

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

Кафедра органической и биоорганической химии

3-(Гет)ариламинометилен-3H-фуран-2-оны. Синтез, строение
АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студентки II курса 251 группы

направления 04.04.01 «Химия»

Института химии

Бычковой Екатерины Евгеньевны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

д.х.н., профессор

должность, уч. степень,
уч. звание

подпись, дата

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Зав. Кафедрой органической
и биоорганической химии,

д.х.н., профессор

должность, уч. степень,
уч. звание

подпись, дата

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов, 2022 г

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных классов гетероциклических соединений, представляющих большой интерес, в связи с большим количеством химических превращений и практических применений, являются фуран-2(3*H*)-оны. Эти соединения имеют структуру, аналогичную природным субстратам, что делает их подходящими для тонкого органического синтеза.

А наличие в их структуре фуранонового кольца, гетероароматических заместителей и аминометилиденового фрагмента позволяет вступать в реакции алкилирования, ацилирования, с нуклеофильными реагентами, что является актуальным на сегодняшний день.

Соединения, содержащие в своей структуре аминометилиденовый фрагмент, используются в медицине, например, в качестве кардиотонических средств, агонистов рецепторов ГАМК, ингибиторов протеазы ВИЧ.

Анализ литературы показал отсутствие примеров синтеза енаминовых производных фуран-2(3*H*)-онов на основе гетероциклических аминов, что несомненно является значительным упущением.

Таким образом, разработка методик синтеза аминометилиденовых производных на основе 3*H*-фуран-2-онов является важнейшей перспективной задачей гетероциклической органической химии.

Цель данной работы заключается в разработке метода синтеза 3-(Гет)ариламинометилден-3*H*-фуран-2-онов и выявления закономерностей протекающих превращений. Для реализации поставленной цели выдвигаются следующие задачи:

1. Разработать оптимальные условия синтеза 3-(гет)ариламинометилден-3*H*-фуран-2-онов

2. Установить структуры и свойства синтезированных 3-(Гет)ариламинометилден-3*H*-фуран-2-онов методами ИК и ЯМР спектроскопии.

Основное содержание работы

Анализ данных периодической печати свидетельствует о том, что ариламинометиденовые системы на основе фуран-2(3*H*)-онов представляют колоссальный интерес для исследования специалистами различного профиля как с фундаментальной, так и с прикладной точек зрения.

Наличие фуранового кольца, аминометилиденового фрагмента и гетероароматических заместителей в данной структуре обуславливает синтетическую ценность фуран-2(3*H*)-онов, поскольку имеют в своей структуре несколько реакционных центров. В результате становится возможным протекание различных типов химических реакций: дециклизации, рециклизации, а также реакций с сохранением фуранового цикла.

А так как в литературе мало представлены примеры енаминовых производных фуран-2(3*H*)-онов на основе гетероциклических аминов, что является значительным упущением. Это делает актуальным разработку методик получения данного класса соединений.

2.1. Синтез 3-(гет)ариламинометилиден-3*H*-фуран-2-онов

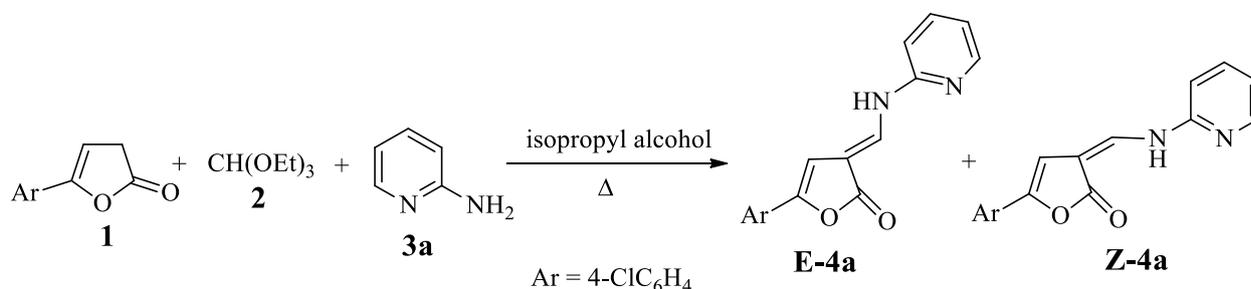
Ариламинометилден-3*H*-фуран-2-оны имеют высокий синтетический потенциал. Как субстраты они могут выступать в реакциях как активные метиленовые компоненты и нуклеофильные реагенты, что расширяет границы их применения в разнообразных химических превращениях.

Нами предложена методика синтеза гетариламинометилиденовых производных фуран-2(3*H*)-онов на основе трехкомпонентной реакции с участием триэтилортоформиата как электрофильной частицы и аминов гетероциклического ряда, где впервые в качестве активной метиленовой компоненты введены арил-3*H*-фуран-2-оны.

Выявлено, что взаимодействие 5-(4-хлорфенил)-3*H*-фуран-2-она, триэтилортоформиата и амина гетероциклического ряда- 2-аминопиридина при кипячении в абсолютизированном изопропиловом спирте, сопровождается

образованием ранее неизвестной системы- (*E*),(*Z*)-5-(4-хлорфенил)-3-((пиридин-2-иламино)метилен)фуран-2(3*H*)-она (**4a**).

Отличительной особенностью данного превращения является скорость реакции, составляющая 25 минут.

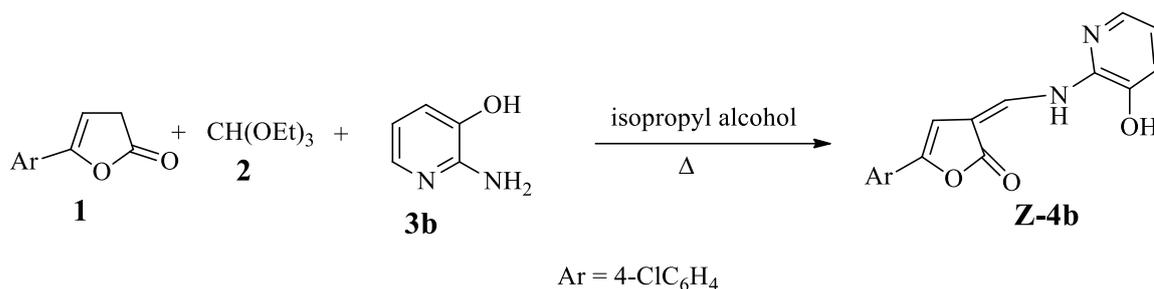


На основании данных ЯМР спектроскопии установлено, что наличие в структуре полученных соединений кратной связи C=C делает возможным существование продуктов - 5-(4-R-фенил)-3-((гетамино)метилен)-3*H*-фуран-2-онов (**4a**) в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров со значительным преобладанием (*E*)-изомеров. Доказательством этого служит дублирование сигналов в ЯМР ¹H спектре, зарегистрированного в ДМСО-*d*₆, экзоциклических протонов при 8.33-8.37 м.д. и 8.53-.56 м.д., синглетов винильных протонов фуран-2-онового фрагмента синглет при 6.96 м.д. и 7.05 м.д. и дублетов NH-протонов 10.31-10.38 м.д. и 10.82-10.90 м.д. для *Z*- и *E*- изомеров. Смещение равновесия в сторону (*E*)-диастереомера и уменьшение доли *Z*-диастереомеров при регистрации ЯМР-спектров в ДМСО-*d*₆, вероятно, связано с их способностью акцептировать водородные связи.

Отнесение интегральных интенсивностей сигналов NH-протонов позволяют количественно определить содержание соответствующих изомеров в равновесных смесях: *Z*-изомера по сигналу при 10.36 м.д. (0.13H) и *E*-изомера по сигналу при 10.85 м.д. (0.87H) для соединения **4a**.

В ИК спектре 5-(4-хлорфенил)-3-((пиридин-2-амино)метилен)фуран-2(3*H*)-она (**4a**) полосы поглощения аминной функции проявляются в области (3265-3223 см⁻¹), лактонного карбонила (1722 см⁻¹) и сложноэфирной функции (1637 см⁻¹).

Введение в трехкомпонентную реакцию 5-(4-хлорфенил)-3*H*-фуран-2-она, триэтилортоформиата и гетероциклического амина – 3-гидрокси-2-аминопиридина (**4b**), протекающую в одnoreакторном режиме, при кипячении в абсолютизированном изопропиловом спирте, сопровождается образованием (*Z*)-5-(4-хлорфенил)-3-[(3-гидрокси-2-аминопиридин)метилен]фуран-2(3*H*)-она (**4b**). В данном случае наблюдается сокращение времени протекания реакции до 5 минут, что, вероятно, связано с электродонорным действием гидроксильной группы на увеличение нуклеофильных свойств аминогруппы.



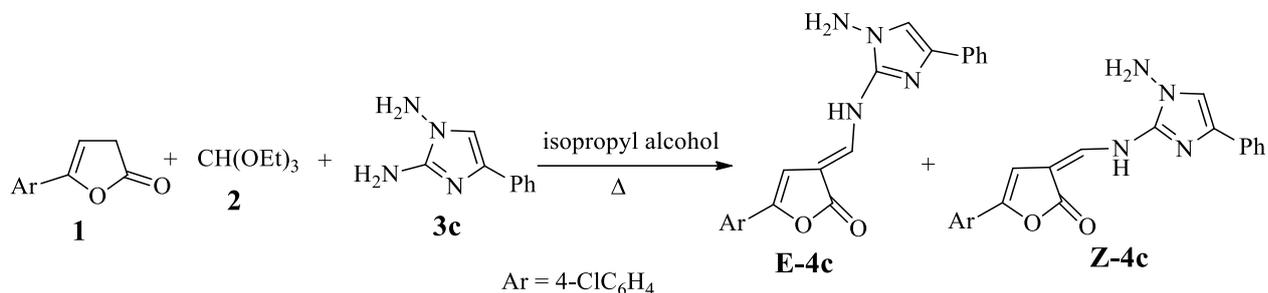
Строение 5-(4-хлорфенил)-3-[(3-гидрокси-2-аминопиридин)метилен]-фуран-2(3*H*)-она (**4b**) установлено на основании данными ЯМР ¹H спектроскопии.

В ЯМР ¹H спектре 5-(4-хлорфенил)-3-[(3-гидрокси-2-аминопиридин)метилен]фуран-2(3*H*)-онов (**4b**) зарегистрированного в ДМСО-*d*₆ отмечены мультиплеты ароматических протонов в области 7.53-7.60 м.д., синглеты экзоциклического протона при 8.57 м.д., и циклического протона при 7.02 м.д., синглеты протона аминогруппы при 10.39 м.д., и ОН- группы при 10.92 м.д. Продукт (**4b**) существует в растворе (ДМСО-*d*₆) в *Z*-форме, присутствие *E*-конформера не обнаружено, что объясняется дополнительными внутримолекулярными взаимодействиями между протоном ОН-группы, протоном NH-группы и атомом кислорода фуранонового кольца.

Имея в наличии оптимизированные условия, объем и универсальность этого протокола затем нами были исследованы превращения с использованием различных пятичленных гетероциклических аминов **4c-f**.

Взаимодействие 5-(4-хлорфенил)-3*H*-фуран-2-она, триэтилортоформиата и гетероциклического амина – 4-фенил-1,2-диаминоимдазола в условиях

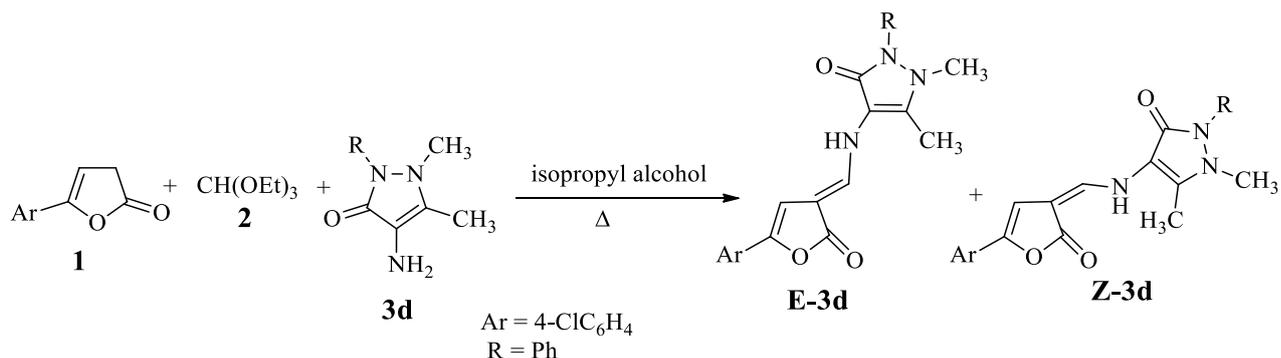
аналогичным вышеописанным, сопровождается образованием (*E*),(*Z*)-5-(4-хлорфенил)-3-[(4-фенил-1,2-диаминоимидазолов)метилен]фуран-2(3*H*)-онов (**4c**).



На основании данных ЯМР ¹H спектроскопии установлено строение 5-(4-хлорфенил)-3-[(4-фенил-1,2-диаминоимидазол)метилен]фуран-2(3*H*)-она (**4c**).

Так, в ЯМР ¹H спектре 5-(4-хлорфенил)-3-[(4-фенил-1,2-диаминоимидазолов)метилен]фуран-2(3*H*)-онов (**4c**), зарегистрированного в ДМСО-*д6* синглет аминогруппы находятся при 10.71 м.д. и дублет при 10.37-10.40 м.д., мультиплет ароматических протонов проявляется в области 7.42-7.60 м.д., дублеты при 7.73-7.74 м.д., 8.23-8.25 м.д. и синглет при 8.03 м.д. отвечает экзоциклическим протонам СН, дублет NH-группы при 6.04 и 6.13 д.м. Синглет при 7.0 м.д. соответствует протонам СН при С-Н фуран-2-онового фрагмента. Соотношение полученных изомеров составляет (*E*:*Z*) = 0,54 : 0,46.

При использовании в качестве аминокомпоненты 4-аминоантипирина в условиях трехкомпонентной *one-pot* реакции 5-(4-хлорфенил)-3*H*-фуран-2-она, триэтилортоформиата при кипячении реакционной смеси в абсолютизированном изопропиловом спирте приводит к образованию (*E*),(*Z*)-5-(4-хлорфенил)-3-[(4-аминоантипирин)метилен]фуран-2(3*H*)-онов (**4d**).

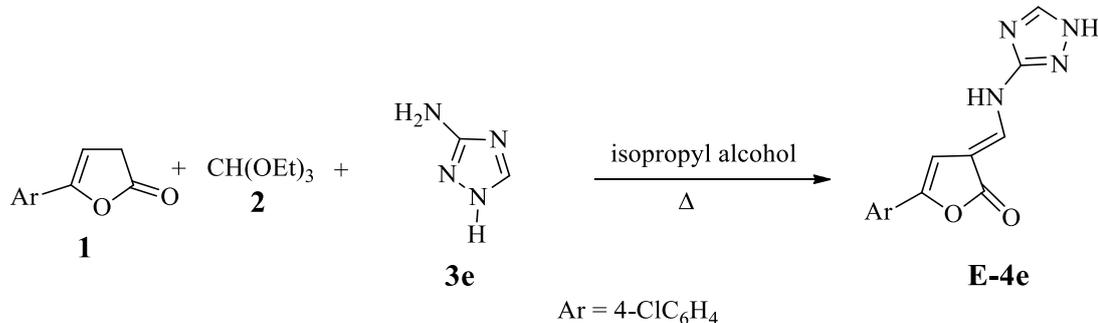


Строение 5-(4-хлорфенил)-3-[(4-аминоантипирин)метилен]фуран-2(3*H*)-она (**4d**) установлено на основании данными ИК ЯМР ¹H спектроскопии.

В ЯМР ¹H спектре 5-(4-хлорфенил)-3-[(4-аминоантипирин)метилен]фуран-2(3*H*)-онов (**4d**) зарегистрированного в ДМСО-*d*₆ отмечены мультиплеты ароматических протонов в области 7.33-7.56 м.д., дублеты при 7.87-7.90 м.д. и 8.04-8.08 м.д. отвечают экзоциклическим протонам СН, синглет при 7.10 м.д. соответствует протонам СН при С-Н фуран-2-онового фрагмента. Дублеты протонов NH-группы при 9.53-9.56 м.д. и 9.68-9.71 м.д. Соотношение полученных изомеров составляет (E:Z) = 0,85 : 0,15.

В ИК спектре 5-(4-хлорфенил)-3-[(4-аминоантипирин)метилен]фуран-2(3*H*)-она (**4d**) полосы поглощения аминогруппы проявляются в области (3460-3428 см⁻¹), лактонного карбонила (1749 см⁻¹) и сложноэфирной функции (1679 см⁻¹).

Установлено, что определяющее влияние на выход соединения (**4e,f**) имеет порядок смешения исходных реагентов. Вероятно, реакция протекает через первоначальное образование этоксиметиленового производного фуран-2(3*H*)-она, которое далее вступает во взаимодействие с аминореагентом при постепенном прибавлении, результатом данного превращения является (*E*)-5-(4-хлорфенил)-3-[(3-амино-1*H*-1,2,4-триазол)метилен]фуран-2(3*H*)-он (**4e**). В данном случае наблюдается образование только *E*-изомера, что, вероятно, связано с увеличением времени протекания реакции, чем у других аминов. (Кинетический контроль реакции), что, указывает на превращение кинетического аддукта *Z* в термодинамически контролируемый изомер *E*.

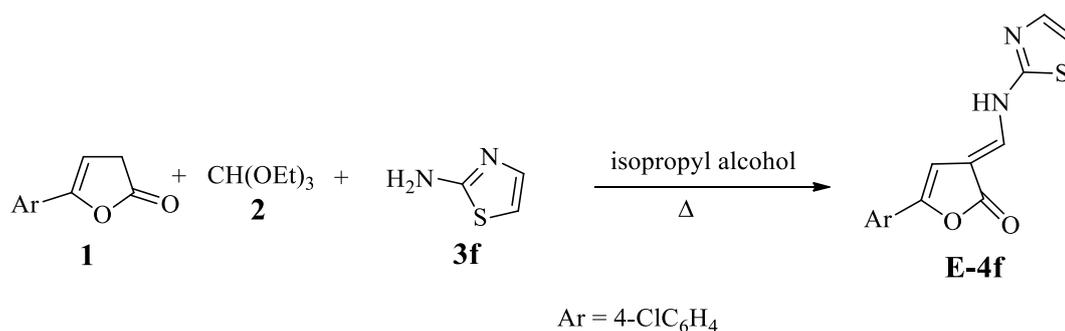


Строение 5-(4-хлорфенил)-3-[(3-амино-1*H*-1,2,4-триазол)метилен]-фуран-2(3*H*)-она (**4e**) установлено на основании данными ИК и ЯМР-спектроскопии.

Так в ЯМР ¹H спектре 5-(4-хлорфенил)-3-[(3-амино-1*H*-1,2,4-триазол)метилен]фуран-2(3*H*)-она (**4e**). Так в ЯМР ¹H спектре зарегистрированного в ДМСО-*d*6 отмечены мультиплеты ароматических протонов в области 7.45-7.54 м.д., дублет экзоциклических протонов СН при 7.90м.д. и 7.93м.д., и синглет при 8.46 м.д. Синглет при 7.17 м.д. соответствует протонам СН при С-Н-фуран-2-онового фрагмента, синглет NH триазольного фрагмента при 13.82 м.д., и дублет NH протонов при 11.29-11.32м.д.

В ИК спектре 5-(4-хлорфенил)-3-[(3-амино-1*H*-1,2,4-триазол)метилен]-фуран-2(3*H*)-она (**4e**) присутствуют полосы поглощения NH группы в области (3108-3280 см⁻¹ ,) присутствуют полосы поглощения лактонного карбонила (1736 см⁻¹) и сложноэфирной функции (1650 см⁻¹).

Аналогичная картина наблюдается и в случае использования в качестве гетероциклического амина – 2-аминотиазола. Данное превращение сопровождается формированием 5-(4-хлорфенил)-3-[(2-аминотиазол)метилен]-фуран-2(3*H*)-она (**4f**).



Строение 5-(4-хлорфенил)-3-[(2-аминотиазол)метилен]фуран-2(3*H*)-она (**4f**) установлено на основании данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии.

Так в ЯМР ¹H спектре 5-(4-хлорфенил)-3-[(2-аминотиазол)метилен]-фуран-2(3*H*) –она (**4f**) зарегистрированного в ДМСО-*d*6 отмечены мультиплеты ароматических протонов в области 7.42-7.59м.д., синглеты экзоциклических протонов 7.90 м.д., и 8.22м.д., синглет при 7.05 м.д. и дублет 7.24-

7.25, отвечающий сигналу циклических протонов, уширенные синглеты NH протонов при 11.36 м.д., и 11.84 м.д.

В ИК спектре 5-(4-хлорфенил)-3-[(2-аминотиазол)метилен]фуран-2(3H)-она (11b) присутствуют полосы поглощения NH группы в области (3271-3216 cm^{-1}) присутствуют полосы поглощения лактонного карбонила (1728 cm^{-1}) и сложноэфирной функции (1661 cm^{-1}).

Подтверждением в пользу образования полученной системы в виде E-изомера может служить совокупность данных гомоядерной корреляционной спектроскопии при селективном возбуждении в формате NOESY1D.

Так, в спектре NOESY1D соединения (**4f**) отсутствует корреляция между винильным протоном фуран-2-онового фрагмента и протона экзоциклической связи. Наблюдается кросс-пик 7.01/7.58 м.д., позволяющий полагать о пространственной сближенности ароматических протонов с протоном фуранового кольца.

Таким образом, использование гетероциклических аминов приводит к образованию аминометилденовых производных арил-3H-фуран-2-онов (**4a-f**). Реакция осуществляется в режиме *one-pot* и первоначально приводит к образованию 3-этоксиметиленовых производных 3H-фуран-2-онов с последующей реакцией с аминами гетероциклического ряда в растворе изопропилового спирта. Однако, в случае использования в качестве аминокомпонент 3-амино-1H-1,2,4-триазола и 2-аминотиазола реакция осуществима только при последовательном смешении исходных реагентов.

Гетероциклический амин реагирует по наиболее электрофильному атому углерода метилденового фрагмента с образованием смеси E и Z изомеров соединений (**4a,c,d**), соотношение полученных изомеров определяется природой гетероциклического фрагмента. На основании данных ЯМР ^1H спектроскопии сделано заключение о выделении соединений (**4a,c,d**) в виде смеси E и Z изомеров. В случае использования 3-амино-1H-1,2,4-триазола и 2-аминотиазола образуется только E-изомер.

ВЫВОДЫ

1. Нами разработана новая методика синтеза 3-(гет)ариламинометилен-3*H*-фуран-2-онов *one-pot* конденсацией 5-(4-хлорфенил)-3*H*-фуран-2-она, триэтилортоформиата и аминов гетероциклического ряда в условиях термического активации реакционной смеси.
2. Методами ИК и ЯМР ^1H – спектроскопии исследованы структуры и свойств синтезированных 5-арил-3-(гет)ариламинометилен-3*H*-фуран-2-онов.