

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

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

Кафедра Органическая и биоорганическая химия

**Синтез 5-(4-R-фенил)-3-((диметиламино)метил)фуран-2(3H)-
онов(тионов)**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Шаровой Ксении Андреевны

Научный руководитель

д.х.н., профессор _____ Егорова А. Ю.

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор _____ Егорова А. Ю.

Саратов 2022

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большинство работ по химии гетероциклических соединений направлено на разработку новых методов построения гетероциклов. Также немалое внимание уделяется практическому использованию вновь синтезированных соединений. Ведутся поиски новых методов синтеза функционализированных и способных к дальнейшей модификации соединений, включающих в свою структуру фармакофорные группы и фрагменты. С этой точки зрения значительный интерес представляют фуран-2(3Н)-(тио)оны благодаря возможности введения в молекулу дополнительных различных фармакофорных или дополнительно функционализированных групп в качестве заместителей в третьем положении фуранового кольца.

Фуран-2(3Н)-(тио)оны и их производные имеют перспективы практического применения в качестве противомикробных, противовирусных и противовоспалительных средств.

Введение аминотиленовой группы может значительно расширить спектр их биологической активности.

Аминотиленовые производные фуран-2(3Н)-(тио)онов - это универсальные синтетические промежуточные продукты, которые имеют как нуклеофильный, так и электрофильный центры. Они широко используются в органическом синтезе, так как представляют интерес в качестве реагентов для получения биологически активных соединений, которые могут проявлять противоопухолевую активность.

Все это представляет колоссальный интерес для дальнейшего изучения данного класса соединений специалистами разного профиля.

В связи с вышесказанным, целью настоящей работы явилось получение 5-(4-R-фенил)-3-((диметиламино)метил)фуран-2(3Н)-онов(тионов), изучение их кристаллографических и спектральных характеристик.

Основное содержание работы

Анализ данных литературных источников свидетельствует о том, что системы, содержащие фуран-2(3H)-оновый фрагмент с винилдиметиламиногруппой в С-3 положении, представляют колоссальный интерес для исследования специалистами различного профиля как с фундаментальной, так и с прикладной точек зрения.

Наличие легкоуходящей диметиламиногруппы в данной структуре обуславливает синтетическую ценность данных субстратов и представляет обширные перспективы фундаментальных исследований в различных областях биоорганической химии.

1. Синтез 5-(4-R-фенил)-3-((диметиламино)метил)фуран-2(3H)-онов

Установлено, что взаимодействие 5-(4-R-фенил)-фуран-2(3H)-онов (**2a-d**) с N,N-диметилформамидом диметилацеталем (**1**) как в условиях кипячения в диоксане, так и при нагревании без растворителя, а также при использовании ультразвукового излучения и реактора герметичных сосудов, приводит к образованию 5-(4-R-фенил)-3-((диметиламино)метил)фуран-2(3H)-онов (**3a-d**). Выходы полученных соединений представлены в *таблице 5*.

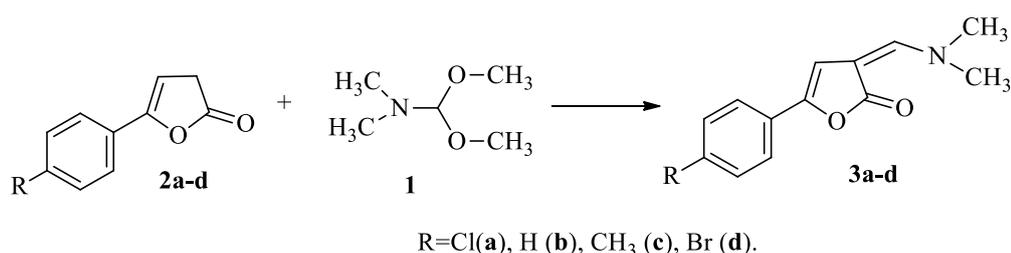


Таблица 5. Условия синтеза, время реакции и выход соединений **3a-d**.

№ соед.	Условия	Время реакции	Выход, %
3a	Без р-ля, Δ	2ч	65
3a	Р-ль диоксан, 20°C, УЗ	30мин	67
3a	Р-ль диоксан, Δ	2ч	75
3a	Реактор, р-ль диоксан, 120°C	2мин	86
3a	Р-ль толуол, Δ	2ч. 10мин	68

3b	Р-ль диоксан, Δ	2,5ч	70
3b	Реактор, р-ль диоксан, 120°C	7мин	83
3c	Р-ль диоксан, Δ	40мин	72
3c	Реактор, р-ль диоксан, 120°C	10 мин	75
3d	Реактор, р-ль диоксан, 120°C	10 мин	83

Использование реактора герметичных сосудов позволяет отслеживать ход реакции и анализировать условия внутри флаконов (рис. 1). Синтез 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метил)фуран-2(3H)-она (**3a**) сопровождается значительными изменениями энтальпии. Температурная кривая плавно возрастает до 50°C, что соответствует процессу растворения, за которым следует резкое повышение до 144°C, значительно превышающее начальную температуру, что ясно свидетельствует об экзотермической реакции с образованием аминометиленового производного фуран-2(3H)-она. Использование температуры, превышающей температуру кипения 1,4-диоксана (120°C против 101°C), позволяет нам усилить взаимодействие за счет образования газообразного водно-диоксанового азеотропа, о чем ясно свидетельствует повышение давления примерно до 2 бар. Образовавшийся 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метил)фуран-2(3H)-он (**3a**) выпадает в осадок после охлаждения флакона. В отличие от классического метода синтеза при атмосферном давлении, реакция завершается за несколько минут согласно закону Аррениуса.

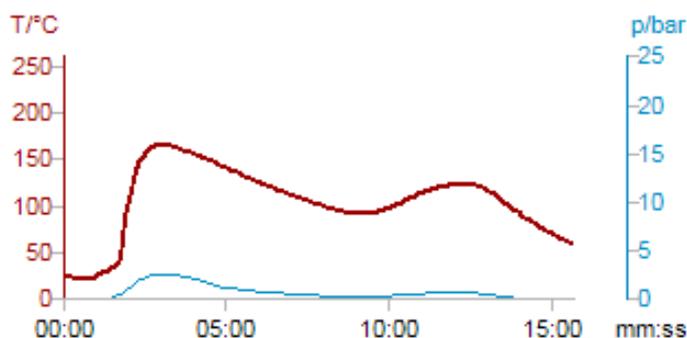
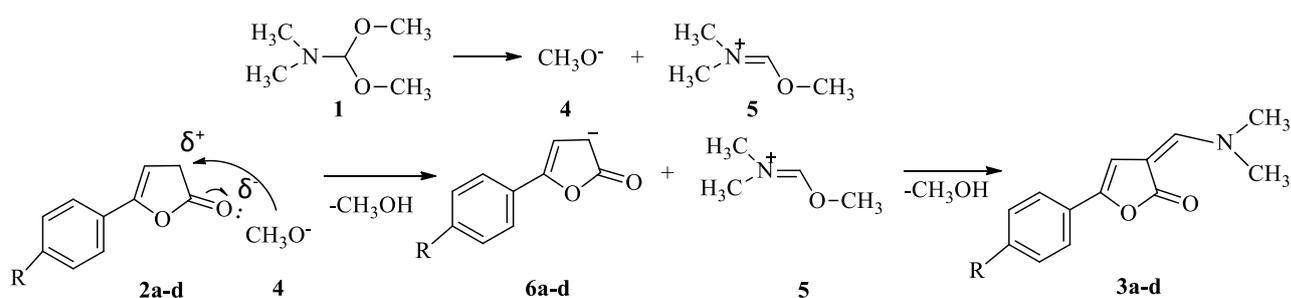


Рис. 1. Температура (красная) и давление (синяя) внутри флакона

во время реакции, согласно встроенным датчикам реактора герметичных сосудов.

Механизм данной реакции включает в себя несколько стадий. При взаимодействии 5-(4-R-фенил)фуран-2(3H)-онов (**2a-d**) с N,N-диметилформамидом диметилацеталем (**1**) реакция идет по положению С-3 в фурановом фрагменте. При этом образуется метоксид анион (**4**), который депротонирует метиленовую группу фуранового кольца. Образовавшийся также электрофильный оксо-стабилизированный ион карбения (**5**) атакует депротонированный атом углерода, в результате чего образуется аминометиленовое производное 5-(4-R-фенил)фуран-2(3H)-она (**3a-d**).



Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии на примере 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метил)фуран-2(3H)-она (**3a**).

В ИК спектре соединения 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метил)фуран-2(3H)-он (**3a**) наблюдаются полосы валентных колебаний С-Н связи в бензольном кольце при 3420 см^{-1} . Наличие лактонного фрагмента подтверждается сигналом при 1711 см^{-1} . Валентным колебаниям связи С-Н в CH_3 -группах соответствуют сигналы при 1424 см^{-1} . Сигнал при 1181 см^{-1} говорит о том, что в соединении присутствует фрагмент $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

В ЯМР ^1H спектре 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метил)фуран-2(3H)-она (**3a**) присутствует синглет винильного протона фуранового кольца при 7,07 м.д.. Синглет при 7,28 м.д. соответствует экзоциклическому

протону. Синглет протонов метильных групп находится при 3,33 м.д., а также дуплеты ароматических протонов проявляется при 7,37-7,39 м.д. и 7,59-7,62 м.д.

Окончательное доказательство строения соединений **3a-c** сделано на примере 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метил)фуран-2(3H)-она (**3a**) с привлечением рентгеноструктурного анализа.

Подходящий кристалл (**3a**) был выращен медленным охлаждением насыщенного раствора в 1,4-диоксане. Кристалл соединения (**3a**) (брутто формула $C_{13}H_{12}ClNO_2$, $M=249,69$ г/моль) желтый, имеет размеры $0,55*0,35*0,2$ мм³. Структура молекулы и нумерация атомов в ней показаны на рис. 2.

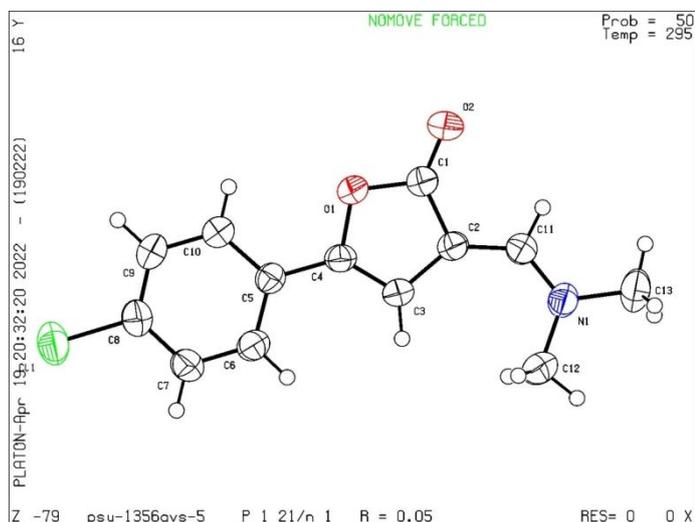


Рис. 2. Общий вид соединения **3a** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами ($p = 50\%$).

Соединение (**3a**) в кристалле находится в E-форме, кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе $P2_1/n$. Молекулярная структура 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метил)фуран-2(3H)-она содержит три ожидаемо плоских структурных фрагмента (бензольный и фураноновый циклы и винильную диметиламиногруппу). Элементарная ячейка включает в себя одну кристаллографически независимую молекулу. Молекулы в кристалле ориентированы друг по отношению к другу как «голова к хвосту».

Межплоскостные расстояния между фенильным и фуран-2(3H)-оновым кольцом составляет $3,788\text{\AA}$ (рис. 3), что говорит о наличии нековалентных взаимодействиях по типу π - π стекинговых.

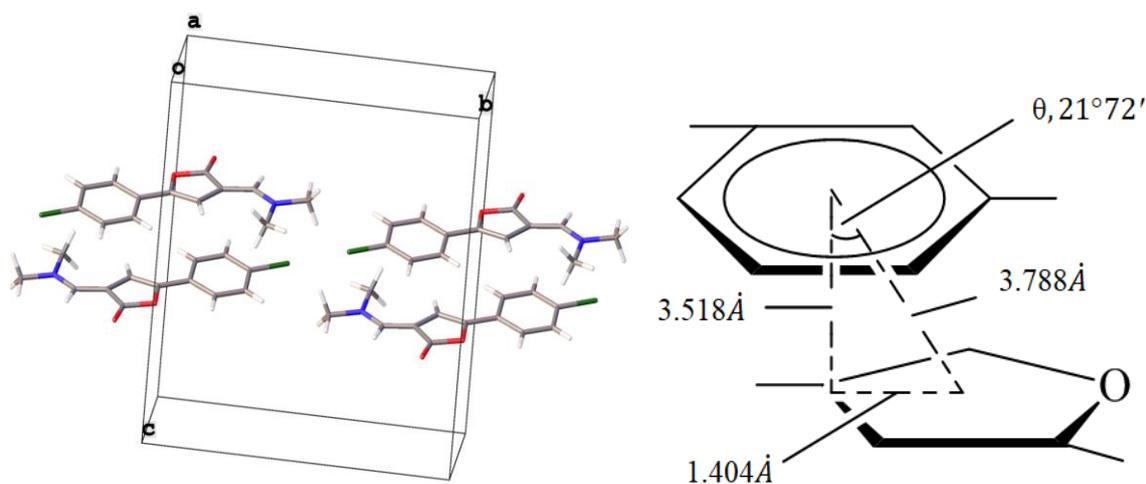
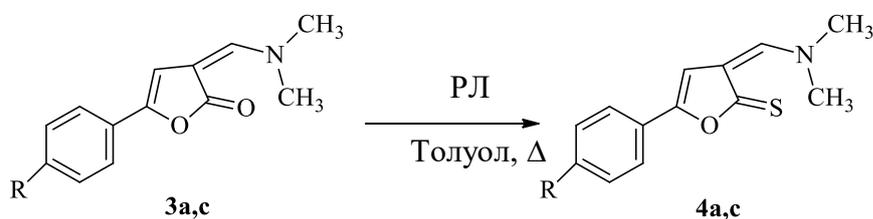


Рис. 3. Расширенная схема упаковки сложенных молекул и параметры укладки соединения **3a**.

2. Синтез 5-(4-R-фенил)-3-((диметиламино)метилден)фуран-2(3H)-тионов

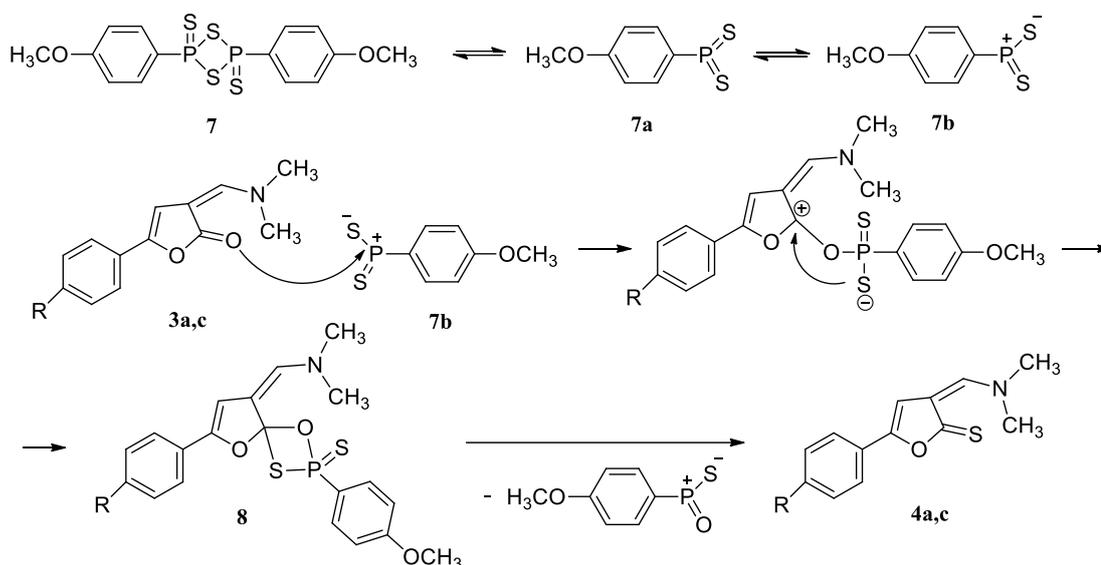
Введение атома серы в аминометиленовые производные фуран-2(3H)-онов может существенно изменить и расширить спектр их биологической активности. Нами было осуществлено тионирование 5-(4-R-фенил)-3-((диметиламино)метилден)фуран-2(3H)-онов (**3a,c**) селективным тионирующим реагентом Лавессона (**7**) при кипячении в эквимольном соотношении 1:1 в толуоле в течение 2ч.



При кипячении реакционной смеси происходит раскрытие центрального четырехчленного дитиадифосфетанового цикла с образованием двух частиц тиофосфенилида. Как видно из схемы, реагент Лавессона находится в равновесии с более реакционноспособным дитиофосфенилидом

7a,7b. Взаимодействие 7b с карбонильной группой

диметиламинометилефураноном приводит к образованию промежуточного циклического тиаоксафосфетана. При последующем разложении последнего образуется продукт 5-(4-R-фенил)-3-((диметиламино)метиле)фуран-2(3H)-тиона 4a,c.



Энергетическая диаграмма предполагаемой упрощённой схемы тиолирования была рассчитана в рамках DFT/B3LYP/6-31G(d) в вакууме с полной оптимизацией геометрии и анализом гессианов как основных состояний, так и предполагаемого переходного состояния (8).

Энергетический барьер реакции тиолирования 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метиле)фуран-2(3H)-она (3a) оценивается в 15.44 ккал/моль (рис. 4). Согласно полученным данным, тепловой эффект реакции следует ожидать эндотермическим, поскольку энтальпия образования продуктов лежит выше соответствующего значения для исходных реагентов. Движущей силой реакции называют, в том числе, ди- и тримеризацию образующихся в качестве побочных продуктов (4-метоксифенил)(тиоксо)фосфиноксидов. Рассматривается также возможность тиолирования последним субстрата с образованием (4-метоксифенил)фосфиндиоксида и, соответственно, появления продуктов его олигомеризации в результате реакции.

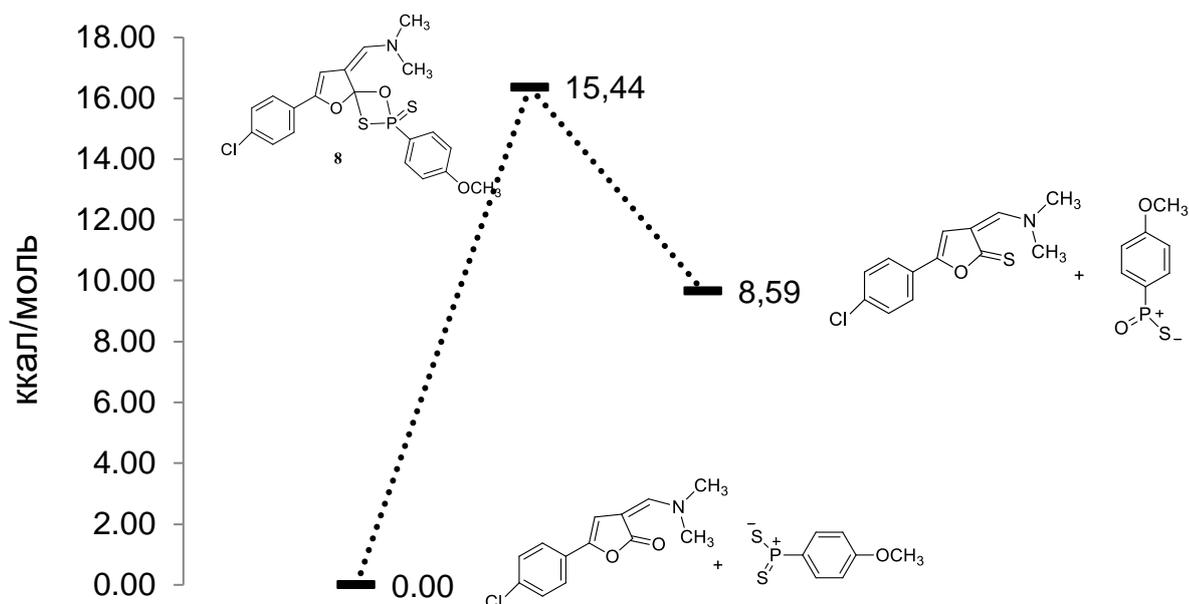


Рис. 4. Энергетическая диаграмма реакции тиолирования с помощью РЛ.

Структура полученных соединений подтверждена данными элементного анализа и ИК, ЯМР ^1H , НМВС спектроскопии на примере 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метилден)фуран-2(3Н)-тиона (**4a**).

В ИК спектре соединения (5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метилден)-фуран-2(3Н)-тион) (**4a**) наблюдаются полосы валентных колебаний С-Н связи в бензольном кольце при 3460 см^{-1} . Отсутствие сигнала лактонного фрагмента говорит о замещении атома кислорода на атом серы. Валентным колебаниям связи С-Н в CH_3 -группах соответствуют сигналы при 1396 см^{-1} . Сигнал при 1106 см^{-1} говорит о том, что в соединении присутствует фрагмент $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

В ЯМР ^1H спектре 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метилден)-фуран-2(3Н)-тиона (**4a**) присутствует синглет винильного протона фуранового кольца при 7,28 м.д.. Синглет при 8,08 м.д. соответствует экзоциклическому протону. В спектре появляется расщепление сигнала протонов метильных групп при 3,56 м.д. и 3,49 м.д.. Также представлены дуплеты ароматических протонов при 7,41-7,43 м.д. и 7,68-7,70 м.д.

Наличие кросс-пика (7,27/198,66) в НМВС спектре доказывает наличие C=S тионной группы в 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метилден)фуран-2(3H)-тионе **4a.**

ВЫВОДЫ

1. Разработаны условия синтеза и впервые получены 5-(4-R-фенил)-3-((диметиламино)метилен)фуран-2(3H)-оны реакцией 5-(4-R-фенил)фуран-2(3H)-она с N,N-диметилформамидом диметилацеталем.
2. Установлено, что лучшие выходы продуктов реакции и время превращения достигаются при использовании реактора герметичных сосудов.
3. На основании данных РСА установлено, что полученное соединение 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метилен)фуран-2(3H)-он существует в виде E-изомера.
4. Разработаны условия синтеза и впервые получены 5-(4-R-фенил)-3-((диметиламино)метилен)фуран-2(3H)-тионы реакцией 5-(4-R-фенил)-3-((диметиламино)метилен)фуран-2(3H)-она с реагентом Лавессона.
5. Состав и структура впервые полученных соединений устанавливалась с применением комплекса данных элементного анализа, ИК, ЯМР спектроскопии, двумерной НМВС спектроскопии, РСА.
6. По работе имеются публикации.