

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

Реакции замещённых фуран(пиррол)-2-онов с 1,4-дитиандиолом

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Прокопчук Анны Алексеевны

Научный руководитель

д.х.н., профессор

А.Ю. Егорова

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2021

Актуальность и цель работы. Большую роль среди других самых разнообразных классов гетероциклических соединений играют 5-(Ar-R)-3-арилметилден-3Н-фуран-2-оны и их N-гетероаналоги 5-(Ar-R)-3-арилметилден-3Н-пиррол-2-оны. Данные соединения вступают в реакции различного типа, что говорит об их важности с синтетической точки зрения. Они потенциально могут быть использованы во многих сферах деятельности человека таких как сельское хозяйство, медицина, машиностроение и другие, это подтверждает, что данные соединения интересны и перспективны и с практической точки зрения.

Химия гетероциклических соединений сейчас активно развивается. Особенно привлекательны спироциклические гетеросоединения, которые вызывают огромный интерес с синтетической точки зрения в химической науке из-за их преобладания в широком диапазоне фармакологически важных соединений. В частности, серосодержащие гетероциклы, являющиеся структурными единицами многих биологически активных природных соединений.

В последние годы благодаря интересным конформационным особенностям и широкому спектру применений, связанных с этим структурно уникальным классом молекул, содержащим мотивы, часто встречающиеся во многих природных веществах и биологически активных соединениях, синтез тиаспирозоединений привлек большое внимание.

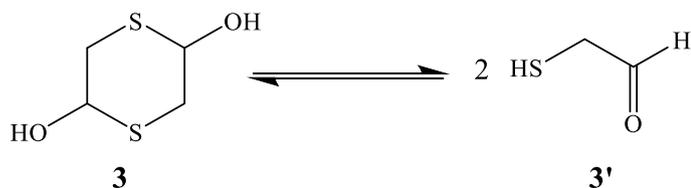
Объединяя в одном соединении, оба класса гетероциклических соединений, получают уникальные, ранее неизвестные соединения, которые обладают набором совершенно новых свойств. Для синтеза подобного типа веществ (Ar-R)-3-арилметилден-3Н-фуран-2-оны и их N-гетероаналоги 5-(Ar-R)-3-арилметилден-3Н-пиррол-2-оны являются превосходными каркасами. А для осуществления данной цели подходит такой реагент как 1,4-дигидрокси-2,5-диол.

Цель работы заключается в разработке условий и проведении взаимодействия 3Н-фуран-2-онов и их N-гетероаналогов 3Н-пиррол-2-онов с

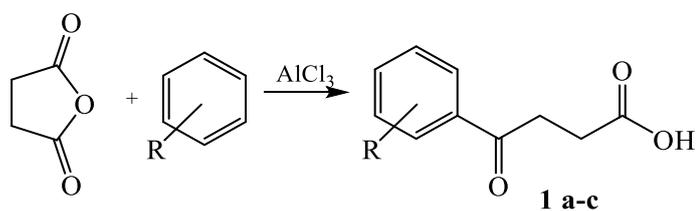
1,4-дителиан-2,5-диолом, определении схемы процесса, установлении структуры продуктов реакции.

Основное содержание работы

1,4-дителиан-2,5-диол **3** широко используется в качестве привлекательной платформы для получения серосодержащих молекул. Бифункциональная природа меркаптоацетальдегида **3'**, легко высвобождаемого *in situ* из димерного гемитиоацеталя **3** при обработке третичными аминами или некоторыми органокатализаторами, позволяет ему участвовать в качестве универсального двухуглеродного синтона с электрофильными и нуклеофильными реакционными центрами во множестве домино тио-Михаэля/альдольных реакций:

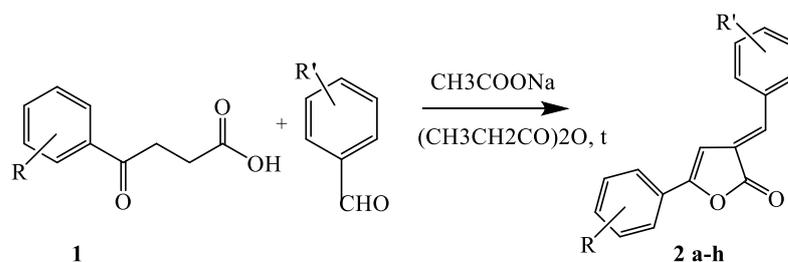


В качестве исходных соединений для синтеза 5-(Ar-R)-3-арилметилден-3Н-фуран-2-онов использовалась замещенная 4-(фенил)-4-оксобутановая кислота, полученная ацилированием ароматического кольца бензола янтарным ангидридом в присутствии хлорида алюминия. Кислота получена с выходом до 60%.



a) R=H; b) R=-CH₃; c) R=-Cl

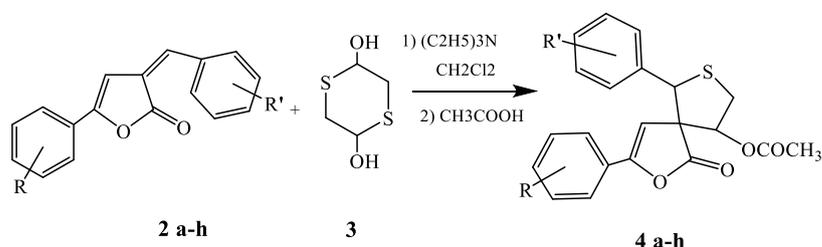
Продукты реакции – 5-(Ar-R)-3-арилметилден-3Н-фуран-2-оны **2 a-h** были получены при взаимодействии эквимольных количеств 4-оксокислот **1** с ароматическими альдегидами в пропионовом ангидриде, в качестве катализатора использовался ацетат натрия, с выходами до 64%.



- a) R= H, R'= 4-Cl; b) R=H, R'= 2,4-Cl; c) R=H, R'= 3-NO₂; d) R=H, R'= 4-NO₂;
 e) R= 4-CH₃, R'= 4-Cl; f) R= 4-CH₃, R'= 2,4-Cl; g) R= 4-Cl, R'= 2,4-Cl; h) R= 4-Cl, R'= 3-NO₂

Разработаны условия и изучено взаимодействие 3H-фуран-2-онов с 1,4-дистиан-2,5-диолом, с использованием (C₂H₅)₃N в качестве катализатора.

Взаимодействие 5-(Ar-R)-3-арилден-3H-фуран-2-онов с 1,4-дистиан-2,5-диолом проводилось при соотношении 0,5 ммоль 5-(Ar-R)-3-арилден-3H-фуран-2-она **2 a-h**, 0,3 ммоль 1,4-дистиан-2,5-диола **3** и 0,25 ммоль (C₂H₅)₃N. Реакция проводилась при комнатной температуре. Затем полученную смесь обрабатывали уксусной кислотой, что привело к выделению 9-ацетокси-6-(Ar-R')-2-оксо-5-(Ar-R)-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-енов **4 a-h** с выходами до 60%.



- a) R= H, R'= 4-Cl; b) R=H, R'= 2,4-Cl; c) R=H, R'= 3-NO₂; d) R=H, R'= 4-NO₂;
 e) R= 4-CH₃, R'= 4-Cl; f) R= 4-CH₃, R'= 2,4-Cl; g) R= 4-Cl, R'= 2,4-Cl; h) R= 4-Cl, R'= 3-NO₂

Состав и строение полученных соединений **4 a-h** установлено с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии.

В ИК-спектрах соединений **4 a-h** присутствуют колебания лактонного фрагмента (O-C=O) и сложноэфирного фрагмента (OCO) (1761-1775 см⁻¹), C-N связи в фураноновом кольце (3056- 3128 см⁻¹), C-H связи в тиофановом

кольце и в СН₃ группах (2849-2979 см⁻¹), С-Н связи ароматических колец (2998-3122 см⁻¹).

Структура соединения **4a** была подтверждена данными ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии.

В спектре ЯМР ¹H спектре (CDCl₃) присутствуют мультиплеты ароматических протонов в области 7,44-7,77 м.д., синглет протона фуранонового цикла 7,38 м.д., синглет метинового протона 6,89 м.д., дублет протонов метиленового звена тиафанового цикла 3,01-3,03 м.д., синглет протонов ацетильной группы 2,06 м.д., триплет протона тиафанового цикла 1,23-1,26 м.д.

В спектре ЯМР ¹³C в слабом поле отмечен сигнал атома углерода С=О фуранонового цикла при 207,05 м.д., сигнал атома углерода С=О ацетильной группы при 177,81 м.д., сигнал четвертичного атома углерода при 96,01 м.д., серия сигналов атомов углерода ароматических колец в области 76,84 – 77,48 м.д., сигнал атома углерода метильной группы 18,89 м.д.

Структура соединения **4b** была подтверждена данными ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии.

В спектре ЯМР ¹H спектре (CDCl₃) присутствуют мультиплеты ароматических протонов 7,48-7,91 м.д., синглет протона фуранонового цикла 7,42 м.д., синглет метинового протона 6,92 м.д., дублет протонов метиленового звена тиафанового цикла 3,06-3,11 м.д., синглет протонов ацетильной группы 2,04 м.д., триплет протона тиафанового цикла 1,24-1,27 м.д.

В спектре ЯМР ¹³C в слабом поле отмечен сигнал атома углерода С=О фуранонового цикла при 206,11 м.д., сигнал атома углерода С=О ацетильной группы при 176,42 м.д., сигнал четвертичного атома углерода при 95,84 м.д., серия сигналов атомов углерода ароматических колец в области 76,70-77,33 м.д., сигнал атома углерода метильной группы 21,56 м.д.

Структура соединения **4c** была подтверждена данными ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии.

В спектре ЯМР ^1H спектре (CDCl_3) присутствуют мультиплеты sp^2 -гибризованных атомов углерода ароматических колец 7,33-8,86 м.д., синглет протона фуранонового цикла 7,48 м.д., синглет протона при ароматическом кольце 6,93 м.д., дублет протонов при атоме серы 3,06-3,11 м.д., синглет протонов ацетильной группы 2,02 м.д., триплет протона при ацетильной группе 1,23-1,27 м.д.

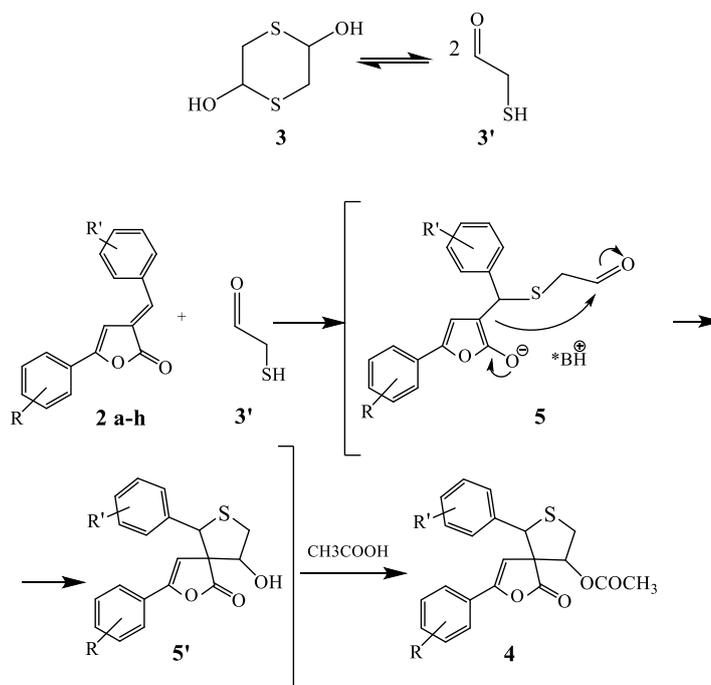
В спектре ЯМР ^{13}C в слабом поле отмечен сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ фуранонового цикла при 207,87 м.д., сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ ацетильной группы при 176,94 м.д., сигнал четвертичного атома углерода при 95,83 м.д., серия сигналов атомов углерода ароматических колец в области 76,70-77,34 м.д., сигнал атома углерода метильной группы 21,65 м.д.

Структура соединения **4f** была подтверждена данными ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии.

В спектре ЯМР ^1H спектре (CDCl_3) присутствуют мультиплеты ароматических протонов в области 7,50- 7,65 м.д., синглет протона фуранонового цикла при 6,70 м.д., квадруплет протонов метиленового звена тиафанового цикла при 2,95 м.д., синглет протонов ароматического фрагмента при 2,41 м.д., синглет протонов ацетильной группы при 2,02 м.д., триплет протона тиафанового цикла при 1,21-1,24 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C в слабом поле отмечен сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ ацетильной группы при 177,91 м.д., сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ фуранонового цикла при 168,5 м.д., серия сигналов атомов углерода ароматических колец в области 124,98 – 141,58 м.д., сигнал четвертичного атома углерода при 110,00 м.д., сигнал атома углерода метильной группы 21,61 м.д.

Изучаемый процесс является реакцией каскадного типа и проходит в два этапа. Первоначально идет присоединение тио-Михаэля 2-меркаптоацетальдегида **3'** (генерированного *in situ* из 1,4-дитиан-2,5-диола **3**) к 5-(Ar-R)-3-арилиден-3Н-фуран-2-онам **2 a-h**, чтобы получить анион **5**, обладающий ароматическим характером.

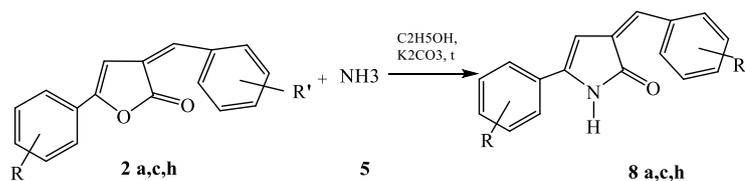


Затем проходит внутримолекулярная альдольная конденсация, которая приводит к построению пятичленного тетрагидротиофенового каркаса **5'**. Последующая обработка уксусной кислотой приводит к выделению устойчивых 9-ацетокси-6-(Ar-R')-2-оксо-5-(Ar-R)-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-енов **4**.

Таким образом, разработаны условия синтеза 9-ацетокси-6-(Ar-R')-2-оксо-5-(Ar-R)-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-енов, позволяющие получить конечные продукты с выходами до 67%.

Этот же процесс мы распространили на азотистые гетероциклы. В реакцию подобного типа были введены такие гетероаналоги как 3-арилметилден-3Н-пиррол-2-оны (**8 a,c,h**). Последние были получены по известной методике при взаимодействии 3-арилметилден-3Н-фуран-2-онов (**2**

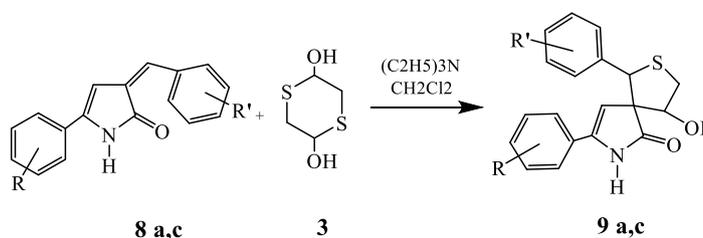
a,c,h) с 25%-ным водно-спиртовым раствором аммиака в присутствии K_2CO_3 , с выходами до 71%.



a) R=H, R'=4-Cl; c) R=H, R'=3-NO₂; h) R=4-Cl, R'=3-NO₂

Разработаны условия взаимодействия 3H-пиррол-2-онов с 1,4-дитиан-2,5-дионом, с использованием $(C_2H_5)_3N$ в качестве катализатора.

Взаимодействие 5-(Ar-R)-3-арилиден-3H-пиррол-2-онов **8 a,c** с 1,4-дитиан-2,5-дионом **3** проводилось при соотношении 0,5 ммоль 5-(Ar-R)-3-арилиден-3H-пиррол-2-она **8 a,c**, 0,3 ммоль 1,4-дитиан-2,5-диола **3** и 0,25 ммоль $(C_2H_5)_3N$. Реакция проводилась при комнатной температуре. В процессе реакции наблюдалось изменение окраски раствора с оранжевого на бесцветный, что служило дополнительным доказательством проведения процесса.



a) R=H, R'=4-Cl;
c) R=H, R'=3-NO₂

Состав и строение полученных соединений **9 a,c** установлено с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии.

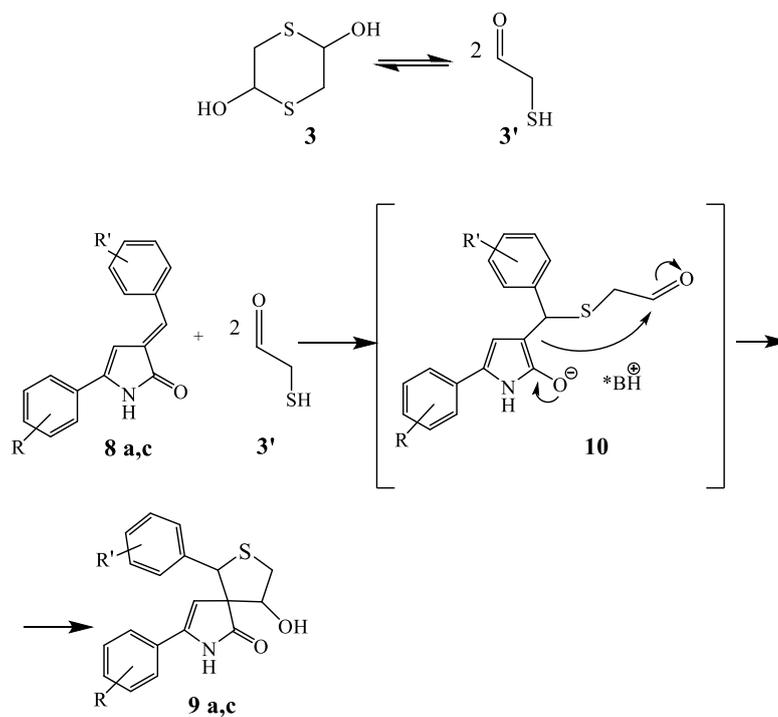
В ИК-спектрах соединений **9 a,c** присутствуют колебания кетонного фрагмента (O=C=O) (1692-1694 см⁻¹), гидроксильной группы (3420 см⁻¹), N-H связи в пирролоновом кольце (2976-3177 см⁻¹), C-H связи в пирролоновом кольце (3136-3161 см⁻¹), C-H связи в тиофановом кольце (2923-2932 см⁻¹), C-H связи ароматических колец (3084-3061 см⁻¹).

Структура соединения **9a** была подтверждена данными ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии.

В спектре ЯМР ^1H спектре (CDCl_3) присутствуют синглет протона пиррилонового фрагмента NH группы 10,56 м.д., мультиплеты ароматических протонов в области 7,13-7,85 м.д., синглет протона пирролонового цикла при 6,86 м.д., синглет метинового протона при 5,29 м.д., синглет протона гидроксильной группы 4,49 м.д., квадруплет протонов метиленового звена тиафанового цикла при 3,35 м.д., триплет протона тиафанового цикла 1,11-1,14 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C в слабом поле отмечен сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ пирролонового цикла при 171,28 м.д., серия сигналов атомов углерода ароматических колец в области 120,52–134,82 м.д. сигнал атома углерода $\text{C}-\text{N}$ пирролонового цикла при 97,53 м.д., сигнал четвертичного атома углерода при 84,77 м.д., сигнал атома углерода при гидроксильной группе при 9,52 м.д.

В случае использования в качестве синтонов замещенных 3-арилметилден-3Н-пиррол-2-онов (**8 a,c,h**) реакция протекает также - присоединение по типу тиа-Михаэля с последующей гетероциклизацией. Первоначальное присоединение 2-меркаптоацетальдегида **3'** (генерированного *in situ* из 1,4-дитиан-2,5-диола **3**) к 5-(Ar-R)-3-арилиден-3Н-пиррол-2-онам **8 a,c** приводит к образованию аниона **10**, который гетероциклизуется за счет внутримолекулярной альдольной конденсации с образованием пятичленного тетрагидротиофенового каркаса и выделению устойчивых 1-(Ar-R')-4-гидрокси-8-(Ar-R)-2-тиа-7-азаспиро[4.4]нон-8-ен-6-онов **9 a,c**. Для выделения продуктов реакции обработка уксусной кислотой не потребовалась.



Таким образом, разработаны условия синтеза 1-(Ar-R')-4-гидрокси-8-(Ar-R)-2-тиа-7-азаспиро[4.4]нон-8-ен-6-онов, позволяющие получить конечные продукты с выходами до 71%.

Выводы

1. Разработаны условия взаимодействия 5-(Ar-R)-3-арилиден-3Н-фуран-2-онов с 1,4-дитиан-2,5-диолом, которые позволили получить 9-ацетокси-6-(Ar-R')-2-оксо-5-(Ar-R)-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-ены с хорошими выходами.
2. Определено, что в разработанных условиях спироциклизация сопровождается последующим ацилированием с образованием устойчивых 9-ацетокси-6-(Ar-R')-2-оксо-5-(Ar-R)-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-енов.
3. Разработаны условия взаимодействия 5-(Ar-R)-3-арилиден-3Н-пиррол-2-онам с 1,4-дитиан-2,5-диолом, которые позволили получить 1-(4-Ar-R')-4-гидрокси-8-(Ar-R)-2-тиа-7-азаспиро[4.4]нон-8-ен-6-онов с хорошими выходами.
4. Предложена и обсуждена схема процесса. Взаимодействие проходит по типу присоединения тио-Михаэля с последующей внутримолекулярной альдольной конденсацией и приводит к формированию продукта, состоящего из спиросочлененных фуранонового/пирролонового и тетрагидротиофенового колец.
5. Состав и структура впервые полученных продуктов реакции охарактеризованы с применением элементного анализа и современных физико-химических методов (ИК-, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C) спектроскопии.