

**ЧАЛИКИДИ ПЕТРАКИС НИКОЛАЕВИЧ**

**ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ФУРАНОВ МЕТОДОМ  
ГОМОЛИТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ КАК ПУТЬ К ИХ  
β-ОКСОКАРБОНИЛЬНЫМ ПРОИЗВОДНЫМ**

**02.00.03 – органическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Владикавказ - 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» (ФГБОУ ВПО «СОГУ им. К.Л.Хетагурова»)

*Научный  
руководитель:*

**Абаев Владимир Таймуразович**  
доктор химических наук, профессор  
заведующий кафедрой органической химии  
факультета химии, биологии и биотехнологии  
ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинский  
государственный университет имени К. Л.  
Хетагурова» (г. Владикавказ)

*Официальные  
оппоненты:*

**Доценко Виктор Викторович**  
доктор химических наук, профессор  
заведующий кафедрой органической химии и  
технологии факультета химии и высоких  
технологий ФГБОУ ВПО «Кубанский  
государственный университет» (г. Краснодар)

**Демидов Олег Петрович**  
кандидат химических наук, доцент  
старший научный сотрудник лаборатории новых  
органических материалов НИИ химии и  
химической технологии ФГАОУ ВО «Северо-  
Кавказский федеральный университет» (г.  
Ставрополь)

*Ведущая организация:*

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы  
народов» (г. Москва)

Защита диссертации состоится “25” декабря 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.208.14 по химическим наукам при Южном федеральном университете в здании НИИ физической и органической химии, конференц-зал по адресу: 344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке Южного федерального университета по адресу: 344006, г. Ростов-на-Дону ул. Зорге 21Ж, 2 этаж и на сайте ЮФУ <http://hub.sfedu.ru/diss/>

Автореферат разослан

Ученый секретарь диссертационного совета  
Д 212.208.14 при ЮФУ  
доктор химических наук

Морковник Анатолий Савельевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы.

В настоящее время относительное затишье в химии фурана сменилось бурным ростом исследований в этой области. В значительной мере это связано с общей тенденцией в индустрии к переходу на возобновляемое сырьё. Так, будучи легкодоступными соединениями получаемых из отходов переработки сельскохозяйственной продукции, такие "молекулярные платформы" как фурфурол, 5-гидроксиметилфурфурол и фуран-2,5-дикарбоновая кислота представляют собой перспективное сырьё для производства лекарственных препаратов, пластмасс, авиационного и автомобильного топлива, растворителей и реагентов разнообразного применения. С другой стороны уникальный набор химических свойств присущих фурану, таких, как лёгкое электрофильное замещение, металлирование, склонность к реакциям циклоприсоединения и раскрытия цикла, делает фурановые производные зачастую незаменимыми синтонами в синтезе карбо- и гетероциклических соединений. Рециклизации функционализированных фуранов в кислой среде, включающие образование различных карбокатионных интермедиатов (реакция Бутина) позволяют получать разнообразные кислород- и азотсодержащие бензаннелированные гетероциклы, например, индолы, изохинолоны, хинолины, циннолины,  $\gamma$ -карболины, кумарины.

Однако, описанные до сих пор примеры подобных рециклизаций были реализованы на производных 2-арилфурана или 2-бензилфурана. Практически ничего не известно о протекании таких реакций в системах где фурановый цикл связан с арильной группой двухуглеродным линкером, что очевидно связано с малой доступностью таких систем. Для развития метода синтеза гетероциклических соединений, по реакции рециклизации фуранового цикла, в диссертационной работе была проведена обширная работа по разработке методов синтеза функционализированных производных

арилфурфурилэтана путем гомолитического замещения в фурановом ядре под действием свободных радикалов, содержащих функциональную группу.

**Целью работы** заключалась в разработке хемоселективного синтеза арил(фурфурил)кетонов, амидов и эфиров фурилуксусной кислоты алкилированием производных фурана функционализированными свободными радикалами, генерируемыми из *O*-этил(фенацил)ксантогенатов; и изучении реакционной способности полученных соединений.

В связи с этим были поставлены следующие **задачи исследования:**

– изучить влияние реакционных условий и строения исходных соединений на направление и эффективность протекания реакции радикального алкилирования производных фурана свободными радикалами, генерируемыми из *O*-этил(фенацил)ксантогенатов под действием реагента Фентона;

– разработать на этой основе препаративные методы синтеза различных арил(фурфурил)кетонов, а также амидов и эфиров фурилуксусной кислоты и определить границы применимости реакции;

– разработать препаративные методы синтеза  $\beta$ -кетосульфонов и 1,4-диарил-1,4-дикетонов различного строения;

– изучить взаимодействие арил(фурфурил)кетонов с фенилгидразином, определить влияние реакционных условий и строения исходных соединений на направление и эффективность протекания реакции; разработать метод получения производных пиразола рециклизацией арил(фурфурил)кетонов гидразинами;

#### **Научная новизна.**

Изучена реакция радикального алкилирования производных фурана свободными радикалами, генерируемыми из *O*-этил(фенацил)ксантогенатов под действием реагента Фентона в ДМСО.

Найдено, что такое алкилирование протекает хемоселективно с образованием арил(фурфурил)кетонов. Оптимизированы условия реакции и показано, что данный подход обладает высоким синтетическим потенциалом

и позволяет с хорошими выходами получать арил(2-фурфурил)кетоны, а также, при соответствующем изменении природы исходного ксантогената, – амиды и сложные эфиры 2-фурилуksусных кислот.

Найдено, что полученные функционализированные фураны вступают с гидразинами в новую реакцию рециклизации с образованием функционализированных пиразолов.

Обнаружено, что в отсутствие гетероциклического субстрата *O*-этил(фенацил)ксантогенаты взаимодействуют с реагентом Фентона в ДМСО с образованием замещенных  $\beta$ -кетосульфонов и (за счет димеризации свободнорадикальных интермедиатов) – симметричных 1,4-дикетонов. На основании этих данных разработан новый, простой и эффективный метод синтеза производных  $\beta$ -кетосульфонов и симметричных 1,4-дикетонов из соответствующих легкодоступных *O*-этил(фенацил)ксантогенатов.

**Практическая значимость работы.** На основе реакции свободнорадикального фенацилирования, карбамоилметилирования и карбалкоксиалкилирования фуранов соответствующими радикалами, генерируемыми системой *O*-этил(фенацил)ксантогенат - реагент Фентона – ДМСО, разработаны препаративные методы синтеза широкого ряда производных арил(фурфурил)кетонов, амидов и эфиров фурилуksусной кислоты из доступных исходных соединений. Предложен новый метод синтеза пиразолов, которые могут быть использованы в качестве исходных соединений для дальнейших превращений. Разработанные синтетические методы просты в исполнении и могут быть адаптированы для технологических процессов. Полученные соединения представляют интерес для изучения их фармакологических свойств, а также в качестве потенциальных функционализированных скафолдов для создания новых биологически активных соединений.

**Апробация работы.** Результаты работы докладывались на II международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011); всероссийской

конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург 2012.); III международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013); 9<sup>th</sup> Eurasian meeting on heterocyclic chemistry «Modern trends in organic chemistry» (Домбай, 2016)

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 3 статьи и тезисы 4 докладов.

**Благодарности.** Автор выражает искреннюю благодарность д-р хим. наук Абаеву В.Т., канд. хим. наук Учускину М.Г., за всестороннюю поддержку и помощь в выполнении работы.

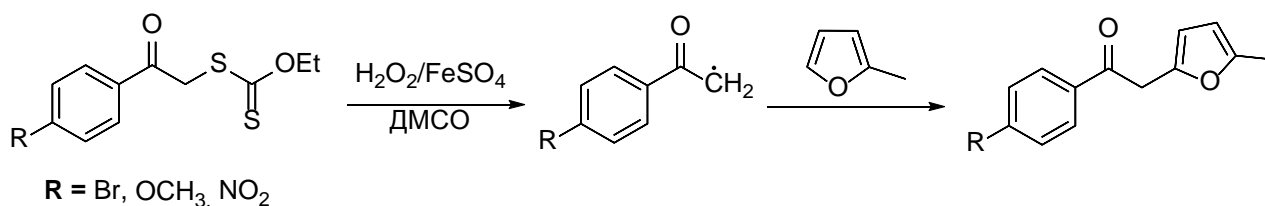
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1 Синтез арил(фурфурил)кетонов гомолитическим алкилированием производных фурана

На протяжении долгих лет в СОГУ на кафедре органической химии совместно с лабораторией Бутина Александра Валериановича проводятся исследования возможности вовлечения производных фурана в синтезе гетероциклических соединений посредством реакций рециклизации. Хорошо известно, что фуран выступает в качестве эквивалента 1,4-дикарбонильного соединения. Причем одна из двух скрытых карбонильных групп принимает участие в образовании аннелированного фрагмента, в то время как другая карбонильная группа высвобождается или участвует во вторичных процессах. Важным аспектом в изучении химии фурана является разработка новых подходов и усовершенствование существующих методов функционализации фурана и его производных.

Ранее нашей группой была продемонстрирована принципиальная возможность получения арил(фурфурил)кетонов радикальным алкилированием производных фурана под действием свободных фенацильных радикалов, генерируемых из *O*-этил(фенацил)ксантогенатами при действии на них реагента Фентона ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{O}_2$ ) в ДМСО (схема 1).

Схема 1



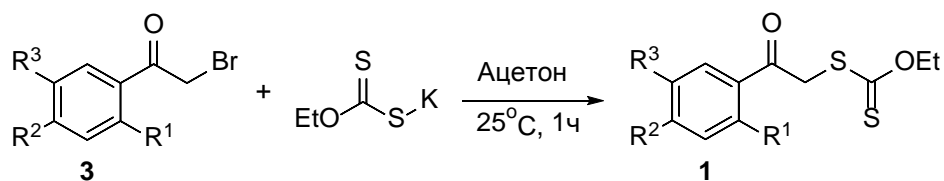
В данном предварительном сообщении было получено и охарактеризовано всего лишь три замещенных фурфуриларилокетона, причем выходы колебались от 24-57%, также авторами не было показано влияние субстрата и реакционных условий на протекание реакции.

С учетом этого первоочередной задачей нашего исследования было систематическое исследование таких и подобных им реакций гомолитического замещения для определения возможности их использования в синтезе, в первую очередь, достаточно широкого ряда различным образом замещенных арил(фурфурил)кетонов.

### 1.1 Синтез исходных *O*-этил(фенацил)ксантогенатов

Исходными соединениями для синтеза арил(фурфурил)кетонов **2** являются *O*-этил(фенацил)ксантогенаты **1 а-з**, которые были получены из легкодоступных фенацилбромидов взаимодействием с *O*-этилксантогенатом калия в ацетоне (схема 2, таблица 1).

Схема 2

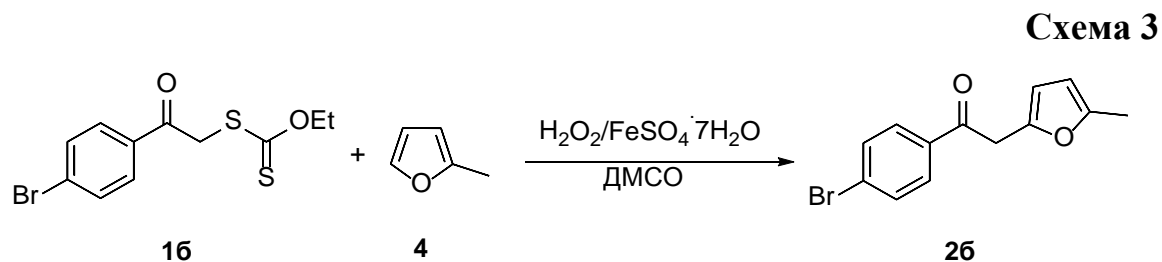
Таблица 1← Выходы *O*-этил(фенацил)ксантогенаты **1а-и**

Соединение <b>1</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %
<b>а</b>	H	H	H	81
<b>б</b>	H	Br	H	88
<b>в</b>	H	F	H	92
<b>г</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	83
<b>д</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	87

е	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	84
ж	NO <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	88
з	Cl	Cl	H	89
и	H	CH <sub>2</sub> O – CH <sub>2</sub> O		87

## 1.2 Исследование гомолитического фенацилирования фуранов.

Наиболее подробно реакции гомолитического алкилирования фуранов была исследована нами на примере п-бромфенацилирования 2-метилфурана (**4**) (схема 3). Было найдено, что в среде ДМСО сильван в оптимизированных условиях достаточно удовлетворительно, с выходом 47 %, подвергается свободнорадикальному замещению по свободному α-положению, образуя 5-(п-бромфенацил)сильван **26**, структура которого была подтверждена методом ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C.



Наилучшими условиями реакции являются проведение ее в течение 1 ч при мольном соотношении **16**:H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:сильван 1:8:4. Использование меньшего избытка 2-метилфурана (1:2) приводит к существенному снижению выхода конечного фенацилпроизводного. В то же время увеличение избытка сильвана до десятикратного не приводит увеличению выхода соединения **26**.

С использованием найденных оптимизированных условий, нами был синтезирован широкий ряд 2-(фенацил)фуранов с хорошими выходами (таблица 2).

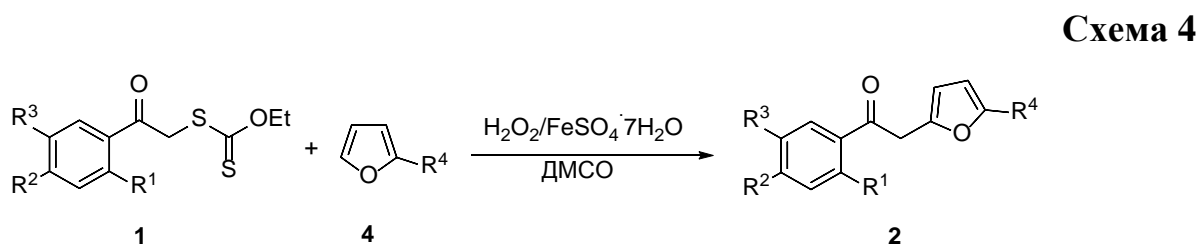
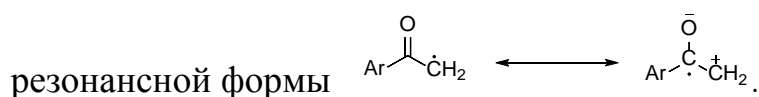




Таблица 2 – Синтезированные 2-(фенацил)фураны **2а-о**

Соединение <b>2</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход, %
<b>а</b>	H	H	H	Me	58
<b>б</b>	H	Br	H	H	53
<b>в</b>	H	Br	H	Me	61
<b>г</b>	H	Br	H	<i>t</i> -Bu	58
<b>д</b>	H	Br	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	55
<b>е</b>	H	Br	H	COMe	–
<b>ж</b>	H	Br	H	CO <sub>2</sub> Et	–
<b>з</b>	H	Br	H	CH <sub>2</sub> NPh <sub>t</sub>	–
<b>и</b>	H	F	H	Me	56
<b>к</b>	H	OMe	H	Me	58
<b>л</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	Me	55
<b>м</b>	H	OMe	OMe	Me	64
<b>н</b>	NO <sub>2</sub>	OMe	OMe	Me	52
<b>о</b>	H	CH <sub>2</sub> O – CH <sub>2</sub> O		Me	60

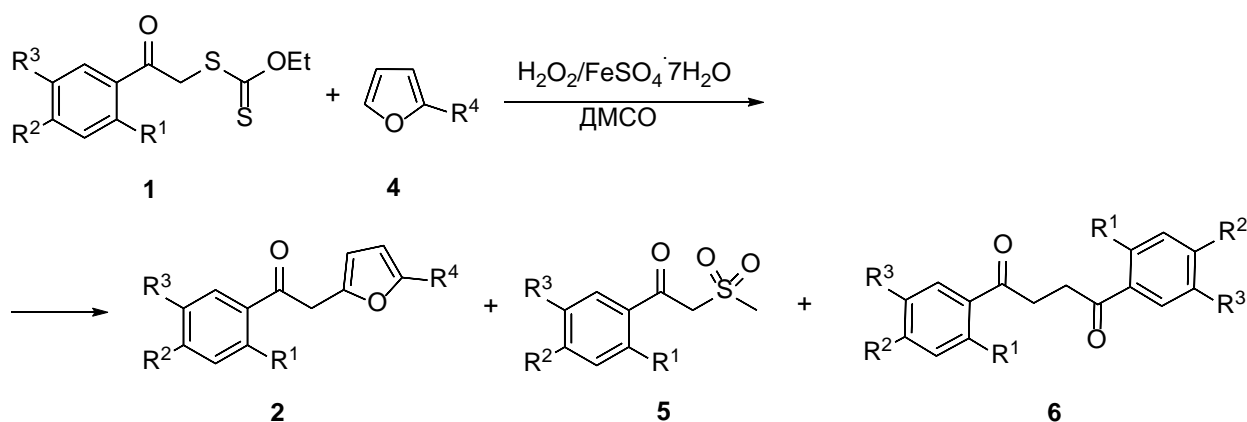
Как видно из таблицы 2, в тех случаях, когда при фурановом цикле в α-положении расположена электроноакцепторная группа образование 2-фенацилфурана не происходит. Присутствие электроноакцепторного заместителя при фурановом цикле резко снижает общую нуклеофильность, вероятно, поэтому гомолитическое аклилирование в этом случае не протекает. Это указывает на существенный электрофильный характер фенацильных свободных радикалов, вероятно за счет вклада «кетильной»



Тщательное хроматографическое разделение реакционной смеси показало, что помимо 2-фенацилфуранов в реакции образуются также некоторые количества β-кетосульфонов **5** и 1,4-диарил-1,4-дикетонов **6** (схема 5). Последний факт служит очевидным и веским доказательством

свободнорадикального характера рассматриваемой реакции и участия в ней именно фенацильных свободных радикалов.

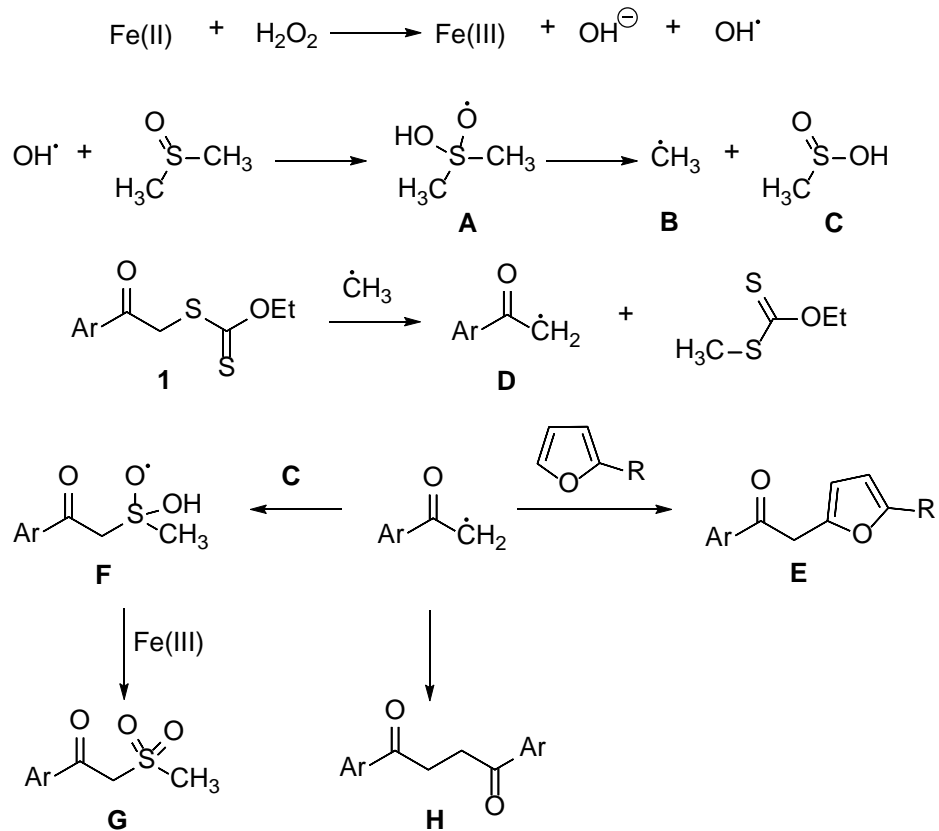
Схема 5



Предполагаемый механизм реакции (схема б) включает в качестве начальной стадии хорошо известное одноэлектронное восстановление пероксида водорода под действием иона  $\text{Fe}^{2+}$  с образованием в конечном счете гидроксильного радикала. Высокая реакционная способность чрезвычайно агрессивного гидроксильного радикала видимо смягчается ДМСО, используемого в качестве растворителя. Вероятно, это связано со своего рода передачей свободнорадикальной цепи при атаке ОН-радикалом молекулы ДМСО, которая, как известно, приводит, через распад первичного аддукта **A**, к образованию несколько менее активного метильного радикала. Действительно, использование вместо ДМСО других растворителей (ДМФА, ацетонитрила, 1,4-диоксана) приводит к резкому снижению выхода фенацилпроизводного. Так, для 2-(фенацил)фурана **2в** выход в ДМФА составил всего 20%, а в ацетонитриле и 1,4-диоксане этот продукт был зафиксирован лишь в следовых количествах. Согласно приведенной схеме, непосредственным процессом, ведущим к образованию фенацильных радикалов, является гомолитическое замещение у атома серы под действием метильного радикала. За образование сульфона **F**, вероятно, ответственна реакция радикала **D** с образующейся метилсульфиновой кислотой **C**, приводящая к свободному О-радикалу **F**, окисляющемуся в сульфон **G**

ионами Fe(III). Ясно также, что помимо участия в гомолитическом замещении фенацильные радикалы **D** также подвергаются димеризации, что и приводит к образованию симметричных 1,4-дикетонов.

Схема 6

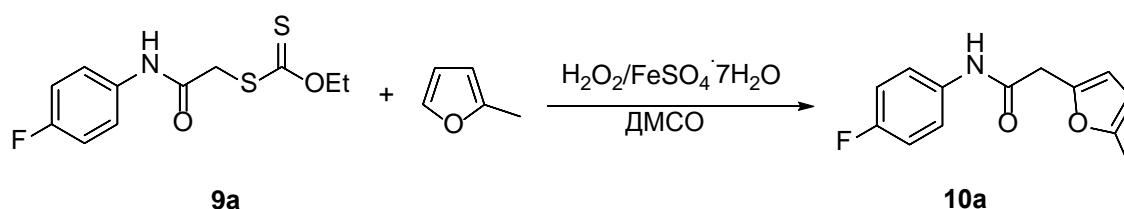


Приведенные данные показывают, таким образом, что генерируемые из различных ксантогенатов в среде ДМСО фенацильные свободные радикалы при комнатной температуре достаточно эффективно атакуют не содержащие электроноакцепторных заместителей фураны, включая родоначальник ряда, незамещенный фуран. В результате с умеренными выходами образуются фенацилфураны, содержащие фенацильную группу в  $\alpha$ -положении фуранового цикла. В реакцию могут быть введены ксантогенаты различного строения и фураны, содержащие алкильные или ароматические заместители, а также незамещенный фуран.

### 1.3 Синтез амидов и фениловых эфиров (5-метилфуран-2-ил)-уксусной кислоты.

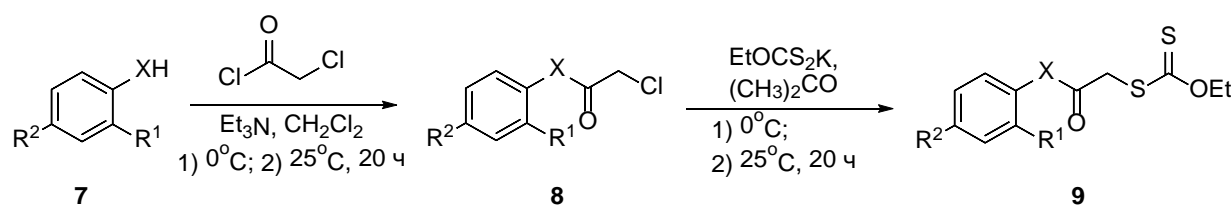
Далее нами была изучена возможность аналогичного по механизму гомолитического замещения в сильване как синтетического подхода к амидам и сложным эфирам (5-метил-2-ил)-уксусной кислоты. Первоначально реакция была успешно использована для получения амида **10a** по схеме 7. При этом удалось добиться довольно хорошего выхода амида **10a** – 67% и стало ясно, что аналогичным путем могут быть синтезированы и соответствующие сложные эфиры.

Схема 7



Поэтому для более подробного исследования такого свободнорадикального карбамоилметилирования фуранов и их предполагаемого карбалкоксиметилирования были синтезированы ксантогенаты **9a-e**, – по двухстадийной последовательности, включающей стадии ацилирования аминов **7a-g** и фенолов **7д,е** хлорангидридом монохлоруксусной кислоты и дальнейшего нуклеофильного замещения хлора в хлоридах **8a-e** под действием ксантогената калия в ацетоне (схема 8, таблица 3).

Схема 8

Таблица 3 – Выходы ксантогенатов **9a-e**

Соединение <b>9</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	XH	Выход, %
<b>а</b>	H	F	NH	89
<b>б</b>	NO <sub>2</sub>	H	NH	88

<b>в</b>	Н	NO <sub>2</sub>	NH	82
<b>г</b>	Н	Н	CH <sub>2</sub> NH	80
<b>д</b>	Н	F	O	89
<b>е</b>	Н	OCH <sub>3</sub>	O	88

Гомолитическое замещение фурана ксантогенатами **9 а-з** в диметилсульфоксиде под действием реагента Фентона в условиях, оптимизированных для фенацилирования сальвана протекает гладко и с хорошими выходами (схема 9, таблица 4)

Схема 9

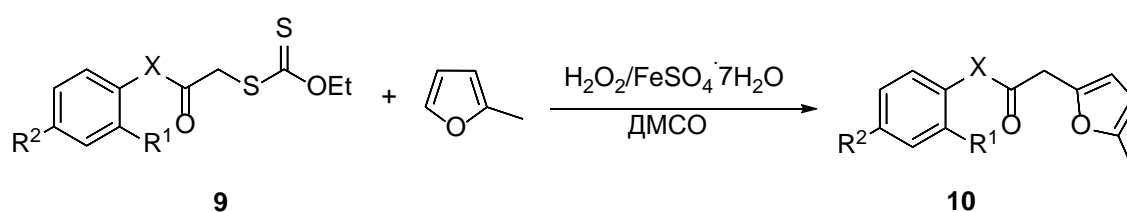


Таблица 4 – Амиды и фениловые эфиры (5-метил-фуран-2-ил)-уксусной кислоты **10а-з**

Соединение <b>10</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Выход, %
<b>а</b>	Н	F	NH	67
<b>б</b>	Н	NO <sub>2</sub>	NH	65
<b>в</b>	NO <sub>2</sub>	Н	NH	62
<b>г</b>	Н	Н	CH <sub>2</sub> NH	63
<b>д</b>	Н	F	O	56
<b>е</b>	Н	CH <sub>3</sub> O	O	54

Таким образом, нами продемонстрирован значительный синтетический потенциал гомолитического замещения в фуранах под действием указанных выше электрофильных функционализированных свободных радикалов, оптимизированы условия реакции, и определены границы применимости предложенного метода синтеза 2-(фенацил)фуранов, а также амидов и фениловых эфиров (5-метил-2-ил)-уксусной кислоты путем гомолитического

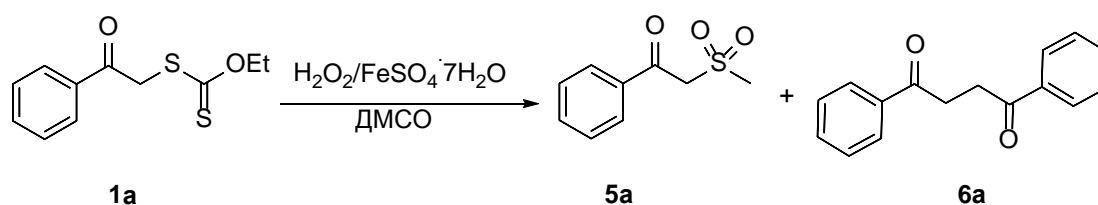
замещения замещенных фурана. Показана высокая эффективность радикал-генерирующих систем, включающих функционализированные ксантогенаты и реагент Фентона. Метод позволяет получать функционализированные по  $\alpha$ -положению фураны, которые являются интересными объектами для дальнейшего разностороннего изучения.

## 2 Изучение свободнорадикальных реакций, протекающих в радикал-генерирующих системах в присутствии функционализированных ксантогенатов, но в отсутствие фуранового субстрата

Выше уже отмечалось, что при гомолитическом фенацилировании фуранов в системах, содержащих фенацилксантогенаты, в качестве побочных продуктов образуются  $\beta$ -кетосульфоны, а именно, фенацилметилсульфоны, и 1,4-диарил-1,4-дикетоны. Это натолкнуло на мысль, попытаться использовать исследуемые радикал-генерирующие системы в отсутствие фуранового субстрата для препаративного синтеза указанных сульфонов и дикетонов.

Для проверки этого предположения было вначале проведено детальное изучение взаимодействия простейшего фенацилксантогената **1a** с радикал-генерирующей системой  $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{FeSO}_4 - \text{DMCO}$  (схема 10). Было найдено, что обработка перексидом водорода раствора этого ксантогената в ДМСО, содержащего суспендированный  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  при эквимольном соотношении реагентов приводит к образованию  $\beta$ -кетосульфона **5a** и 1,4-диарил-1,4-дикетону **6a** с выходами 38% и 4% соответственно. Однако конверсия фенацилксантогената **1a** в этих условиях оказалась неполной.

Схема 10

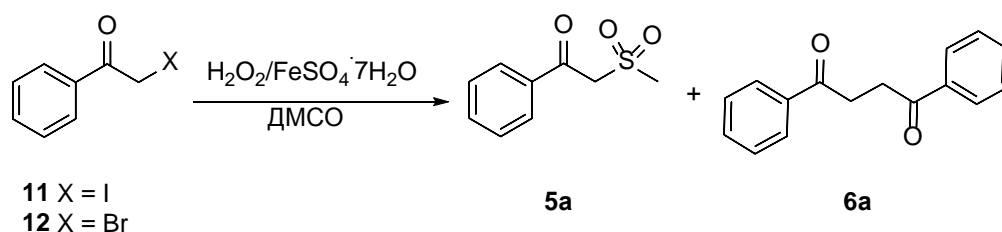


Основываясь на вышеописанном механизме фенацилирования фуранов и сопутствующих побочных процессов, согласно которому  $\beta$ -кетосульфоны являются продуктами взаимодействия фенацильного радикала с метилсульфиновой кислотой, мы предположили, что для повышения выхода кетосульфонов необходимо добиться повышения концентрации в реакционном растворе метилсульфиновой кислоты. Легче всего этого можно достигнуть, если еще до добавления ксантогената частично провести реакцию пероксида водорода с суспензией сульфата железа в ДМСО. После этого необходимо ввести фенацилксантогенат в реакционную среду, и затем продолжить добавление  $\text{H}_2\text{O}_2$  для дальнейшего генерирования метильных радикалов.

И действительно, такое проведение реакции привело к значительному повышению выхода кетосульфона **5a** – до 83%.

Далее мы попытались заменить в этой реакции фенацилксантагенаты, на более доступные фенацилгалогениды. При этом исходили из того, что в обоих типах реагентов фенацильная группа связана полярной связью  $\text{C}-\text{X}$  ( $\text{X} = \text{SC}(\text{S})\text{OEt}$ ,  $\text{Hal}$ ). Сначала мы исследовали реакцию с фенацилиодидом **11**, проводя ее в условиях, оптимизированных для ксантогенатов. Действительно, и в таком варианте мы наблюдали образование соединений **5a** и **6a**, с выходами – 42% и 3% соответственно (схема 11).

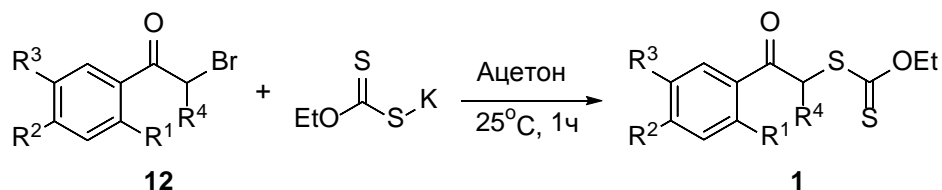
Схема 11



Несколько хуже взаимодействует с системой Фентона фенацилбромид, из которого  $\beta$ -кетосульфон **5a** и 1,4-диарил-1,4-дикетон **6a** были получены с выходами лишь 32% и 3%, соответственно. Таким образом, фенацилгалогениды не способны служить достойной заменой фенацилксантогенатам.

Поэтому мы вернулись к использованию фенацилксантогенатов, имеющийся набор которых был далее предварительно дополнительно расширен за счет синтеза соединений **1и-о** по описанной ранее процедуре (схема 12, таблица 5).

Схема 12

Таблица 5 ← Выходы О-этил(фенацил)ксантогенаты **1и-о**

Соединение <b>1</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход, %
<b>б</b>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	87
<b>и</b>	H	CH <sub>2</sub> O – CH <sub>2</sub> O		H	87
<b>к</b>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	91
<b>л</b>	H	Cl	H	H	88
<b>м</b>					86
<b>н</b>					89
<b>о</b>					90

Нами был получен широкий ряд ксантогенатов различного строения, из замещенных фенацилбромидов,  $\alpha$ -бромкетонов гетоциклического ряда и из эфира  $\alpha$ -хлоруксусной кислоты с высокими выходами (схема 13, таблица 6).

Схема 13

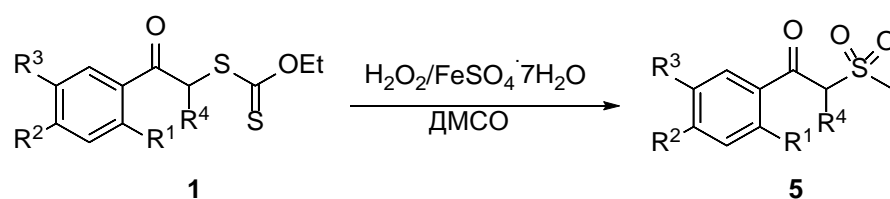
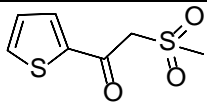
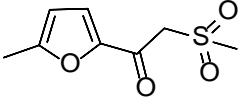
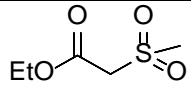


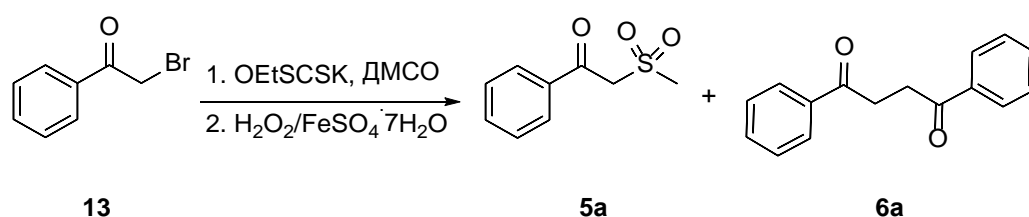


Таблица 6 – Выходы  $\beta$ -кетосульфонов **5а-н**

Соединение <b>5</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход, %
<b>а</b>	H	H	H	H	85
<b>б</b>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	68
<b>в</b>	H	Br	H	H	85
<b>г</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	80
<b>д</b>	NO <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	86
<b>е</b>	Cl	Cl	H	H	78
<b>ж</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	86
<b>з</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	89
<b>и</b>	H	CH <sub>2</sub> O – CH <sub>2</sub> O		H	76
<b>к</b>	ОН	OCH <sub>3</sub>	H	H	–
<b>л</b>	H	Cl	H	H	86
<b>м</b>					72
<b>н</b>					74
<b>о</b>					78

Для дальнейшего выяснения возможностей оптимизации описываемого метода синтеза  $\beta$ -кетосульфонов мы поставили задачу совместить стадии получения ксантогената и его взаимодействия с радикал-образующей системой в одном «*one-pot*» процессе. Для этого на стадии получения ксантогената, которая проводилась в среде ацетона, этот растворитель был заменен на ДМСО. При таком проведении реакции сначала был получен раствор фенацилксантогената **1а** в ДМСО, в котором далее суспендировали сульфат железа, а затем прибавляли пероксид водорода (схема 14).

Схема 14



В этом случае соединения **5a** и **6a** были получены с выходами 52% и 3% соответственно. Следовательно, «*one-pot*» вариант реакционной последовательности при его дальнейшей оптимизации вполне может быть использован для упрощения синтеза  $\beta$ -кетосульфонов.

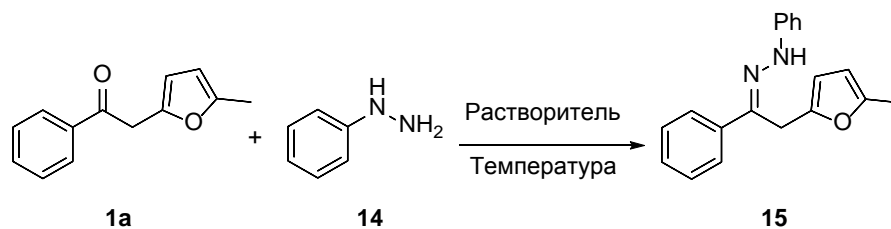
Таким образом, нами предложен новый метод синтеза  $\beta$ -кетосульфонов основанный на взаимодействии замещенных фенацилксантогенатов с диметилсульфоксидом в условиях воздействия генератора свободных радикалов, реакционной системы Фентона и определены границы его применимости. Достоинствами этого метода являются его простота, доступность исходных соединений и возможность адаптации для технологических процессов.

### **3 Превращение 2-(фенацил)фуранов в производные пиразола путем рециклизации**

Замещенные фурана являются перспективными синтонами в синтезе различных гетероциклических систем, в частности наличие скрытой 1,3-дикарбонильной функции в фенацилфуранах, делает их предшественниками пятичленных гетероциклов с использованием реакции рециклизации. Мы предположили, что взаимодействием фенилгидразина с этим фрагментом, можно получить соответствующие гидразоны, являющиеся билдинг-блоками для синтеза замещенных пиразола.

Предварительной демонстрацией синтетического потенциала 2-(фенацил)фуранов стали результаты исследований получения их арилгидразонов, которые оказались чрезвычайно склонны к последующей рециклизации. В начале неожиданно было найдено, что незамещенный фенацилфуран **1a** в отсутствие катализаторов оказался не способен к образованию гидразона с фенилгидразином при кипячении в различных растворителях в течение 2 часов (схема 15). Так, медленное нагревание и последующее кипячение фенацилфурана **1a** с фенилгидразином **14** в таких растворителях как этанол, уксусная кислота, бензол и толуол не привели к образованию желаемого фенилфурфурилгидразона **15**.

## Схема 15



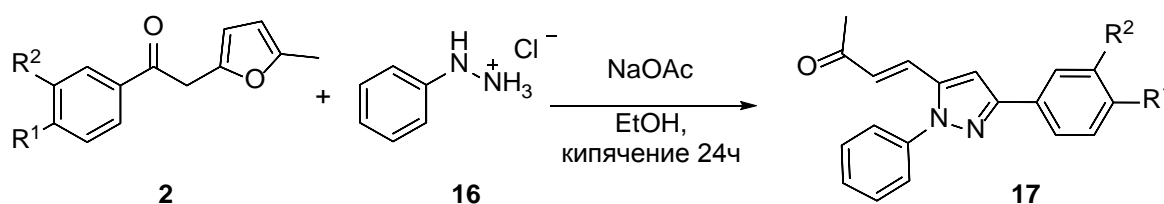
Дальнейшим этапом нашего исследования стала замена фенилгидразина **14** на его солянокислую соль, и как оказалось в этом случае реакция легко протекает в этаноле при кипячении в течение 2 часов в присутствии ацетата натрия. В этих условиях исходный фенацилфуран **1a** расходуется полностью с образованием нового соединения. Однако при попытке выделить предполагаемый фенилгидразон **15** мы натолкнулись на существенные трудности.

При очистке фенилгидразона **15** хроматографированием на силикагеле нами неожиданно был выделен замещенный пиразол **17a**. Этот же пиразол мы выделили и при хроматографировании на нейтральном  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

Заинтересованные обнаруженным результатом мы предположили, что длительное кипячение фенацилфурана с гидрохлоридом фенилгидразина будет способствовать образованию замещенного пиразола без выделения нестабильного гидразона **15**. И действительно, при кипячении фенацилфурана с гидрохлоридом фенилгидразина в этаноле в течение 24 часов образуется замещенный пиразол **17a** с выходом 37%.

Эту необычную реакцию мы решили провести на других фенацилфуранах, с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями при ароматическом кольце.

## Схема 16



Как оказалось, природа заместителя при ароматическом цикле имеет

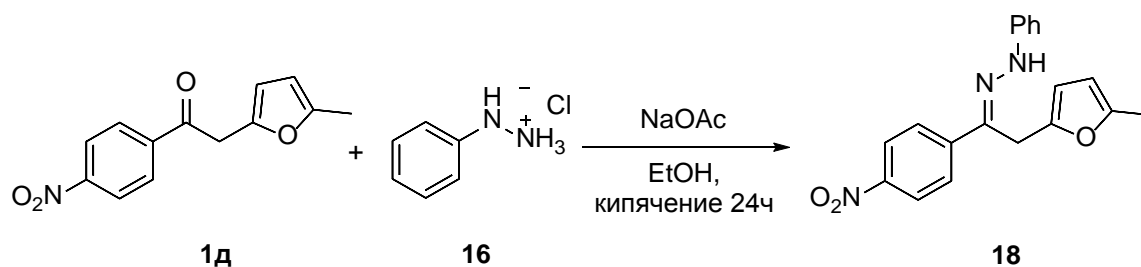
решающее влияние на направление процесса. Так в случае электронодонорной метокси-группы образование пиразолов **17г** и **17е** не протекает даже при длительном кипячении (48 часов). Реакция с этими фенацилфуранами приводила лишь к сильному осмолению реакционной смеси. Мы полагаем, что наличие донорного заместителя снижает электрофильность карбонильного атома углерода за счёт сопряжения и препятствует образованию пиразола **17** (таблица 7).

Таблица 7 Выходы пиразолов **17**

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %
<b>17а</b>	H	H	37
<b>17б</b>	Br	H	35
<b>17в</b>	F	H	68
<b>17г</b>	OCH <sub>3</sub>	H	–
<b>17д</b>	NO <sub>2</sub>	H	–
<b>17е</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	–

В случае электроноакцепторной нитро-группы, образование пиразола также не наблюдалось, однако в этом случае нам удалось выделить стабильный гидразон **18** с количественным выходом (схема 17).

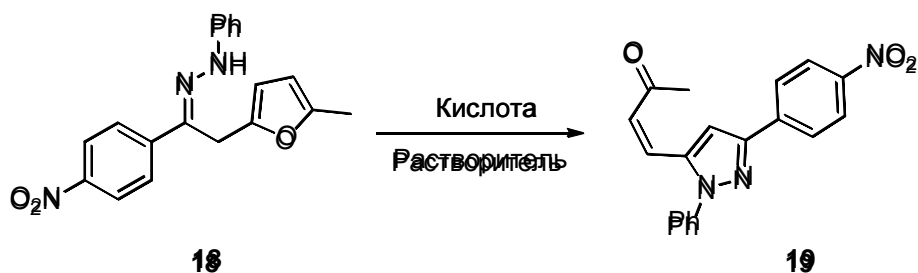
Схема 17



Имея на руках гидразон **18**, мы предприняли поиск оптимальных условий для его рециклизации в пиразол **19**. Выдерживание гидразона в уксусной кислоте в течение суток при комнатной температуре не привело к образованию пиразола **19**. Напротив, кипячение в течение 8 часов приводит к

полному осмолению реакционной массы (таблица 8, опыт 1,2). Также неэффективным оказалось применение толуолсульфокислоты и метансульфокислоты в различных растворителях, где по данным ТСХ не наблюдалось даже следовых количеств пиразола **19** (схема 18).

Схема 18

Таблица 8 – Выходы ацетилвинилпиразола **19**

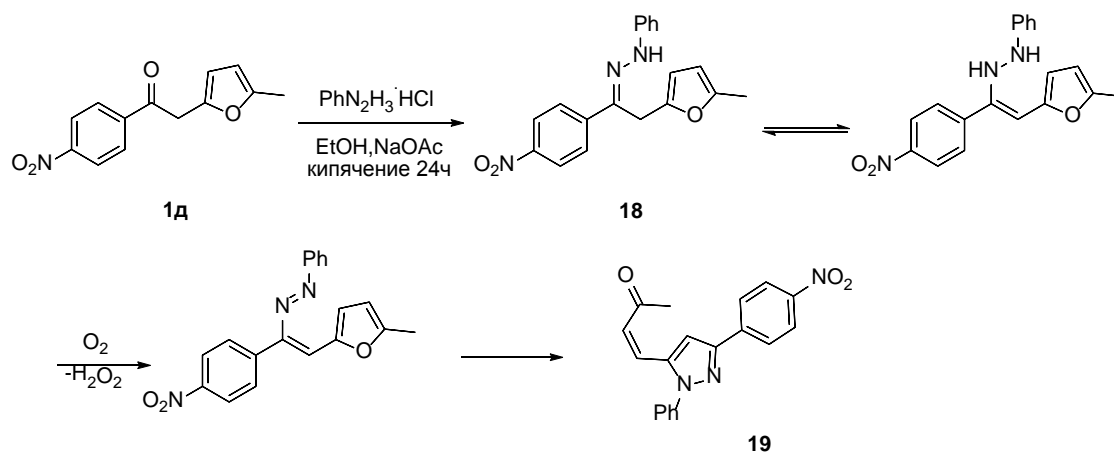
№	Катализатор	Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Выход, %
1	AcOH	AcOH	25	24	–
2	AcOH	AcOH	25 – 120	8	–
3	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	25	1	–
4	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	1	–
5	TsOH·H <sub>2</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	25	1	–
6	TsOH·H <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	1	–
7	–	EtOAc	25	36	99
8	–	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	36	99

Однако при хроматографировании гидразона **18** было замечено образование в минорных количествах примеси нового вещества, концентрация которого при хранении возрастала. С целью его идентификации гидразон **18** растворили в этилацетате и выдерживали на воздухе при комнатной температуре. В этих условиях за 36 часов произошло количественное превращение, и новое вещество оказалось пиразолом **19** с *цис*-конфигурацией бутенильного фрагмента. Такой же результат был получен и при выдерживании гидразона **18** в растворе хлористого метилена.

На наш взгляд, в нашем случае, окисление протекает до рециклизации на стадии фенилгидразона для которого возможно наличие равновесия:

гидразон-енгидразин. Енгидразин может окисляться кислородом воздуха в азо-производное, которые и рециклизуются в соответствующие производное пиразола **19**.

Схема 19



Подтверждением данного предположения является тот факт, что в атмосфере аргона, образование производного пиразола **19** из гидразона **18**, не происходит даже при увеличении времени вдвое (72ч). Кроме того хорошо известно автоокисление гидразобензола до азобензола в атмосфере кислорода с количественным образованием пероксида водорода<sup>1</sup>].

Таким образом, на основе реакции радикального алкилирования фурана *O*-этил(фенацил)ксантогенатами был разработан простой и эффективный метод синтеза  $\beta$ -кетосульфонов различного строения. Нами также впервые показано, что фенацилфураны являются предшественниками в синтезе халконов пиразольного ряда. Учитывая, что как пиразолы, так и халконы являются привилегированными структурами скаффолдами, данная методология представляет значительный интерес для медицинской химии и может быть применена для поиска биологически-активных веществ.

<sup>1</sup> J.H. Walton, G.W. Filson The direct preparation of hydrogen peroxide in a high concentration // J. Am. Chem. Soc. –1932. –Vol. 54. – P. 3228-3229.

## Выводы

1. Действие на функционализованные ксантогенаты реагента Фентона ( $\text{H}_2\text{O}_2/\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) в ДМСО в мягких температурных условиях приводит достаточно гладкому гомолитическому замещению по положению 2 фуранов. Реакция может быть использована в качестве простого и удобного метода синтеза ранее неизвестных 2-фурфуриларилакетонов, а также амидов и эфиров фурилуксусной кислоты.
2. Определены границы применимости данного метода и показано, что фураны с электроакцепторными заместителями не подвергаются гомолитическому замещению свободными радикалами, генерируемыми из соответствующих ксантогенатов.
3. Разработан простой и эффективный метод синтеза  $\beta$ -кетосульфонов из фенацилксантогенатов и системы  $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{FeSO}_4$  в ДМСО. Предложен «one pot» метод получения  $\beta$ -кетосульфонов из коммерчески доступных фенацилбромидов.
4. Показано, что взаимодействие 2-фенацилфуранов с фенилгидразином и п-нитрофенилгидразином приводит к образованию соответствующих гидразонов. При этом фенилгидразоны подвергаются дальнейшей спонтанной рециклизации в 1,3-диарил-5-(2-ацилвинил)пиразолы.

### Основное содержание работы изложено в следующих работах:

1. P.N. Chalikidi, O,S-Disubstituted xanthogenates in heterocyclic synthesis, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2016**, 52(1), 13–14
2. П.Н. Чаликиди, Т.А. Неволина, М.Г. Учускин, В.Т. Абаев, А.В. Бутин, Простой метод синтеза фурфурилкетонов и производных фурилуксусных кислот // *Химия гетероциклических соединений* -**2015** 51(7), 621–629
3. О.В. Сердюк, А.В. Бутин, П.Н. Чаликиди, Фурфуриларил(алкил)кетоны: методы получения и синтетические

возможности // Химия гетероциклических соединений -2012 № 9 (543)  
1376-1392

4. П.Н. Чаликиди, О.В. Сердюк, В.Т. Абаев, А.В. Бутин, Синтез фурфуриларилкетонов в условиях фентона // Новые направления в химии гетероциклических соединений вторая международная научная конференция, 25-30 апреля, 2011. –Железноводск,- С. 225
5. П.Н. Чаликиди, К.В. Босикова, О.В. Сердюк, В.Т. Абаев, А.В. Бутин Новый метод синтеза анилидов и фениловых эфиров фурилуксусной кислот // Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология». 4-8 июня, 2012. –Екатеринбург: УрГУ, 2012. – С. 122
6. П.Н. Чаликиди, В.Т. Абаев, А.В. Бутин Получение  $\beta$ -кетосульфонов в условиях реакции Фентона // Международная конференция по химии гетероциклических соединений «КОСТ-2015», 18-23 октября, 2015, Москва
7. П.Н. Чаликиди, В.Т. Абаев, А.В. Бутин Получение  $\beta$ -кетосульфонов в условиях реакции Фентона // Сборник тезисов зимней конференции молодых ученых по органической химии 16-21 января 2015 МГУ Красновигово