

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»
Кафедра органической и биорганической химии

Синтез спиросоединений на основе реакции замещённых
фуран(пиррол)-2-онов, 4Н-оксазолонов с 1,4-дитиандиолом

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студентки II курса 251 группы
направления 04.04.01 – «Химия»

Института химии

Прокопчук Анны Алексеевны

Научный руководитель:

<u>Зав. кафедрой, д.х.н., профессор</u>	_____	<u>А. Ю. Егорова</u>
должность, уч. степень, уч. звание	подпись, дата	инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

<u>д.х.н., профессор</u>	_____	<u>А. Ю. Егорова</u>
должность, уч. степень, уч. звание	подпись, дата	инициалы, фамилия

Саратов 2023

Актуальность и цель работы. Большую роль среди других самых разнообразных классов гетероциклических соединений играют 5-(Ar-R)-3-арилметилден-3Н-фуран-2-оны, их N-гетероаналоги 5-(Ar-R)-3-арилметилден-3Н-пиррол-2-оны, 4-арилиден-2-R-5(4Н)-оксазолонны. Данные соединения вступают в реакции различного типа благодаря наличию арилиденной связи, 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, 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, благодаря интересным конформационным особенностям и широкому спектру применений.

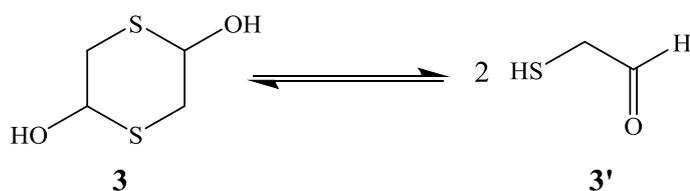
Объединяя в одном соединении, оба класса гетероциклических соединений, получают уникальные, ранее неизвестные соединения, которые обладают набором совершенно новых свойств. Для синтеза подобного типа веществ (Ar-R)-3-арилметилден-3Н-фуран-2-оны, их N-гетероаналоги 5-(Ar-R)-3-арилметилден-3Н-пиррол-2-оны, 4-арилиден-2-R-5(4Н)-оксазолонны и 5-Ar-3-[(R-фениламино)метилден]фуран-2(3Н)-оны являются превосходными каркасами. А удобным для осуществления данной цели подходит такой реагент как 1,4-дитиан-2,5-диол, бифункциональная природа которого позволяет ему участвовать в качестве универсального двухуглеродного синтона во множестве реакций.

Цель работы заключается в разработке условий и проведении взаимодействия замещенных 3Н-фуран-2-онов, их N-гетероаналогов 3Н-пиррол-2-онов, 4Н-оксазолонов с 1,4-дитиан-2,5-диолом, определении

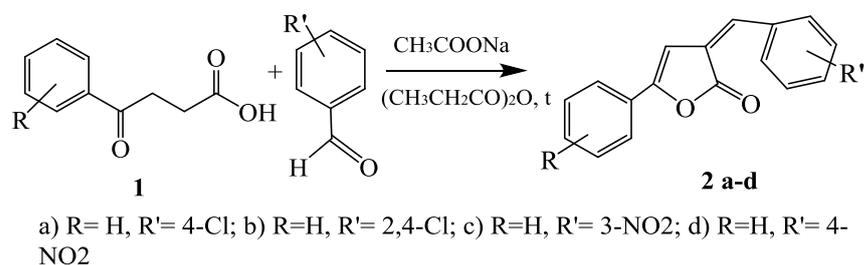
схемы процесса, установлении структуры продуктов реакции на основании данных элементного анализа и современных физико-химических методов (ИК-, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C) спектроскопии, проведение расчета биологической активности синтезированных соединений при помощи пакета компьютерных программ PASS.

Основное содержание работы

1,4-дитиан-2,5-диол **3** широко используется в качестве привлекательной платформы для получения серосодержащих молекул. Бифункциональная природа меркаптоацетальдегида **3'**, легко высвобождаемого *in situ* из димерного гемитиоацетала **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:



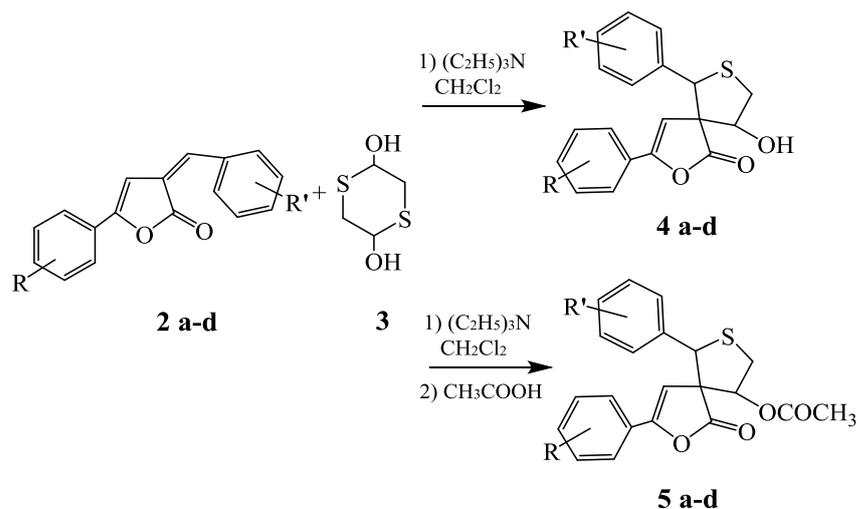
В качестве исходных соединений для синтеза с 1,4-дитиан-2,5-диолом **3** были использованы 5-(Ar-R)-3-арилметилден-3Н-фуран-2-оны **2 a-d**, которые были получены по известной методике с выходами до 78%:



Физико-химические характеристики совпадают с литературными данными.

Разработаны условия и изучено взаимодействие 3Н-фуран-2-онов с 1,4-дитиан-2,5-диолом, с использованием $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ в качестве катализатора.

Взаимодействие 5-(Ar-R)-3-арилиден-3Н-фуран-2-онов с 1,4-дитиан-2,5-диолом проводилось в присутствии $(C_2H_5)_3N$ при постоянном перемешивании при комнатной температуре, с образованием 6-(Ar-R')-9-гидрокси-3-(Ar-R)-2-оксо-7-тиаспиро[4.4]нон-3-ен-1-онов **4 a-d**. 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 **5 a-d** с выходами до 73%.



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

Состав и строение полученных соединений **5 a-d** установлено с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии.

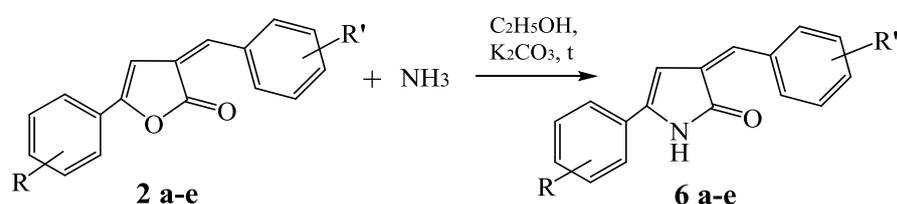
В ИК-спектрах соединений **5 a-d** присутствуют колебания лактонного фрагмента (O-C=O) и сложноэфирного фрагмента (O-C=O) (1754-1784 см⁻¹), C-H связи в фураноновом кольце (3091- 3156 см⁻¹), C-H связи в тиофановом кольце и в СН₃ группах (2849-2979 см⁻¹), C-H связи ароматических колец (2998-3084 см⁻¹).

Структура соединения **5c** была подтверждена данными ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии.

В спектре ЯМР ¹H (DMSO) присутствуют мультиплеты sp²-гибризованных атомов углерода ароматических колец 7,55-8,39 м.д., синглет протона фуранонового цикла 7,30 м.д., синглет протона тиофанового цикла при ароматическом кольце при 5,49 м.д., квадруплет

протонов метиленового звена тиофанового цикла 2,79-2,84 м.д., синглет протонов ацетильной группы 2,55 м.д., синглет метинового протона 1,77 м.д.

Этот же процесс мы распространили на азотистые гетероциклы. В реакцию подобного типа были введены такие гетероаналоги как 3-арилметилден-3Н-пиррол-2-оны (**6 а-е**). Последние были получены по известной методике при взаимодействии 3-арилметилден-3Н-фуран-2-онов (**2 а-е**) с 25%-ным водно-спиртовым раствором аммиака в присутствии K_2CO_3 , с выходами до 70%.

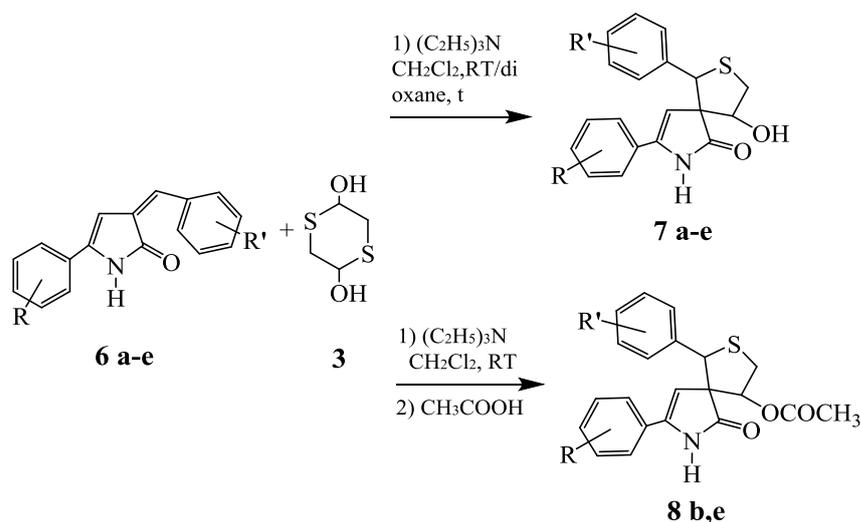


- a) R= H, R'= 4-Cl; b) R=H, R'= 3-NO₂; c) R= 4-Cl, R'= 4-Cl; d) R= 4-Cl, R'= 2,4-Cl;
e) R= 4-Cl, R'= 3-NO₂

Физико-химические характеристики совпадают с литературными данными.

Разработаны условия взаимодействия 3Н-пиррол-2-онов с 1,4-дигидрокси-2,5-диолом, с использованием $(C_2H_5)_3N$ в качестве катализатора.

Взаимодействие 5-(Ar-R)-3-арилиден-3Н-пиррол-2-онов **6 а-е** с 1,4-дигидрокси-2,5-диолом **3** проводилось в присутствии $(C_2H_5)_3N$ при комнатной температуре/при кипячении с образованием 1-(Ar-R')-4-гидрокси-8-(Ar-R)-2-тиа-7-азаспиро[4.4]нон-8-ен-6-онов **7 а-е**, с выходами до 57%. Затем полученную смесь обрабатывали уксусной кислотой, что привело к выделению 8-(Ar-R)-1-(Ar-R')-6-оксо-2-тиа-7-азаспиро[4.4]нон-8-ен-4-ил ацетатов **8 б,е** с выходами до 62%. В процессе реакции наблюдалось изменение окраски раствора с оранжевого на бесцветный, что служило дополнительным доказательством проведения процесса.



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

Состав и строение полученных соединений **7 a-e** установлено с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии.

В ИК-спектрах соединений **7 a-e** присутствуют колебания кетонного фрагмента (O-C=O) и сложноэфирного фрагмента (O-C=O) (1692-1705 см⁻¹), гидроксильной группы (3423 см⁻¹), N-H связи в пирролоновом кольце (3159-3236 см⁻¹), C-H связи в пирролоновом кольце (3130-3188 см⁻¹), C-H связи в тиофановом кольце (2923-2976 см⁻¹), C-H связи ароматических колец (3044-3092 см⁻¹).

В ИК-спектрах соединений **8 b,e** присутствуют колебания кетонного фрагмента (O-C=O) (1695-1709 см⁻¹), N-H связи в пирролоновом кольце (3172-3207 см⁻¹), C-H связи в пирролоновом кольце (3182-3188 см⁻¹), C-H связи в тиофановом кольце (2962-2975 см⁻¹), C-H связи ароматических колец (3034-3087 см⁻¹).

Структура соединения **7e** была подтверждена данными ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии.

В спектре ЯМР ¹H (DMSO) присутствуют синглет протона пирролонового фрагмента NH группы 10,71 м.д., мультиплеты ароматических протонов в области 7,29-8,30 м.д., синглет протона пирролонового цикла при 6,93 м.д., синглет протона тиофанового цикла при ароматическом кольце 5,32 м.д., синглет протона гидроксильной

группы 4,50 м.д., дублет протонов метиленового звена тиюфанового цикла при 3,34-3,36 м.д., синглет метинового протона при 1,21 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C в слабом поле отмечен сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ пирролонового цикла при 170,97 м.д., серия сигналов атомов углерода ароматических колец в области 123,94–137,50 м.д., сигнал атома углерода $\text{C}-\text{N}$ пирроллонового цикла при 97,91 м.д., сигнал четвертичного атома углерода пирролонового кольца при тиюфановом звене при 68,65 м.д., сигнал атома углерода тиюфанового кольца при 63,06 м.д., сигнал атома углерода метиленового звена тиюфанового цикла при 52,48 м.д., сигнал атома углерода при гидроксильной группе при 7,66 м.д.

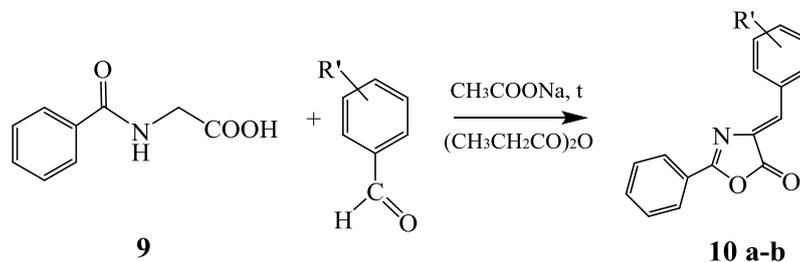
Структура соединения **8e** была подтверждена данными ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии.

В спектре ЯМР ^1H (DMSO) присутствуют синглет протона пирролонового фрагмента NH группы 10,68 м.д., мультиплеты ароматических протонов в области 7,30-8,48 м.д., синглет протона пирролонового цикла при 6,93 м.д., синглет протона тиюфанового цикла при ароматическом кольце 5,28 м.д., дублет протонов метиленового звена тиюфанового цикла при 3,05-3,06 м.д., синглет протона ацетильной группы 2,07 м.д., синглет метинового протона при 1,15 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C в слабом поле отмечен сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ пирролонового цикла при 170,97 м.д., серия сигналов атомов углерода ароматических колец в области 123,94–137,52 м.д., сигнал атома углерода $\text{C}-\text{N}$ пирроллонового цикла при 97,90 м.д., сигнал четвертичного атома углерода пирролонового кольца при тиюфановом звене при 69,19 м.д., сигнал атома углерода тиюфанового кольца при 63,21 м.д., сигнал атома углерода метиленового звена тиюфанового цикла при 46,25 м.д., сигнал атома углерода метильной группы ацетильного фрагмента при 25,93 м.д.

В качестве дальнейших исследований в реакцию с 1,4-дитиан-2,5-дионом были введены 4-арилиден-2-R-5(4H)-оксазолонь (**10 a-b**).

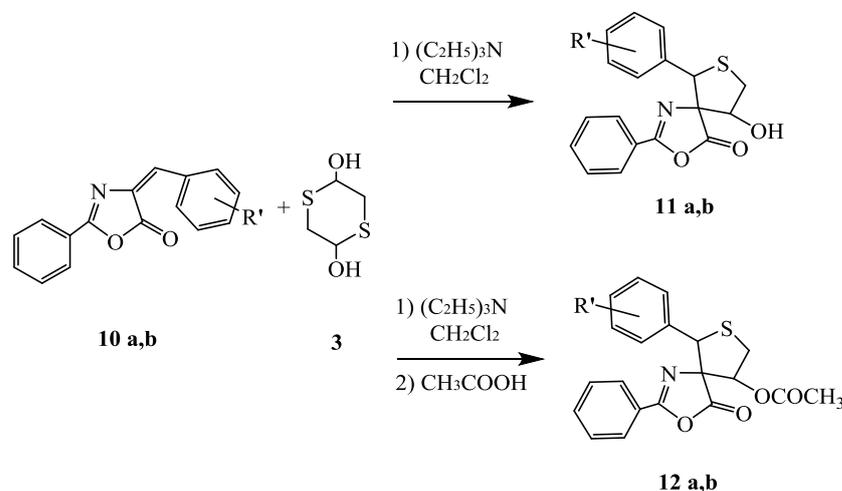
Последние были получены по известной методике при конденсации ароматического альдегида с гиппуровой кислотой (**9**) в присутствии уксусного ангидрида и ацетата натрия (реакция Эрленмейера-Плехля) с выходами до 84%.



a) R= H, R'= 4-Cl; b) R=H, R'= 2,4-Cl

Разработаны условия взаимодействия 4Н-оксазолонов **10 a,b** с 1,4-дитиан-2,5-диолом **3**, с использованием $(C_2H_5)_3N$ в качестве катализатора.

Взаимодействие 4-арилиден-2-R-5-(4H)-оксазолонов **10 a,b** с 1,4-дитиан-2,5-диолом **3** проводилось в присутствии $(C_2H_5)_3N$, при постоянном перемешивании при комнатной температуре с образованием 6-(Ar-R')-9-гидрокси-2-Ph-3-окса-7-тиа-1-азаспиро[4.4]нон-1-ен-4-онов **11 a,b**, выходы до 79%. Затем полученную смесь обрабатывали уксусной кислотой, что привело к выделению 6-(Ar-R')-4-оксо-2-Ph-3-окса-7-тиа-1-азаспиро[4.4]нон-1-ен-9-ил ацетатов **12 a,b** с выходами до 87%. В процессе реакции наблюдалось изменение окраски раствора с желтого на бесцветный, что служило дополнительным доказательством проведения процесса.



a) R= H, R'= 4-Cl; b) R= H, R'= 2,4-Cl

Состав и строение полученных соединений **11 a,b** и **12 a,b** установлено с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии.

В ИК-спектрах соединений **11 a,b** присутствуют характеристические сигналы лактонного фрагмента ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$) ($1635\text{-}1654\text{ см}^{-1}$), связи $-\text{C}=\text{N}$ ($1471\text{-}1491\text{ см}^{-1}$), гидроксильной группы (3417 см^{-1}), $\text{C}-\text{H}$ связи в тиюфановом кольце ($2926\text{-}2929\text{ см}^{-1}$), $\text{C}-\text{H}$ связи ароматических колец ($3034\text{-}3073\text{ см}^{-1}$).

В ИК-спектрах соединений **12 a,b** присутствуют характеристические сигналы лактонного фрагмента ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$) и сложноэфирного фрагмента ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$) ($1733\text{-}1748\text{ см}^{-1}$), связи $-\text{C}=\text{N}$ ($1471\text{-}1484\text{ см}^{-1}$), $\text{C}-\text{H}$ связи в тиюфановом кольце ($2925\text{-}2931\text{ см}^{-1}$), $\text{C}-\text{H}$ связи ароматических колец ($3031\text{-}3079\text{ см}^{-1}$).

Структура соединения **11a** была подтверждена данными ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии.

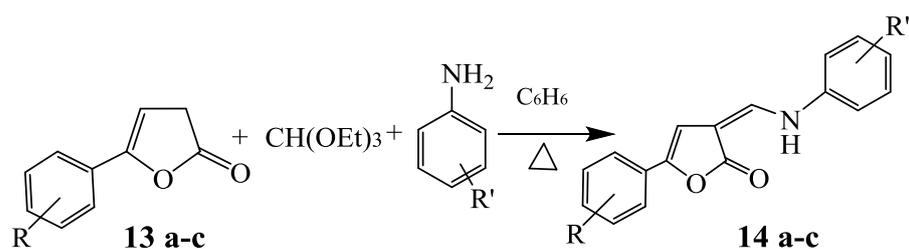
В спектре ЯМР ^1H (CHCl_3) присутствуют мультиплеты ароматических протонов в области $7,12\text{-}7,57$ м.д., синглет протона тиюфанового цикла при ароматическом кольце $5,26$ м.д., синглет протона гидроксильной группы $3,67$ м.д., квадруплет протонов метиленового звена тиюфанового цикла при $3,00\text{-}3,06$ м.д., синглет метинового протона при $1,26$ м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C в слабом поле отмечен сигнал атома углерода $\text{C}=\text{O}$ пирролонового цикла при $184,91$ м.д., серия сигналов атомов углерода ароматических колец в области $127,04\text{-}132,26$ м.д., сигнал атома углерода $\text{C}-\text{N}$ пирроллонового цикла при $101,36$ м.д., сигнал четвертичного атома углерода пирролонового кольца при тиюфановом звене при $86,69$ м.д., сигнал атома углерода тиюфанового кольца при $53,79$ м.д., сигнал атома углерода метиленового звена тиюфанового цикла при $45,34$ м.д., сигнал атома углерода при гидроксильной группе при $8,46$ м.д.

Структура соединения **12a** была подтверждена данными ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии.

В спектре ЯМР ^1H (CHCl_3) присутствуют мультиплеты ароматических протонов в области 7,13-7,55 м.д., синглет протона тиофанового цикла при ароматическом кольце 5,26 м.д., синглет протона гидроксильной группы 3,67 м.д., квадруплет протонов метиленового звена тиофанового цикла при 2,97-3,02 м.д., синглет метинового протона при 2,00 м.д., синглет протонов ацетильной группы 1,42 м.д.

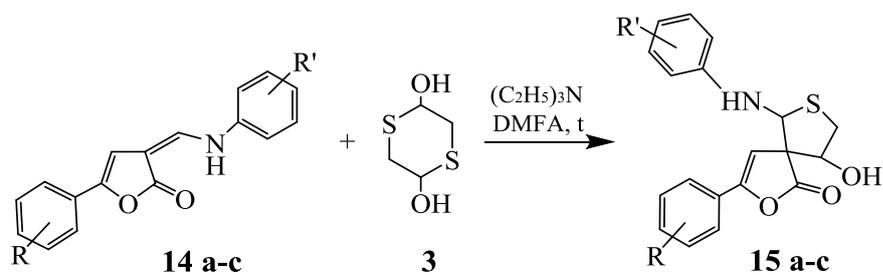
В продолжении работы нами было исследовано взаимодействие 1,4-дитиан-2,5-диола **3** с 3-(гет)ариламинометилден-3Н-фуран-2-онами **14 а-с**, которые были получены трехкомпонентной реакцией 5-(4-*Ar*-*R*)-3Н-фуран-2-она **13 а-с**, триэтилортоформиата и ароматических аминов. В условиях термической активации реакционной смеси происходит образование 5-*Ar*-3-[(*R*-фениламино)метилден]фуран-2(3Н)-онов **14 а-с**, с выходами до 82%.



a) $\text{R}=4\text{-CH}_3$, $\text{R}'=4\text{-NO}_2$; b) $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=4\text{-Br}$; c) $\text{R}=4\text{-Cl}$, $\text{R}'=4\text{-Br}$

Разработаны условия взаимодействия 5-*Ar*-3-[(*R*-фениламино)метилден]фуран-2(3Н)-онов **14 а-с** с 1,4-дитиан-2,5-диолом **3**, с использованием $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ в качестве катализатора.

Взаимодействие 5-*Ar*-3-[(*R*-фениламино)метилден]фуран-2(3Н)-онов **14 а-с** с 1,4-дитиан-2,5-диолом **3** проводилось в присутствии $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ при нагревании в течении 3 часов с образованием 6-((*Ar*-*R'*)амино)-9-гидрокси-3-(*Ar*-*R*)-2-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-3-ен-1-онов **15 а-с**, с выходами до 51%:



a) R=4-CH₃, R'=4-NO₂; b) R=H, R'=4-Br; c) R=4-Cl, R'=4-Br

Состав и строение полученных соединений **15 a-c** установлено с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹H спектроскопии.

В ИК-спектрах соединений **15 a-c** присутствуют колебания лактонного фрагмента (O-C=O) (1722-1726 см⁻¹), гидроксильной группы (3419 см⁻¹), N-H связи (3217-3267 см⁻¹), C-H связи в фураноновом кольце (3103- 3109 см⁻¹), C-H связи в тиофановом кольце (3055-3067 см⁻¹), C-H связи ароматических колец (3033-3080 см⁻¹).

Структура соединения **15a** была подтверждена данными ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии.

В спектре ЯМР ¹H соединения **15a** (DMSO) присутствуют синглет протона NH-группы 10,64 м.д., мультиплеты ароматических протонов в области 7,26-8,21 м.д., синглет протона фуранонового цикла при 6,59 м.д., синглет протона гидроксильной группы 4,80 м.д., синглет протона тиофанового цикла при аминифенильном кольце 2,87 м.д., дублет протонов метиленового звена тиофанового цикла при 2,52-2,53 м.д., синглет метинового протона при 1,21 м.д.

В спектре ЯМР ¹³C соединения **15a** в слабом поле отмечен сигнал атома углерода C=O фуранонового цикла при 176,39 м.д., серия сигналов атомов углерода ароматических колец в области 124,24 – 134,75 м.д., сигнал четвертичного атома углерода фуранонового цикла при ароматическом фрагменте при 98,99 м.д., сигнал четвертичного атома углерода при тиофановом звене при 88,45 м.д., сигнал атома углерода тиофанового кольца при 63,54 м.д., сигнал атома углерода метиленового

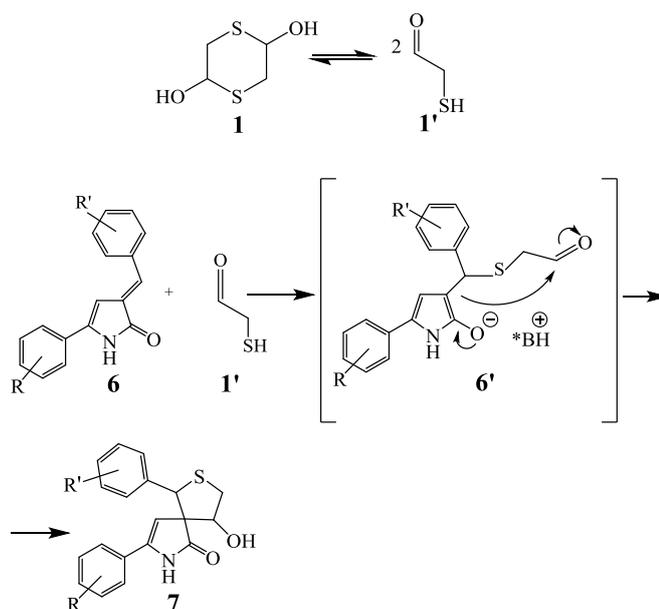
звена тиофанового цикла при 47,16 м.д., сигнал атома углерода при гидроксильной группе 9,17 м.д.

Сtereoхимические особенности исходных соединений **14 а-с** вносят вклад в формирование спироциклического кольца. Наличие близкорасположенного атома азота к лактонному кислороду и возможность существования в различных таутомерных формах затрудняет взаимодействие. Что влечет за собой более жесткие условия, увеличение времени процесса, уменьшение выхода продукта.

Схема реакции аналогична для всех структур, продемонстрируем на примере 5-(Ar-R)-3-арилиден-3Н-пиррол-2-онов **6**.

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-пиррол-2-ону **6**, чтобы получить анион **6'**, обладающий ароматическим характером.

Затем проходит внутримолекулярная альдольная конденсация, которая приводит к построению пятичленного тетрагидротиофенового каркаса **7**.



ВЫВОДЫ

1. Разработаны условия взаимодействия замещенных 3Н-фуран-2-онов, 3Н-пиррол-2-онов, 4Н-оксазолонов с 1,4-дитиан-2,5-диолом, что позволило получить с хорошими выходами спироциклические структуры с различным набором гетероциклов.

2. Определены закономерности в характере взаимодействия, предложена и обоснована схема процесса.

3. Разработаны универсальные подходы к синтезу спиросоединений сочетающих в структуре тетрагидротиофеновый и фураноновый/пирролоновый/оксазолоновый кольца с различной комбинацией гетероатомов.

4. Показано что реакция носит общий характер и протекает по типу присоединения тио-Михаэля с последующей внутримолекулярной альдольной конденсацией и приводит к формированию продукта, состоящего из спиросочлененных тетрагидротиофенового и фуранонового/пирролонового/оксазолонового колец.

5. Показано что наличие электронодонорного заместителя при экзоциклической C=C связи приводит к увеличению времени процесса, к уменьшению выхода.

6. Создана библиотека новых спироциклических соединений, сочетающих в структуре тетрагидротиофеновый и фураноновый/пирролоновый/оксазолоновый кольца с различной комбинацией гетероатомов: 14 - гидроксипроизводных, 8 - ацетильных производных.

7. Состав и структура впервые полученных продуктов реакции охарактеризованы с применением элементного анализа и современных физико-химических методов (ИК-, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C) спектроскопии.