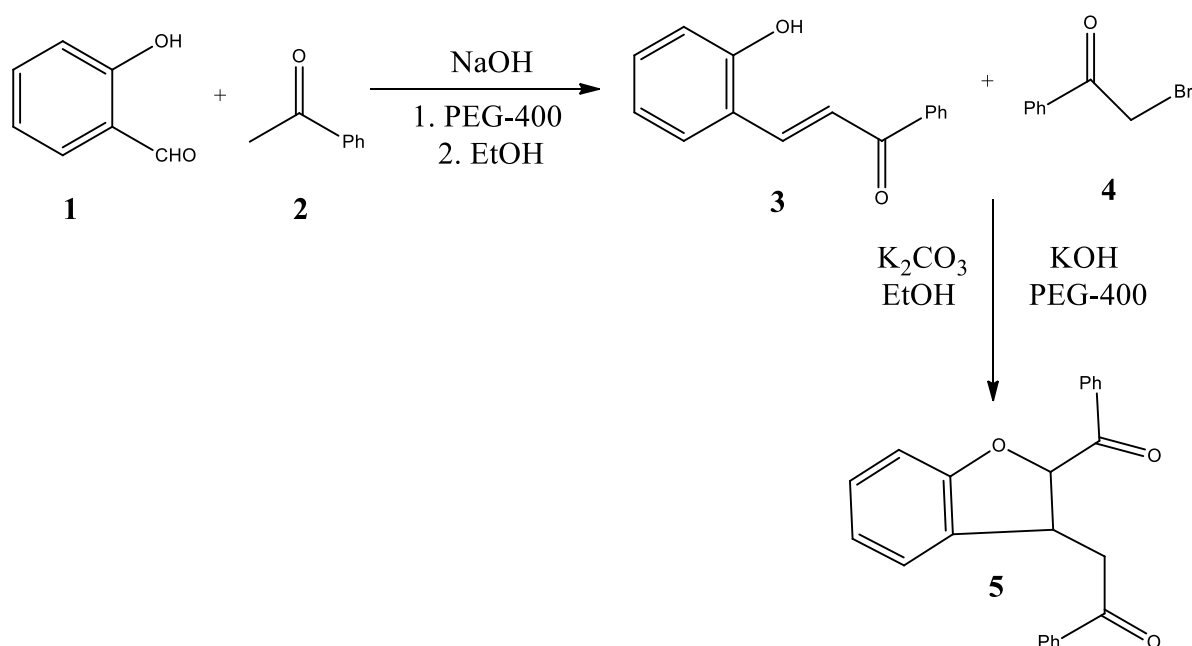
Основываясь на намеченной цели, были поставлены следующие задачи:

- Разработка высокоэффективных методик получения 3-(2-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она;
- Введение 3-(2-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она в реакцию с 2-бром-1-фенилэтанолом;
- Анализ литературных данных по синтезу бензофуоропиридина из 2-(2-бензоил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-1-фенилэтанона.

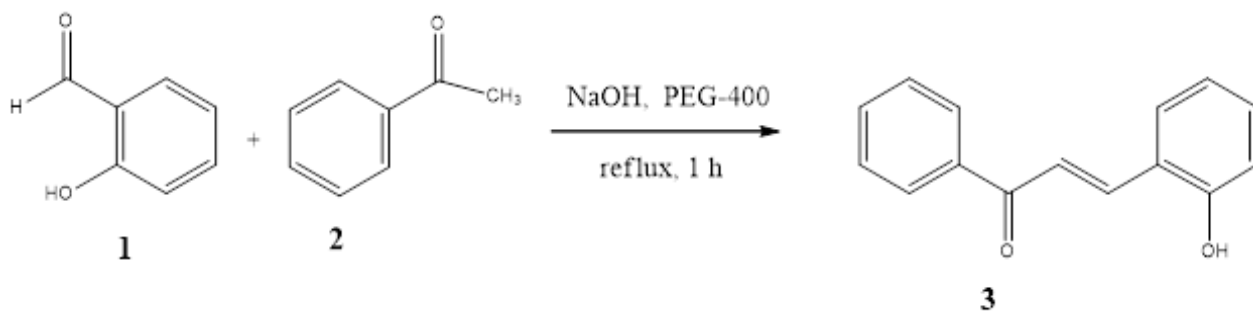
Основное содержание работы

Дигидробензофуранпентандионы: синтез, строение

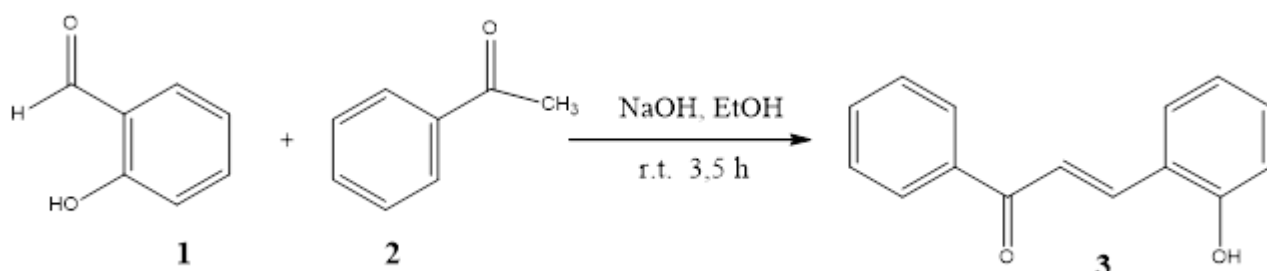
Путь к синтезу продукта **5** разработан нами при использовании ряда химических превращений: реакции конденсации салицилового альдегида **1** с ацетофеноном **2** до 3-(2-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она **3**, последующей реакции O-алкилирования продукта **3** 2-бром-1-фенилэтаном **4**, завершающей внутримолекулярной циклизации продукта алкилирования с образованием 2-(2-бензоил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-1-фенилэтанола **5**, который был получен путем бромирования ацетофенона.



С этой целью реакционную смесь, состоящую из салицилового альдегида **1** и ацетофенона **2** в соотношении 1:1 и раствора щелочи перемешивают в ПЭГе при комнатной температуре в течение часа. В результате с выходом 74% было получено кристаллическое вещество **3** желтого цвета, Т. пл. 144-146°C.



3-(2-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он **3** был также синтезирован по известной методике, где смесь салицилового альдегида **1** и ацетофенона **2** в соотношении 1:1 в спиртовом растворе щелочи перемешивают на ледяной бане в течение 30 минут, далее продолжают перемешивание в течение 2-3 часов при комнатной температуре. В результате с выходом 50% было получено кристаллическое вещество **3** желтого цвета, Т. пл. 144-146°C.



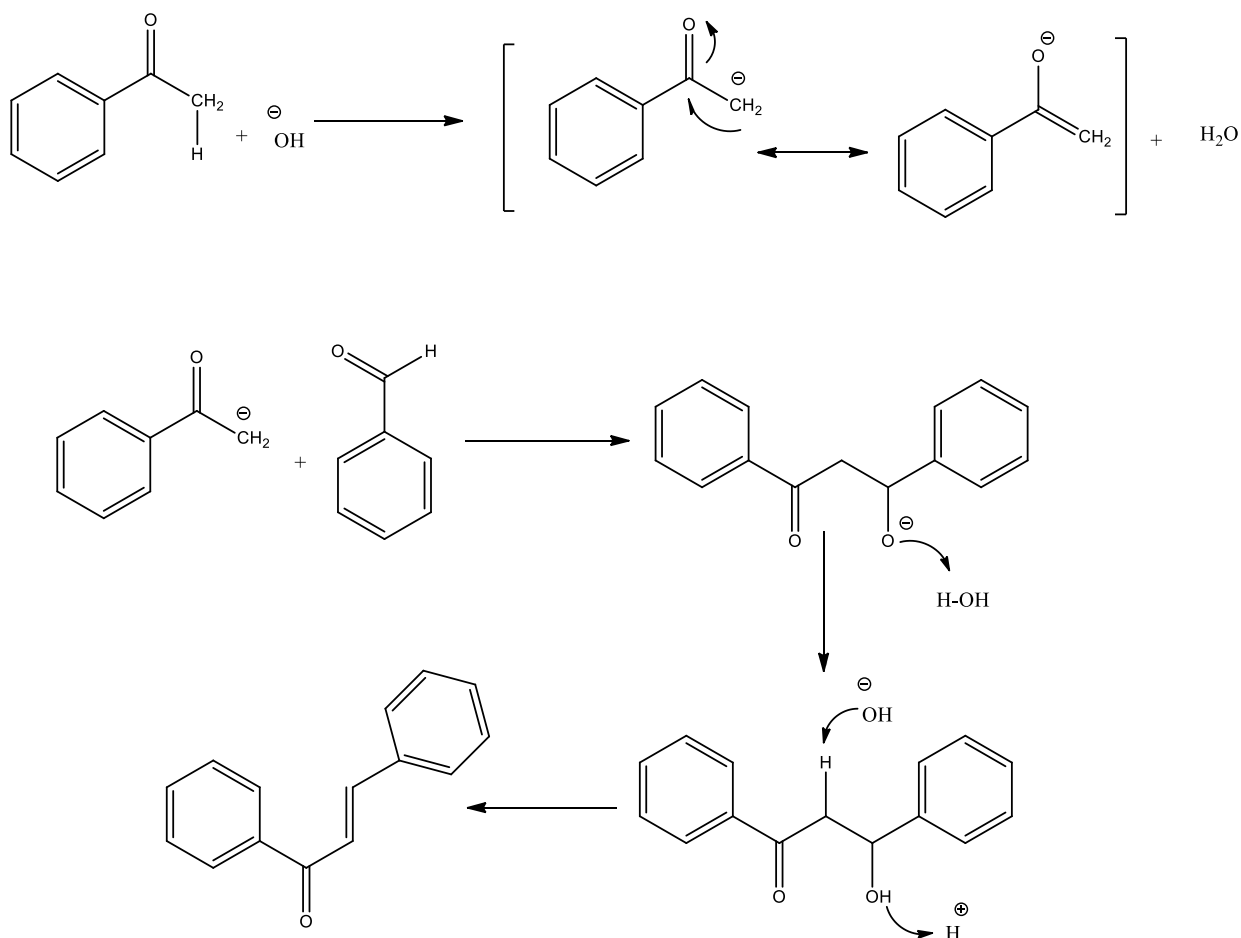
Были также исследованы другие вариативные условия (катализатор, растворитель, температурный и временной режимы) синтеза 3-(2-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она **3**. Так, при нагревании реакционной смеси с гидроксидом бария в этаноле, либо проведение реакции при комнатной температуре или нагревании в этаноле в присутствии гидроксида натрия выделить целевой продукт не представилось возможным.

Таблица 2 - Оптимизация условий реакции для синтеза 3-(2-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она **3**.

№	Основание	Растворитель	Температура, °C	Время (ч)	Выход (%)
1	Ba(OH) ₂ *8H ₂ O	Этанол	70-80	3	-
2	NaOH	Этанол	20-25	6	-
3	NaOH	Этанол	70-80	3	-
4	NaOH	ПЭГ-400	70-80	1	74
5	NaOH	Этанол	20-25	3,5	50

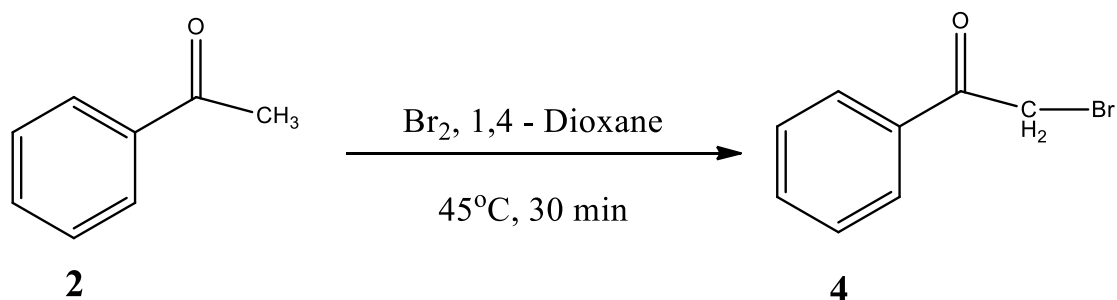
Исходя из полученных данных, взаимодействие салицилового альдегида и ацетофенона под действием щелочи при нагревании в ПЭГе дает наиболее высокий выход продукта **3** и значительно экономит время реакции.

Под действием основания в молекуле ацетофенона отщепляется протон и образуется карбанион. Образовавшийся анион представляет собой сильный нуклеофил, который присоединяется к молекуле бензальдегида. В результате такого взаимодействия возникает новая связь С-С. Эта реакция соединяет углерод ацетофенона с карбонильным углеродом бензальдегида. Последним этапом данной реакции является протонирование и депротонирование аниона с образованием халкона. Вероятная схема синтеза халкона **3** укладывается в рамки представленного ранее механизма образования α,β -непредельных кетонов.

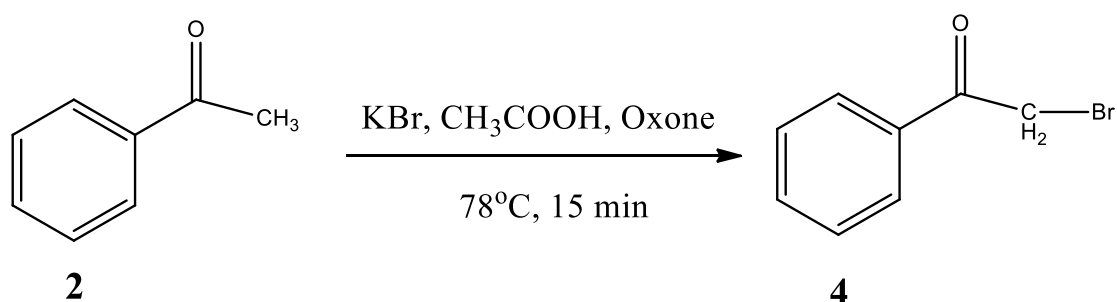


В качестве алкилирующего средства нами был избран 2-бром-1-фенилэтанон **4** и синтезирован в новых условиях с выходом 79 и 88%.

К смеси ацетофенона и диоксана по каплям прибавляют раствор брома. Реакцию проводят при постоянном перемешивании при 45°C в течение 30 минут (контроль по ТСХ). В результате с выходом 79% были получены бесцветные кристаллы 2-бром-1-фенилэтанола **4**, Т. пл. $48-51^\circ\text{C}$.

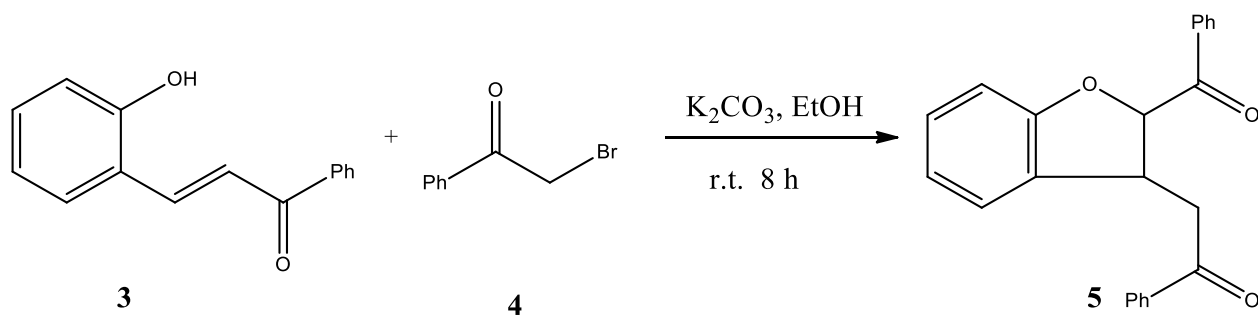


К смеси ацетофенона, бромида калия и ледяной уксусной кислоты добавляют горячий раствор моноперсульфата калия (Оксон). Реакцию ведут при постоянном перемешивании при 78°C в течение 15 минут (контроль по ТСХ). В результате с выходом 88% были получены бесцветные кристаллы 2-бром-1-фенилэтанона **4**, Т. пл. $48\text{-}51^{\circ}\text{C}$.

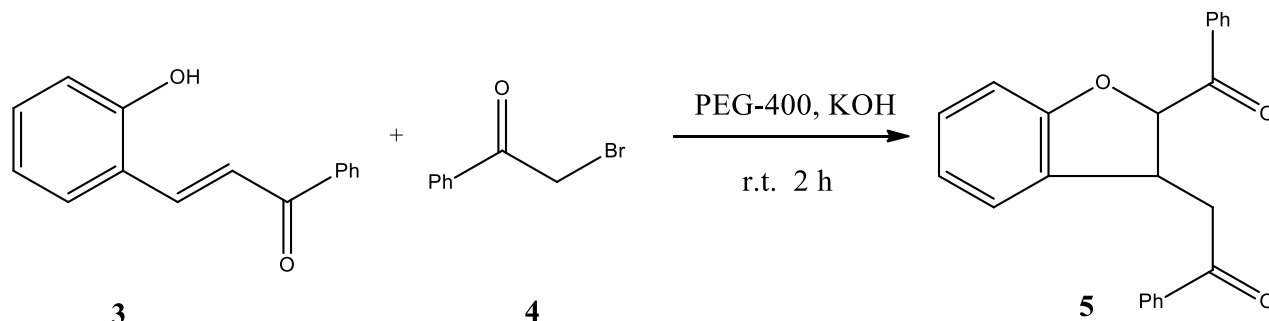


Превращение 3-(2-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она с 2-бром-1-фенилэтаном подчиняется механизму О-акилирования с последующим внутримолекулярным присоединением по Михаэлю.

Смесь 2-гидроксиалкона **3** и бромацетофенона **4** в соотношении 1:1 в присутствии карбоната калия перешивают в этаноле при комнатной температуре в течение 8 часов (контроль по ТСХ). В результате с выходом 87 % были получены кристаллы серого цвета 2-(2-бензоил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-1-фенилэтанона **5**, Т. пл. $78\text{-}81^{\circ}\text{C}$.



При перемешивании той же смеси 2-гидроксиалкона **3** и бромацетофенона **4** в соотношении 1:1 в присутствии гидроксидом калия в PEG-400 при комнатной температуре в течение 2 часов (контроль по ТСХ) с выходом 78 % получен продукт **5**, Т. пл. 78-81°C.



Следует отметить, что данный синтез проходит только при комнатной температуре.

Строение дигидробензофурупентандиона **5** установлено на основании данных ЯМР спектроскопии, состав – по данным элементного анализа.

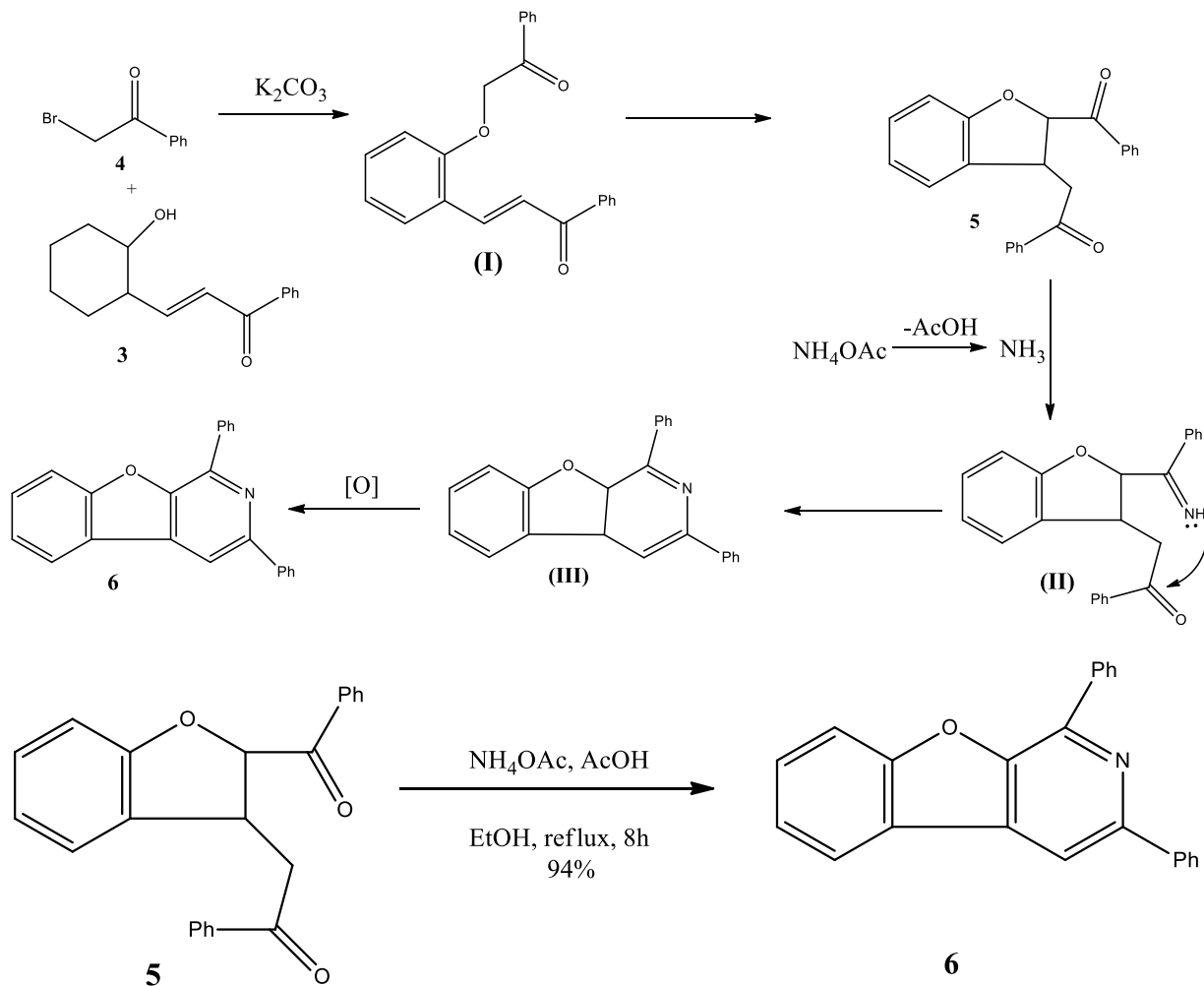
Данные элементного анализа для соединения **5**. Найдено, %: С – 79.20, Н – 4.55. $C_{23}H_{10}O_3$. Вычислено, %: С – 80.7, Н – 5.26.

Данные ЯМР 1H спектроскопии для соединения **5** (δ , м. д.): 3.44 (dd, $J=17.7$, 8.1 Гц, 2H, CH_2); 3.65 (dd, $J=17.8$, 6.0 Гц, 2H, CH_2); 4.57 (d, $J=6.8$ Гц, 1H, CH); 5.67 (d, $J=5.5$ Гц, 1H (C(O)-CH-O)); 6.85-8.12 (m, 14H, Ar);

Описываемый нами подход позволяет получать дигидробензофурупентандионы препаративно просто с высокими выходами. Важным аспектом предложенного способа является использование легкодоступных исходных материалов, таких как салициловый альдегид и ацетофенон.

Предложена вероятная схема образования дигидробензофурупентандиона с последующим получением бензофурупиридина. Сначала промежуточное соединение **I** образовывалось в реакции O-алкилирования между 2-гидроксиалконом **3** и α -бромкетонем **4** в присутствии карбоната калия. Затем внутримолекулярное присоединение по Михаэлю I обеспечило образование 1,5-дикетона **5**, который был успешно выделен из реакционной смеси с выходом 87%

[55]. Реакция конденсации **5** с NH_3 , полученным из ацетата аммония, давала промежуточное соединение **II**. Циклизация **II** дает промежуточное соединение **III**, которое может быть легко окислено до стабильной π -конъюгированной структуры 1,3-дифенилбензофууро[2,3-с]пиридина **6** воздухом.



Таким образом, при анализе литературных данных было выявлено, что бензофуоропиридины могут быть получены модифицированной реакцией Кренке между дигидробензофуоропентандионом и ацетатом аммония в этаноле.

Выводы

1. Исследования в области химии дигидробензофурупентандионов мало изучены, о чем свидетельствует небольшое количество публикаций в литературном обзоре.

2. Разработаны условия получения соединения - 2-(2-бензоил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-1-фенилэтанона.

3. Установлено, что наиболее эффективным способом синтеза дигидробензофурупентандионов является взаимодействие 2-гидроксиалкона, бромацетофенона с карбонатом калия в ПЭГе при комнатной температуре.

4. При анализе литературных данных найден удобный и эффективный способ получения бензофуропиридинов из дигидробензофурупентандионов.