

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**«Конденсация тио-Михаэля в ряду 3-арилметилен-3Н-фуран-2-
(тио)нов»**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки II курса 251 группы

направления (специальности) 04.04.01 – «Химия»

Института химии

Сапатовой Марины Олеговны

Научный руководитель
профессор, д. х. н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

А.Ю. Егорова
инициалы, фамилия

Заведующий кафедрой
д. х. н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

О.В. Федотова
инициалы, фамилия

Саратов 2021 год

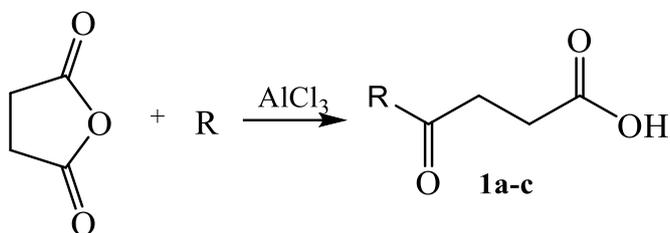
Введение

Актуальность работы. В последние годы все больше внимания уделяется синтезу гетероциклических соединений, содержащих тетрагидротиофеновое звено в своем составе, в особенности их спиросочлененным представителям, которые либо являются фармакофорными фрагментами важных лекарственных препаратов, либо входят в состав природных биологически активных органических соединений.

Цель работы. Цель работы заключается в изучении поведения 5-R-3-арилметилден-3Н-фуран-2-онов(тионов) в реакции с 1,4-дитиан-2,5-диолюм, разработка условий проведения данного взаимодействия, определении схемы процесса и структуры образующих соединений.

Основное содержание работы.

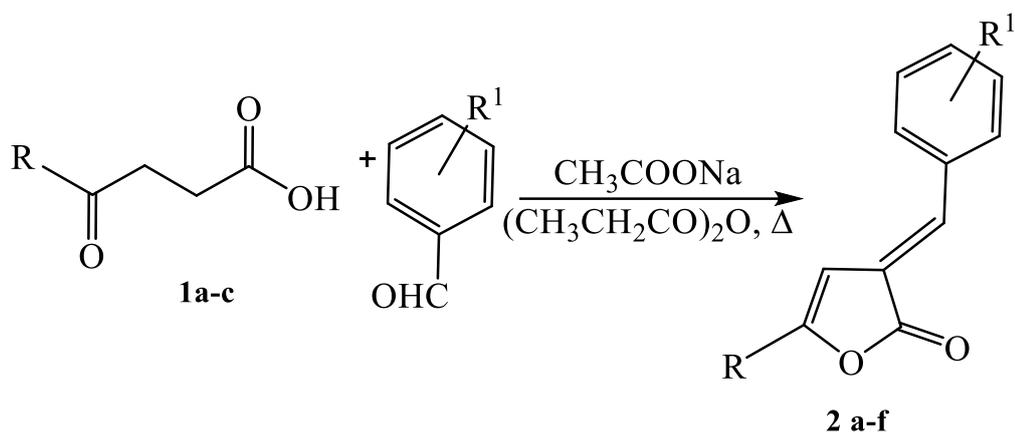
В качестве исходных соединений для синтеза 5-R-3-арилметилден-3Н-фуран-2-онов использовалась 4-(R)-4-оксобутановая кислота, полученная ацилированием ароматического кольца бензола, толуола и хлорбензола янтарным ангидридом в присутствии хлорида алюминия.



1 a) R = Ph, b) R = *n*-Tol, c) R = 4-Cl-Ph

Кислота получена с выходом до 60%. Основные физико-химические характеристики соответствуют литературным данным [59].

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

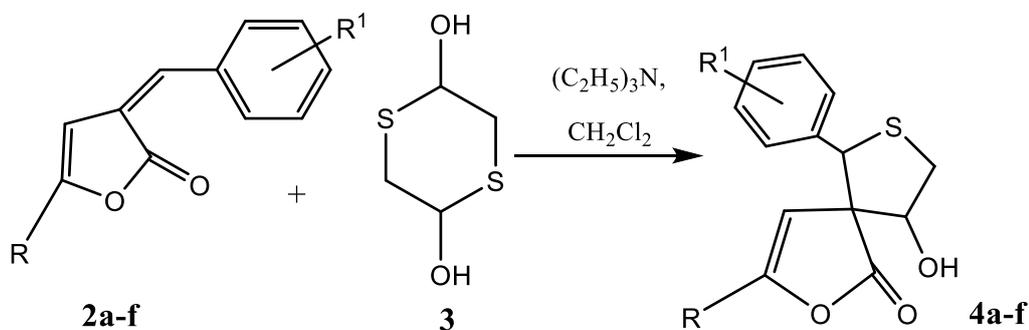


2 a) R = Ph, R¹ = 4-Cl, **b)** R = Ph, R¹ = 2,4-Cl, **c)** R = Ph, R¹ = 3-NO₂, **d)** R = Tol, R¹ = 4-Cl, **e)** R = Tol, R¹ = 4-NO₂, **f)** R = 4-Cl-Ph, R¹ = 3-NO₂

Физико-химические характеристики совпадают с литературными данными.
[60]

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

Взаимодействие 5-R-3-арилиден-3H-фуран-2-онов с 1,4-дителиан-2,5-диолом **3** проводилось при соотношении 2:1:1 из 5-R-3-арилиден-3H-фуран-2-она **2a-f**, 1,4-дителиан-2,5-диола **3** и (C₂H₅)₃N. Реакция проводилась при комнатной температуре.



2,4 a) R = Ph, R¹ = 4-Cl, **b)** R = Ph, R¹ = 2,4-Cl, **c)** R = Ph, R¹ = 3-NO₂, **d)** R = Tol, R¹ = 4-Cl, **e)** R = Tol, R¹ = 4-NO₂, **f)** R = 4-Cl-Ph, R¹ = 3-NO₂

В результате реакции с хорошими выходами получены 9-гидрокси-6-(4-хлорфенил)-2-оксо-5-Ar-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-ены, структура которых доказаны с привлечением данных современных спектральных методов.

Структура соединений **4a-d** была подтверждена данными ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии.

В спектре ЯМР ^1H спектре соединения **4a** (CDCl_3) присутствуют мультиплеты sp^2 -гибризованных атомов углерода ароматических колец 7,15-7,75 м.д., синглет протона фуранонового цикла 7,45 м.д., синглет протона при ароматическом кольце 6,88 м.д., дублет протонов при атоме серы 3,05-3,07 м.д., синглет протона гидроксильной группы 4,13 м.д., триплет протона при гидроксильной группе 1,30-1,33 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **4a** в слабом поле отмечен сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ фуранонового цикла при 205,98 м.д., сигнал атома углерода $\text{C}-\text{OH}$ гидроксильной группы при 176,42 м.д., сигнал четвертичного атома углерода при 99,48 м.д., серия сигналов атомов углерода ароматических колец в области 125,42-133,67 м.д.

В спектре ЯМР ^1H спектре соединения **4b** (CDCl_3) присутствуют мультиплеты sp^2 -гибризованных атомов углерода ароматических колец 7,35-7,97 м.д., синглет протона фуранонового цикла 7,45 м.д., синглет протона при ароматическом кольце 6,76 м.д., дублет протонов при атоме серы 3,04-3,06 м.д., синглет протона гидроксильной группы 1,72 м.д., триплет протона при гидроксильной группе 1,31-1,35 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **4b** в слабом поле отмечен сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ фуранонового цикла при 207,05 м.д., сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ ацетильной группы при 177,81 м.д., сигнал четвертичного атома углерода при 96,32 м.д., серия сигналов атомов углерода ароматических колец в области 125,52-130,97 м.д.

В спектре ЯМР ^1H спектре соединения **4c** (CDCl_3) присутствует синглет протона фуранонового цикла 7,42 м.д., синглет протона при ароматическом кольце 6,92 м.д., дублет протонов при атоме серы 3,06-3,08 м.д., синглет протона гидроксильной группы 2,05 м.д., триплет протона при гидроксильной группе 1,31-1,34 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **4c** в слабом поле отмечен сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ фуранонового цикла при 205,93 м.д., сигнал атома углерода $\text{C}-\text{OH}$ гидроксильной группы при 185,54 м.д., сигнал четвертичного атома

углерода при 110,00 м.д. серия сигналов атомов углерода ароматических колец в области 125,85-134,54 м.д.

В спектре ЯМР ^1H спектре соединения **4d** (CDCl_3) присутствуют мультиплеты sp^2 -гибризованных атомов углерода ароматических колец 7,15-7,76 м.д., синглет протона фуранонового цикла 7,44 м.д., синглет протона при ароматическом кольце 6,88 м.д., дублет протонов при атоме серы 3,03-3,05 м.д., синглет протона гидроксильной группы 4,13 м.д., триплет протона при гидроксильной группе 1,28-1,32 м.д.

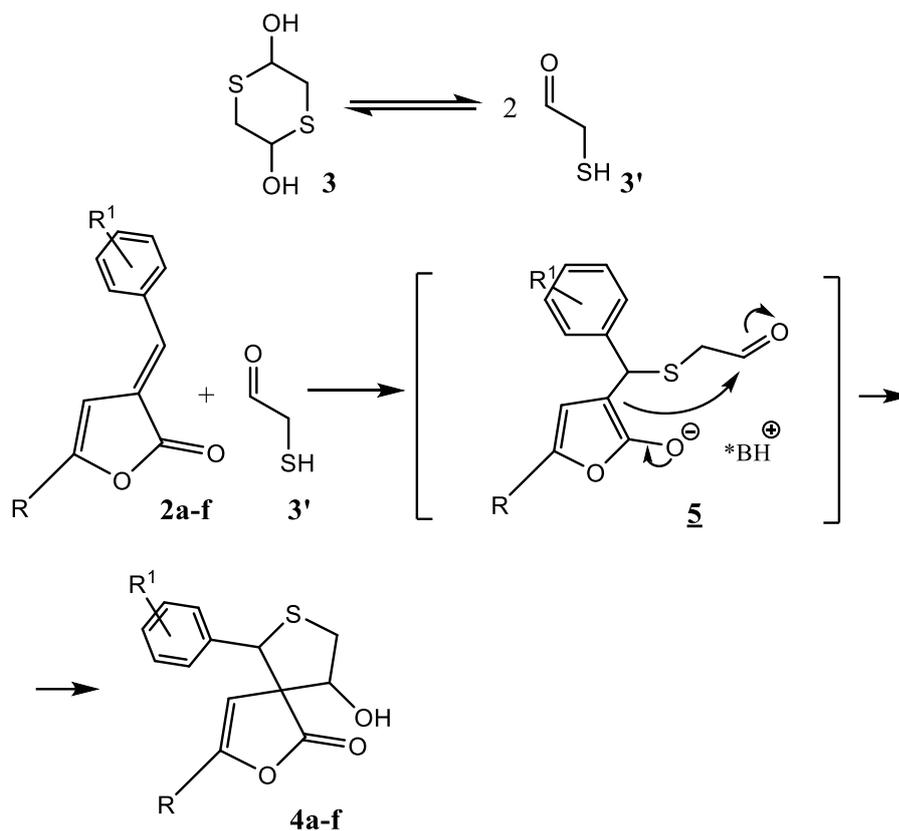
В спектре ЯМР ^{13}C соединения **4d** в слабом поле отмечен сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ фуранонового цикла при 207,06 м.д., сигнал атома углерода $\text{C}-\text{OH}$ гидроксильной группы при 180,50 м.д., сигнал четвертичного атома углерода при 99,49 м.д., серия сигналов атомов углерода ароматических колец в области 125,42-138,86 м.д., сигнал атома углерода метильной группы 8,62 м.д.

Структура соединений **4e-f** была подтверждена данными ИК спектроскопии.

В ИК спектрах соединения **4e** присутствует полосы поглощения $\nu \text{C}=\text{O}$ при 1350, 1386 м.д., полоса поглощения $\nu \text{O}-\text{H}$ при 3421 м.д., полоса поглощения $\nu \text{R}-\text{NO}_2$ при 1529 м.д.

В ИК спектрах соединения **4f** присутствует полосы поглощения $\nu \text{C}=\text{O}$ при 1352, 1386 м.д., полоса поглощения $\nu \text{O}-\text{H}$ при 3429 м.д., полоса поглощения $\nu \text{R}-\text{NO}_2$ при 1529 м.д.

Для проведенного взаимодействия была предложена схема процесса. Вероятно, изучаемая реакция 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-R-3-арилиден-3H-фуран-2-онам **2a-f**, чтобы получить анион **5**, обладающий ароматическим характером.



Затем проходит внутримолекулярная альдольная конденсация, которая приводит к построению пятичленного тетрагидротиофенового каркаса и получению 9-гидрокси-6-(Ar)-2-оксо-5-R-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-енов **4a-f**.

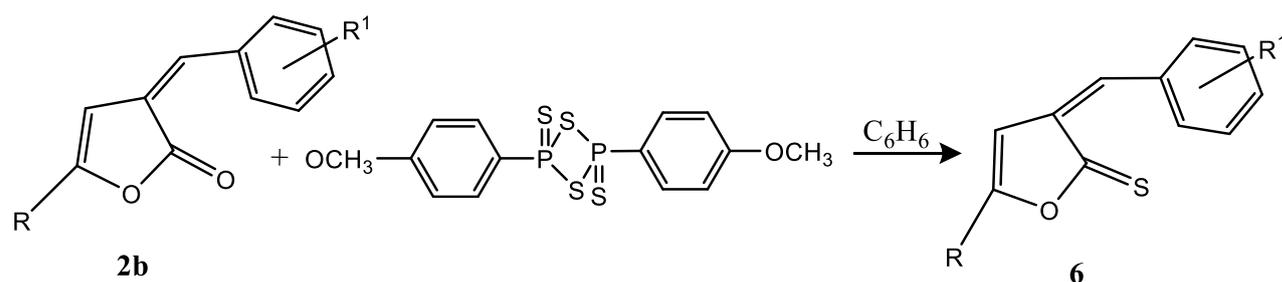
Проведена оценка влияния различных электронных эффектов заместителей в бензольных кольцах на выход продуктов реакции.

Выявлено, что среди производных 9-гидрокси-6-(Ar)-2-оксо-5-R-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-енов наибольший выход целевых соединений отмечен при наличии одного атома хлора в четвертом положении бензольного кольца арилиденового фрагмента и фенильного заместителя в С-5 фуранонового цикла. При замене фенильного заместителя на толильный при атоме С-5 наблюдается уменьшение выхода целевого продуктов.

Также были проведены эксперименты по проведению исследуемой реакции с исходными веществами, имеющими только электроноакцепторные заместители в своем составе. 9-гидрокси-6-(4-Cl)-2-оксо-5-(4-Cl)-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-ены и 9-гидрокси-6-(2,4-Cl)-2-оксо-5-(4-Cl)-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-ены не были выделены, наблюдается осмоление

реакционной смеси и следовательно, можно сделать вывод о том, что увеличение количества электроноакцепторных заместителей в составе арилиденового фрагмента оказывает отрицательное влияние на выход продуктов. Однако были выделены с хорошими выходами 9-гидрокси-6-(3-NO₂)-2-оксо-5-(4-Cl)-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-ены, что говорит о влиянии не только типа заместителя, но и его положения в бензольном кольце.

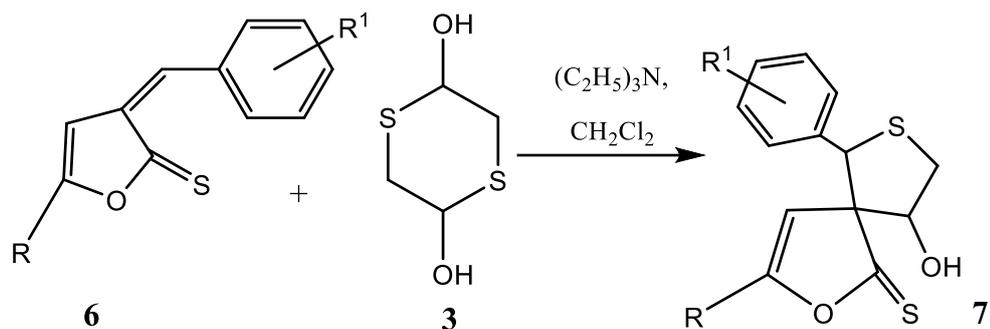
С целью получения серосодержащих аналогов, изучаемых производных фуранонов, нами разработаны условия и проведена реакция с препаративно удобным тионирующим агентом – реактивом Лавессона. Взаимодействие 5R-3-арилиден-3Н-фуран-2-онов с реактивом Лавессона проводилось при соотношении 1 моль 5R-3-арилиден-3Н-фуран-2-онного производного, 2 моля реактива Лавессона, при кипячении в среде абсолютного бензола. В результате реакции был выделен 5-Ph-3-арилиден-3Н-фуран-2-тион **6** с выходом 59 %.



2b, 6 R = Ph; R¹ = 2,4-Cl

Замещенные фуран-2-тионы также введены в реакцию с 1,4-дитиандиолом. Разработаны условия и изучено взаимодействие 5-R-3-арилиден-3Н-фуран-2-тиона с 1,4-дитиан-2,5-диолом, с использованием (C₂H₅)₃N в качестве катализатора.

Взаимодействие 5-R-3-арилиден-3Н-фуран-2-тионов с 1,4-дитиан-2,5-диолом **3** проводилось при соотношении 2:1:1 из 5-R-3-арилиден-3Н-фуран-2-тиона **6**, 1,4-дитиан-2,5-диола **3** и (C₂H₅)₃N. Реакция проводилась при комнатной температуре.

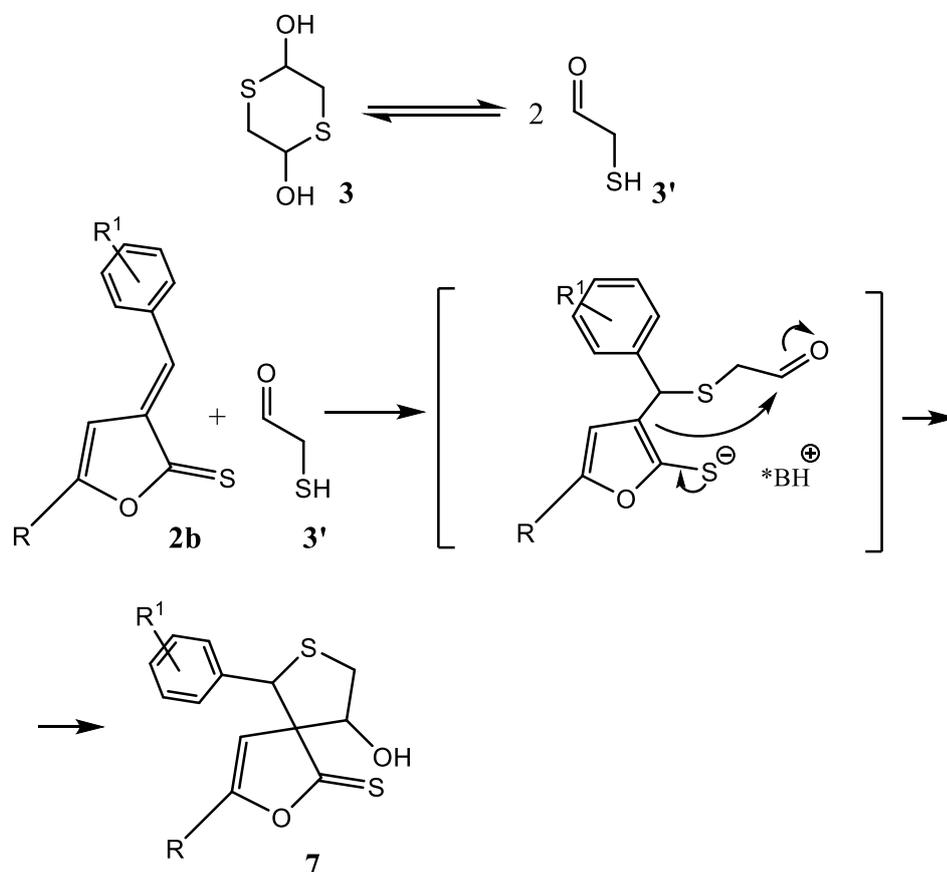


6, 7) R = Ph, R¹ = 2,4-Cl

В результате 9-гидрокси-6-(2,4-дихлорфенил)-2-тио-5-Ph-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-ен (**7**) выделен с выходом 56 %.

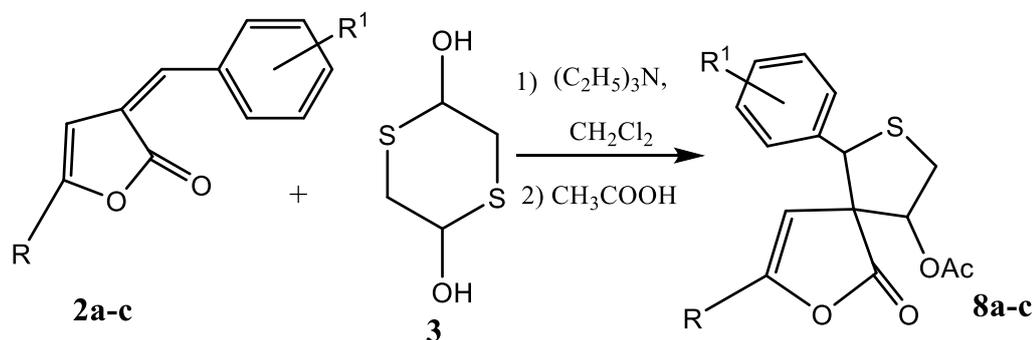
Структура соединения **7** подтверждена данными ИК спектроскопии. В ИК спектрах отсутствует полоса поглощения ν C=O при 1760 м.д., присутствует ν C=S при 1250 см⁻¹, присутствует ν C-OH при 3412 м.д.

Схема процесса аналогична ранее предложенной для замещенных фуранонов. И включает в себя первоначальную генерацию меркаптоуксусного альдегида, дальнейшую конденсацию по типу тио-Михаэля и образование спиросоединения.



Установлено, что при изменении условий выделения конечных продуктов реакции, в смеси при добавлении избытка уксусной кислоты выделяются соединения с другими физико-химическими характеристиками.

Взаимодействие 5-R-3-арилиден-3Н-фуран-2-онов **2a-c** с 1,4-дитиан-2,5-диолом **3** проводилось при соотношении 2:1:1 из 5-R-3-арилиден-3Н-фуран-2-она **2a-c**, 1,4-дитиан-2,5-диола **3** и $(C_2H_5)_3N$. Реакция проводилась при комнатной температуре. Далее реакцию смесь обрабатывали уксусной кислотой с целью получения более устойчивых ацильных производных.



2, 8 a) R = Ph, R¹ = 4-Cl

b) R = Ph, R¹ = 2,4-Cl

c) R = Ph, R¹ = 3-NO₂

Структура соединений **8a-c** была подтверждена данными ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии.

В спектре ЯМР ¹H спектре соединения **8a** (CDCl₃) присутствуют мультиплеты sp²-гибризованных атомов углерода ароматических колец 7,44-7,77 м.д., синглет протона фуранонового цикла 7,38 м.д., синглет протона при ароматическом кольце 6,89 м.д., дублет протонов при атоме серы 3,01-3,03 м.д., синглет протонов ацетильной группы 2,06 м.д., триплет протона при ацетильной группе 1,23-1,26 м.д.

В спектре ЯМР ¹³C соединения **8a** в слабом поле отмечен сигнал атома углерода C=O фуранонового цикла при 207,05 м.д., сигнал атома углерода C=O 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.

В спектре ЯМР ^1H спектре соединения **8b** (CDCl_3) присутствуют мультиплеты sp^2 -гибризованных атомов углерода ароматических колец 7,48-7,91 м.д., синглет протона фуранонового цикла 7,42 м.д., синглет протона при ароматическом кольце 6,92 м.д., дублет протонов при атоме серы 3,06-3,11 м.д., синглет протонов ацетильной группы 2,04 м.д., триплет протона при ацетильной группе 1,24-1,27 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **8b** в слабом поле отмечен сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ фуранонового цикла при 206,11 м.д., сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ 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.

В спектре ЯМР ^1H спектре соединения **8c** (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 соединения **8c** 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.

Показано, что этерификация приводит к выделению 9-ацетокси-6-(Ar)-2-оксо-5-R-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-енов **8a-c** с выходами до 60%.

Таким образом, разработаны условия синтеза 9-гидрокси-6-(Ar)-2-оксо-5-R-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-енов, 9-гидрокси-6-(Ar)-2-тио-5-R-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-енов и 9-ацетокси-6-(Ar)-2-оксо-5-R-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-енов, позволяющие получить конечные продукты с выходами до 60%.

Заключение. Разработаны условия взаимодействия 5-R-3-арилметилден-3Н-фуран-2-онов(тионов) с 1,4-дитиан-2,5-диолом, которые позволили получить 9-гидрокси-6-(Ar)-2-оксо-5-R-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-ены и 9-гидрокси-6-(Ar)-2-тио-5-R-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-ены с хорошими выходами.

Показано, что реакция 5-R-3-арилметилден-3Н-фуран-2-онов с 1,4-дитиан-2,5-диолом идет по типу присоединения тио-Михаэля с последующей внутримолекулярной альдольной конденсацией и приводит к образованию спироциклических продуктов, состоящих из фуранового и тетрагидротиофенового колец.

При изменении условий проведения процесса получены 9-ацетокси-6-(Ar)-2-оксо-5-R-1-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-4-ены с хорошими выходами.

Проведена оценка влияния различных заместителей в бензольных кольцах по данным выходов продуктов реакции.

Состав и строение впервые полученных соединений доказаны с применением элементного анализа, ИК, ЯМР ¹Н, ЯМР ¹³С спектроскопии.