

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

Синтез и реакции арилметилен-3*H*-фуран-2-(тио)нов

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки II курса 251 группы
направления 04.04.01 – «Химия»

Института химии
Зулкашевой Асель Шапкатовны

Научный руководитель
д. х. н., профессор

А. Ю. Егорова

Зав. кафедрой
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2020

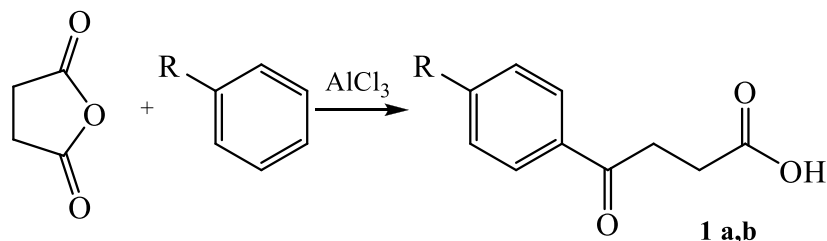
Введение

Актуальность работы. Большинство спироструктур на основе арилметилен-3H-фуран-2-онов являются важными соединениями среди многочисленных алкалоидов и биологически активных веществ, которые в большинстве своем являются потенциальными противораковыми, противовирусными и антиконвульсантами.

Цель работы. Цель работы заключена в разработке условий тионирования арилметилен-3H-фуран-2-онов и синтезе тиопроизводных фуран-2-онов, а также гетероциклических систем содержащих фуран-2-оновый, тиафен-2-оновый фрагмент и *спиро*-узел.

Основное содержание работы

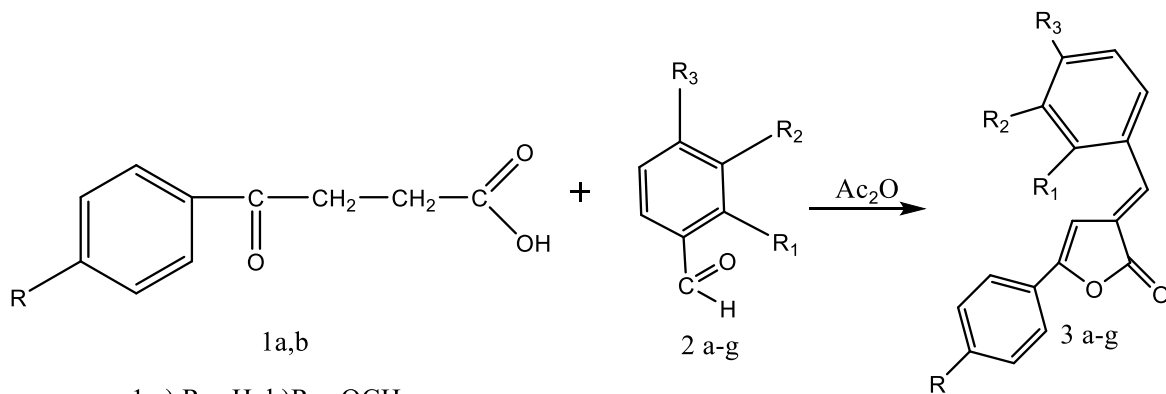
В качестве исходных соединений для синтеза 5-Ar-3H-фуран-2-онов использовались 4-(фенил)- и 4-(толил)-4-оксобутановые кислоты, полученные ацилированием ароматических колец толуола и бензола янтарным ангидридом в присутствии хлорида алюминия.



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

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

Известно, что стандартный способ получения арилметиленовых производных 3H-фуран-2-онов заключается во взаимодействии 4-оксокислот с ароматическими альдегидами в уксусном ангидриде, в качестве катализатора используют ацетат натрия.

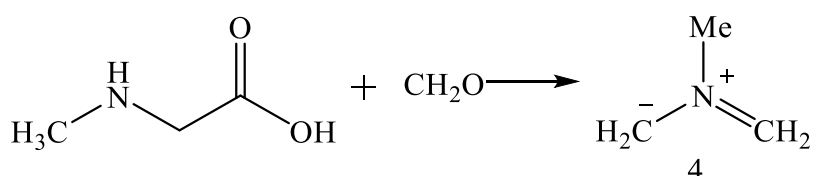


- 1 a) $\text{R} = \text{H}$, b) $\text{R} = \text{OCH}_3$
 2,3 a) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{OH}$, $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$
 b) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{H}$
 c) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{H}$
 d) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$
 e) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{Cl}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{H}$
 f) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{Cl}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{Cl}$
 g) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{NO}_2$

Арилиден-3*H*-фуран-2-оны получены с выходами от 47 до 78 %. Основные физико-химические характеристики соответствуют литературным данным.

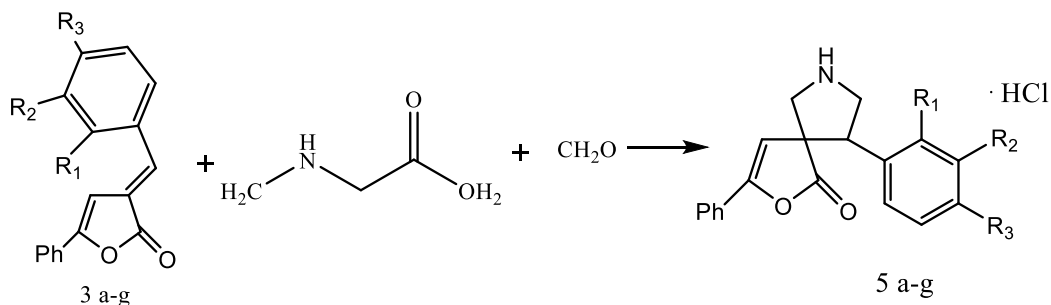
Одним из самых эффективных методов синтеза пятичленных спирогетероциклов является (3+2)-циклоприсоединение, так как в одну стадию образуются две новых ковалентных связи аддукта, реакция протекает с высокой регио-, хемо- и стерео- селективностью. Взаимодействие двойных связей диполярофилов с нестабилизированными азометинидами приводит к пирролидинам, проявляющим ценную биологическую активность.

Несмотря на перечисленные достоинства таких реакций, взаимодействие азометинида **4**, образующегося из саркозина и параформа, с сопряженными ненасыщенными кетонами, было исследовано весьма мало.



При этом эти диполи открывают путь к 2,5 незамещенным пирролидинам, труднодоступными другими путями. В данной реакции в

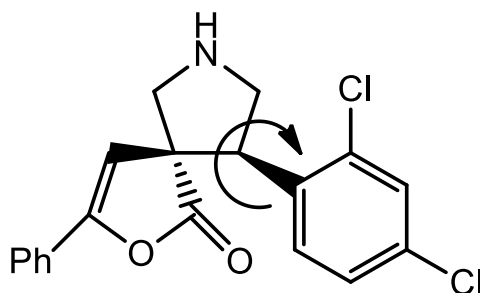
качестве исходных соединений выступают субстраты **3 a-g**, параформ и саркозин, в качестве растворителя используют абсолютизированный бензол. Реакцию проводят при постоянном помешивании с кипением в течении 4 часов в круглодонной колбе на 100 мл с насадкой Дина Старка. Продукты реакции выделяют в виде гидрохлоридов, для их получения используют сухой толуол, изопропанол и ацетилхлорид.



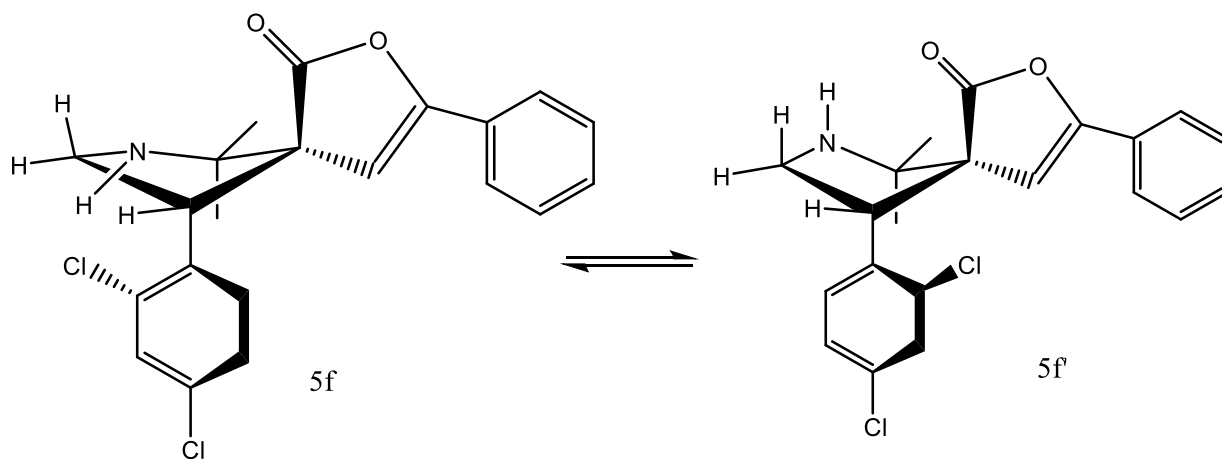
3,5:

- a) R = H, R₁ = H, R₂ = OH, R₃ = OCH₃
- b) R = H, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = H
- c) R = H, R₁ = OCH₃, R₂ = H, R₃ = H
- d) R = H, R₁ = H, R₂ = OCH₃, R₃ = OCH₃
- e) R = H, R₁ = Cl, R₂ = H, R₃ = H
- f) R = H, R₁ = Cl, R₂ = H, R₃ = Cl
- g) R = H, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = NO₂

Установлено, что нагревание образца ведет к коалесценции указанных сигналов, что указывает, на скорее заторможенное вращение 2,4-дихлорфенильного кольца относительно пирролидинового остова.



Нами проведены DFT расчеты на уровне теории B3LYP 6-31G+(d,p) для установления барьера вращения конформационного перехода, между ротамерами 5f и 5f' и их относительной энергии.



Относительные энергии ротамеров и барьер вращения

5f, ккал/моль	5f', ккал/моль	TS, ккал/моль
0	0.209	17.58

Величина конформационного барьера качественно согласуется с наблюдаемыми спектральными эффектами. Вероятно, конформационные особенности рассматриваемого спирана обусловлены атомом хлора в *орто*-положении, близкие контакты с водородами пирролидинового кольца и вызывают повышение барьера вращения. В совокупности наблюдаемый эффект близок к атропо-изомерии.

Также, к появлению новых химических и физических свойств у арилиден-3Н-фуран-2-онов, приводит введение дополнительной функциональной группы - тионной, она открывает возможности для реализации новых направлений гетероциклизации и позволяет значительно расширить практические свойства вновь полученных веществ.

Разработка новых и эффективных синтетических путей доступа к биоактивным гетероциклическим соединениям является фундаментальной задачей для синтеза ценных фармацевтических продуктов и агрохимикатов. Одним из важных гетероциклических соединений являются тетрагидротиофены, они содержатся во многих фармацевтических препаратах, таких как коэнзим, биотин или аналоги пенициллина.

В диастереоселективной домино-реакции Михаэля для получения спирогетероциклов с тетрагидротиофеновым кольцом в качестве субстратов выступают арилметиленовые производных 3*H*-фуран-2-онов, а в роли реагента мы используем 1,4-дитиан-2,5-диол **6**. Так как, исходя из литературных данных, похожие домино-превращения 1,4-дитиан-2,5-диола привели к получению спиротетрагидротиофенов, содержащих оксиндол, 1,3-индандион и хроманоновые ядра.

В ходе работы над методикой получения спиро[фуранон-4,4'-тетрагидротиофена] мы использовали различные катализаторы и растворители, а также изменяли время проведения реакции и температуру реакционной среды (Таблица 1).

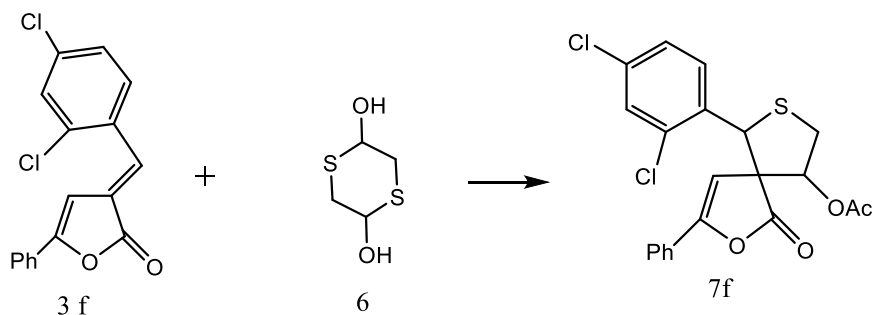


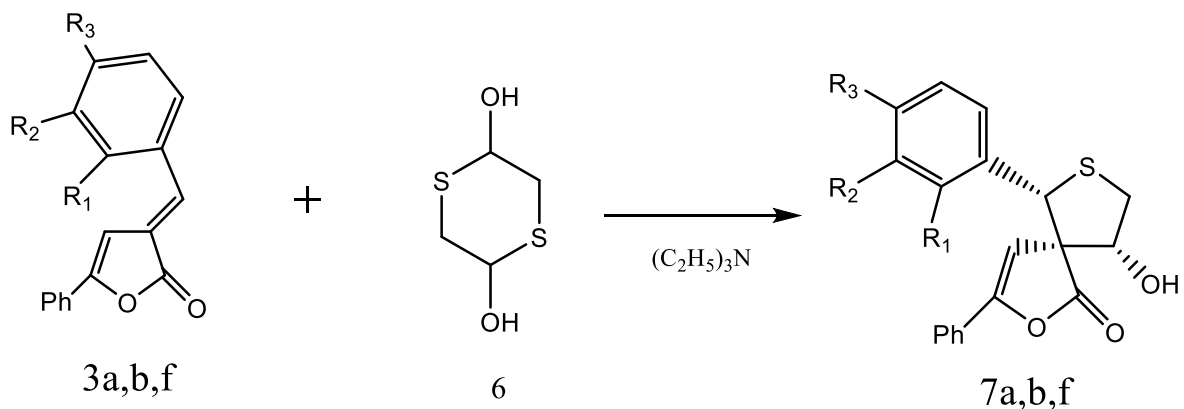
Таблица 1. Условие для проведения реакции.

№	Катализатор	Растворитель	Время реакции	Температура, °C	Выход, %
1	(C ₂ H ₅) ₃ N	CH ₂ Cl ₂	60 мин	35	47
2	(C ₂ H ₅) ₃ N	CH ₂ Cl ₂	60 мин	25	73
3	(C ₂ H ₅) ₃ N	CH ₂ Cl ₂	120 мин	25	58
4	(C ₂ H ₅) ₃ N	Толуол	5 часов	25	62
5	(C ₂ H ₅) ₃ N	CH ₂ Cl ₂	48 часов	0	-
6	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	24 часов	25	51

С наибольшими выходами проведена реакция с триэтиламином в роли катализатора в растворе дихлорметана при комнатной температуре, в результате данной реакции мы получили спиро[фуранон-4,4'-

тетрагидротиофен] (**7f**) с выходом в 73%. Продукт был ацелирован *in situ*, для удобства ЯМР спектроскопии. Большинство реакций, проведенных в других условиях, также привели к хорошим выходам от 47 до 62 %, но было увеличено время проведения реакции, поэтому более перспективным является ранее описанная методика. Для данной методики необходимо поддержание комнатной температуры, так как при 0 °С продукт реакции выделить не удастся.

Далее мы использовали оптимизированные условия реакции, чтобы исследовать их применимость для ряда арилиден-3*H*-фуран-2-онов.

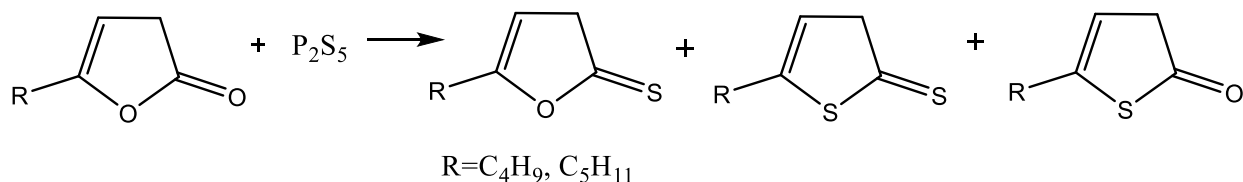


3,7 a) $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{OH}$, $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$

b) $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{H}$

f) $\text{R}_1 = \text{Cl}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{Cl}$

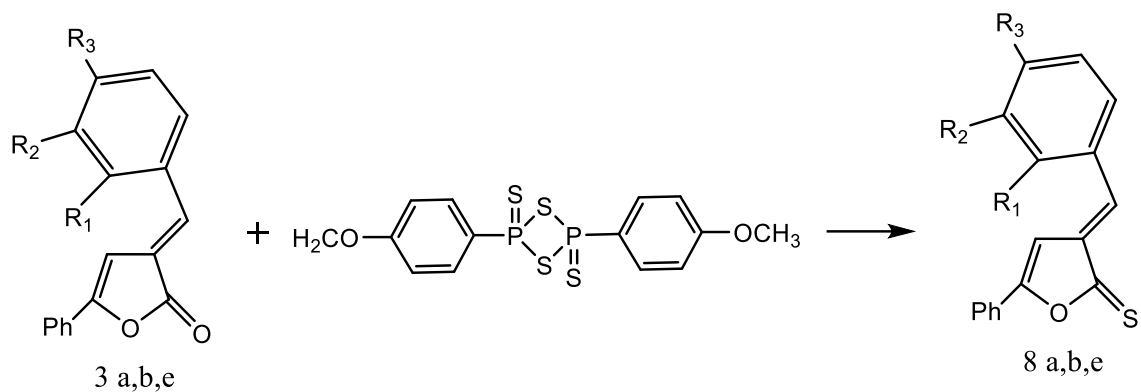
Также, подбирая наиболее благоприятные условия синтеза 3*H*-фуран-2-тионов, изначально использовали более жесткий тионирующий агент – пентасульфида фосфора. При кипячении исходных продуктов с пентасульфидом фосфора в ксилоле, в течение 2 часов приводит к образованию смеси продуктов реакции 5*R*-3*H*-тиофен-2-онов, 5*R*-3*H*-фуран-2-тионов, 5*R*-3*H*-тиофен-2-тионов. Из них преобладающими и единственно выделенными из реакционной смеси является 5*R*-3*H*-тиофен-2-оны.



Также данное взаимодействие было изучено в условиях микроволновой активации. Микроволновый нагрев отличается от традиционного высокими объемными и временными градиентами, а также неодинаковой способностью различающихся по составу растворов и компонентов гетерогенных систем к поглощению энергии излучения. Однако реакция в условиях микроволновой активации ни привело к ожидаемым результатам. Выделить конечный продукт реакции не удалось.

При использовании в качестве тионирующего агента реактива Лавессона (2,4-бис- (п-метоксифенил)-1,3-дитиафосфетан-2,4-дисульфида) реакция идет более селективно – происходит замена карбонильной группы в исходных 3H-фуран-2-онах на тиокарбонильную с образованием 5R-3H-фуран-2-тионов, с выходом до 69 %.

Реакцию проводят при соотношении 1 моль 5R-3-арилиден-3H-фуран-2-оного производного, 2 моля реактива Лавессона в абсолютизированном бензоле с кипением в течении 1 часа в круглодонной колбе на 100 мл с насадкой Дина Старка.



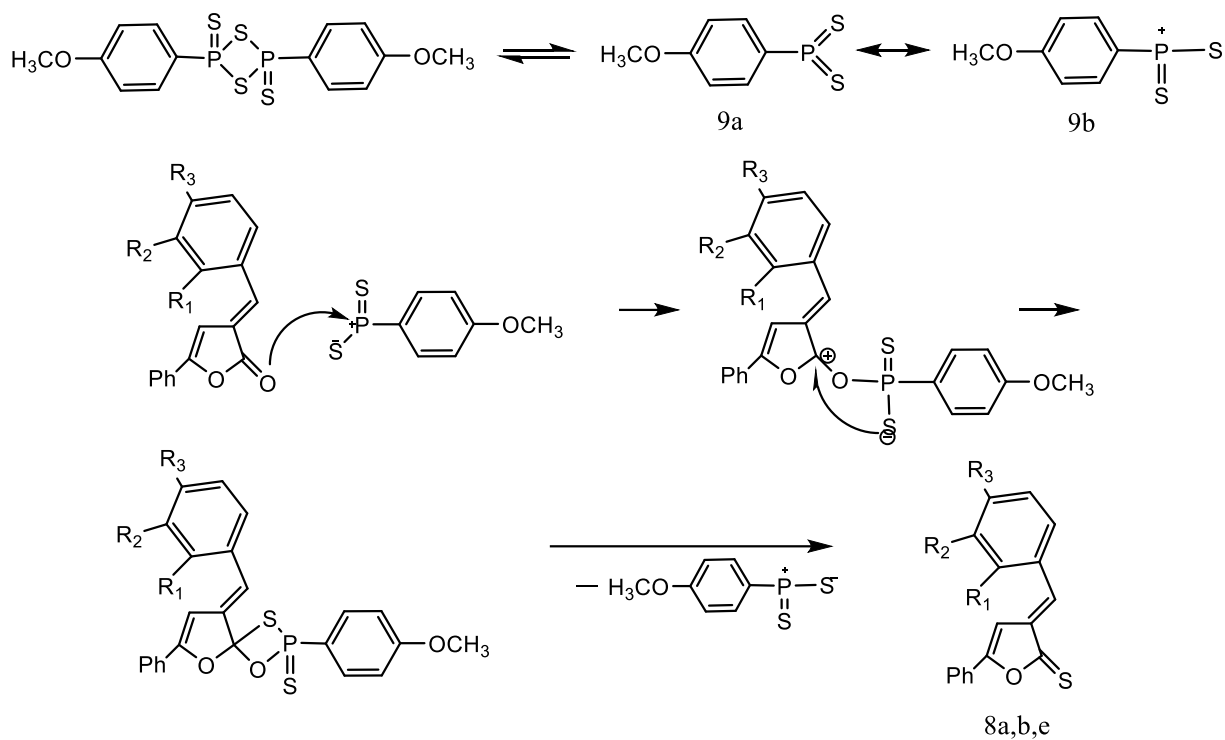
3,8 а) $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{OCH}_3$

б) $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$

е) $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$

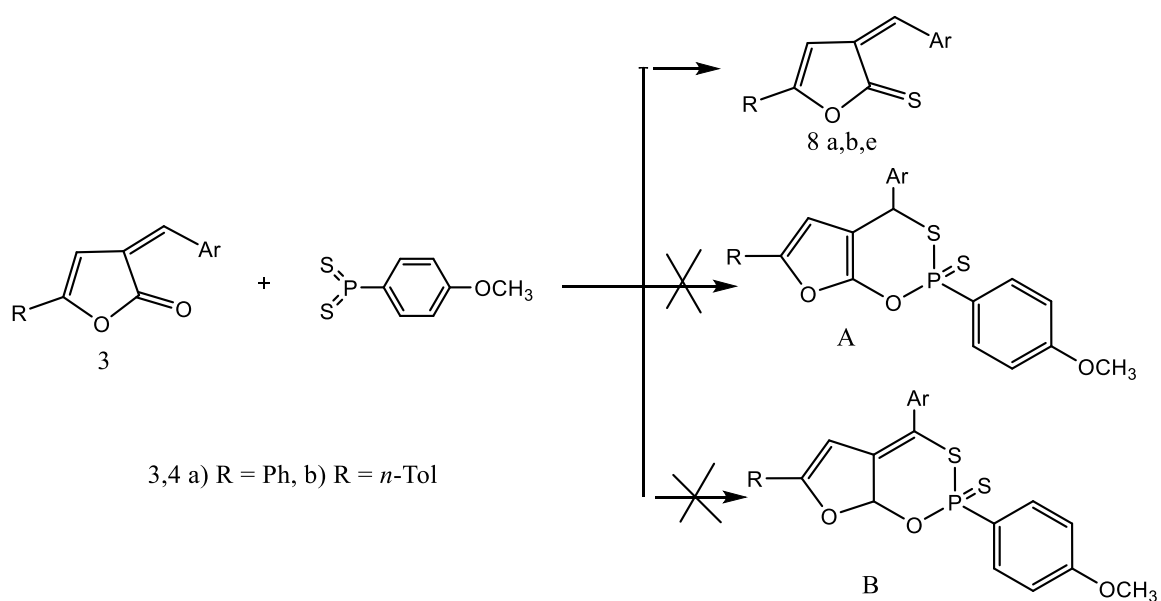
Выходы 3-(2- R_1 -3- R_2 -4- R_3 бензилиден)-5-фенилфуран-2(3Н)-тиона представлены в таблице 2.

Механизм процесса заключается в том, что при кипячении реакционной смеси происходит раскрытие центрального четырехчленного дитиадифосфетанового цикла с образованием двух частиц тиофосфинида. Как видно из схемы, реагент Лавессона находится в равновесии с более реакционноспособным дитиофосфинилидом **9a**, **9b**. Взаимодействие **9b** карбонильной группой арилметилен-3Н-фуран-2-она приводит к образованию промежуточного циклического тиаоксафосфетана. При последующем разложении последнего образуется продукт **8a,b,e**.



Наличие нескольких неравнозначных реакционных центров в молекулах исходных соединений дает возможность предположить образование разнообразных продуктов реакций.

Дальнейшее взаимодействие образовавшегося дитиофосфинида с исходным фуран-2-оном по карбонильному атому приводит к образованию конечного продукта реакции.



Не исключалась реализация альтернативных направлений реакции, а именно образование фуурооксотиофосфинин-2-сульфида либо 4Н-формы (структура А), либо 7аН-формы (структура В), либо смеси двух данных форм, однако спектральные данные полученных соединений позволяют исключить данное направление реакции.

Таким образом, осуществлены реакции тионирования 3-арилиден-3Н-фуран-2-онов, разработан метод синтеза спиро[фуранон-4,4'-тетрагидротиофена], путем проведения домино-реакции Михаэля, разработан метод синтеза гетероциклических систем на основе пирролидинового остова, содержащего фураноновый фрагмент и спироузел, решены вопросы строения впервые полученных соединений.

