

На правах рукописи

СТЕПАНОВ

Антон Викторович

**РЕАКЦИИ ЦИАНОПРОПАРГИЛОВЫХ СПИРТОВ С
КАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ: СИНТЕЗ
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 3(2*H*)-ФУРАНОНОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель академик РАН
Трофимов Борис Александрович

Официальные оппоненты: Василевский Сергей Францевич,
доктор химических наук, профессор,
ФГБУН Институт химической кинетики и
горения им. В.В. Воеводского СО РАН,
группа спин-меченых и ацетиленовых
соединений, главный научный сотрудник

Голобокова Татьяна Викторовна,
кандидат химических наук,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
университет», химический факультет,
кафедра теоретической и прикладной
органической химии и полимеризационных
процессов, доцент

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»,
г. Санкт-Петербург

Защита состоится 13 июня 2017 года в 9 часов на заседании диссертационного
совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО
РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке
Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН) и на
сайте <http://www.irkinstchem.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 664033,
Иркутск, ул. Фаворского, 1, ученому секретарю диссертационного совета; e-mail:
dissovet@irioch.irk.ru.

Автореферат разослан «___» апреля 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Интерес к химии гетероциклических соединений, все возрастающий в последние десятилетия, обусловлен их огромным биологическим потенциалом и синтетическими возможностями, позволяющими получать на их основе новые лекарственные препараты и материалы для современных технологий. Особое место среди гетероциклических соединений занимают производные 3(2*H*)-фуранона.

3(2*H*)-Фураноны – ключевые структуры во многих природных соединениях, таких как буллатенон, гейпарварин, эремантид, джatroфон и псеуротин. Многие производные 3(2*H*)-фуранонов являются перспективными фармакологическими объектами, которые проявляют противоопухолевую, противораковую, противоязвенную и противоаллергическую активности. Некоторые функционально замещенные 3(2*H*)-фураноны находят применение как нестероидные противовоспалительные средства и анальгетики. Исследования в области химии и фармакологии 3(2*H*)-фуранонов развиваются с нарастающей интенсивностью. Особое внимание уделяется поиску и развитию новых более общих и эффективных методов синтеза 3(2*H*)-фуранонов и их контролируемой функционализации. Несмотря на определенные успехи в этой области, до сих пор не существует достаточно общей и простой методологии конструирования 3(2*H*)-фураноновой циклической системы с одновременным управляемым введением в нее наиболее важных фармакологических заместителей и функциональных групп.

В 2010 г. (*Org. Lett.*) в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН открыта катализируемая органическими основаниями селективная тандемная (домино)-реакция между цианопропаргиловыми спиртами и замещенными бензойными кислотами, протекающая при комнатной температуре и приводящая к функционализированным 3(2*H*)-фуранонам. Данная реакция представляет собой уникальный пример органокатализируемой самоорганизации сложных молекулярных гетероциклических систем из простых исходных соединений, отвечающий требованиям концепции "PASE" (Pot, atom and step economic).

Исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, выполнены в соответствии с планами НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по теме: "Направленный синтез на базе ацетиленов и его производных новых универсальных строительных блоков, биологически активных соединений, мономеров, макромолекул и гибридных нанокомпозитов с целью получения веществ и материалов для высоких технологий" (№ гос. регистрации 01201061738). Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Совета при Президенте РФ по грантам и государственной поддержке ведущих научных школ (гранты НШ-156.2014.3, НШ-7145.2016.3), Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-03-00203-а).

Цель работы: разработка общей методологии синтеза функционализированных 3(2*H*)-фуранонов на основе дальнейшего развития тандемной (домино) реакции третичных цианопропаргиловых спиртов и алифатических, ароматических и гетероароматических карбоновых кислот в отсутствие соединений металлов.

В рамках этой работы ставились следующие задачи:

- получить дополнительные сведения об особенностях и закономерностях этой реакции;
- установить основные факторы, влияющие на выход и соотношение целевых 3(2*H*)-фуранонов, интермедиатов и побочных продуктов;
- расширить ряд функционализированных 3(2*H*)-фуранонов – перспективных объектов для тонкого органического синтеза и медицинской химии.

Научная новизна и практическая значимость работы. Основным итогом проведенных исследований является создание общей методологии синтеза ранее неизвестных 3(2*H*)-фуранонов и 2,3-дигидрофуранов, функционализированных фармакофорными заместителями, на основе реакции третичных цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами (алифатические, ароматические, гетероароматические) в отсутствие соединений металлов.

Реакции носят тандемный (домино) характер, являются хемо-, регио- и стереоселективными и протекают в присутствии органических катализаторов (триэтил-, трибутиламин и 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан - DABCO) в обычных условиях (нагревание) или при микроволновом содействии. Тандемная последовательность реакции в присутствии третичных аминов включает нуклеофильную атаку амина на тройную связь цианопропаргилового спирта и обмен на анион карбоновой кислоты, с последующей внутримолекулярной переэтерификацией образующихся аддуктов в енолы. Последние, в своей кето-форме, подвергаются внутримолекулярной конденсации, образуя целевые функционализированные 3(2*H*)-фураноны.

Впервые показано, что реакция третичных цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами в присутствии третичных аминов протекает по двум разным направлениям – с образованием 4-циано-3(2*H*)-фуранонов (аддукты 1:1 сборки) и 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов (аддукты 2:1 сборки) с хорошими или умеренными выходами.

Установлено, что соотношение продуктов реакции зависит от структуры реагирующих веществ, соотношения реагентов, концентрации катализатора. Образованию 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов (аддуктов 2:1 сборки) благоприятствуют: избыток третичного цианопропаргилового спирта, объемные заместители в карбоновой кислоте и более низкое содержание катализатора.

Показано, что обе конкурирующие реакции протекают через одни и те же промежуточные продукты (кетозфиры), которые подвергаются либо

внутримолекулярной циклизации до 4-циано-3(2*H*)-фуранонов, либо межмолекулярной 2:1 сборке при добавлении второй молекулы третичного цианопропаргилового спирта с образованием 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов.

Цианогруппа впервые синтезированных фуран/тиофен-3(2*H*)-фураноновых ансамблей легко подвергается щелочной гидратации (водный этанол, КОН, 20-25 °С, 24 ч) с образованием соответствующих фуран/тиофен-3(2*H*)-фуранонкарбоксамидов с количественным выходом.

Личный вклад автора. Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял и анализировал эксперименты, участвовал в интерпретации полученных данных, в подготовке и написании публикаций.

Достоверность и надёжность полученных результатов обеспечена использованием современных методов синтеза и анализа синтезированных соединений – мультитядерной спектроскопии ЯМР, рентгеноструктурного анализа, ИК спектроскопии и элементного анализа.

Апробация работы и публикации. Результаты настоящей работы были представлены на Всероссийских и Международных конференциях: "XIV Молодежная конференция по органической химии" (Екатеринбург, 2011); "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (Пятигорск, 2013); "III Всероссийская конференция по органической химии" (С.-Петербург, 2013); "Успехи синтеза и комплексообразования" (Москва, 2014); "V Научные чтения, посвященные памяти академика А. Е. Фаворского" (Иркутск, 2017).

По материалам диссертационной работы опубликованы 5 статей и тезисы 5 докладов.

Объём и структура работы. Работа изложена на 154 страницах текста. Первая глава (обзор литературы) посвящена рассмотрению и анализу публикаций, направленных на поиск синтетических подходов к формированию 3(2*H*)-фуранонового цикла; вторая – изложению и обсуждению результатов собственных исследований; необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком литературы (174 ссылки).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Разработана одnoreакторная тандемная сборка функционализированных 3(2*H*)-фуранонов и 2,3-дигидрофуранов из третичных цианопропаргиловых спиртов и органических кислот. Выбор третичных цианопропаргиловых спиртов для тандемной (домино) сборки фармакологически ориентированных функционализированных 3(2*H*)-фуранонов и 2,3-дигидрофуранов обусловлен:

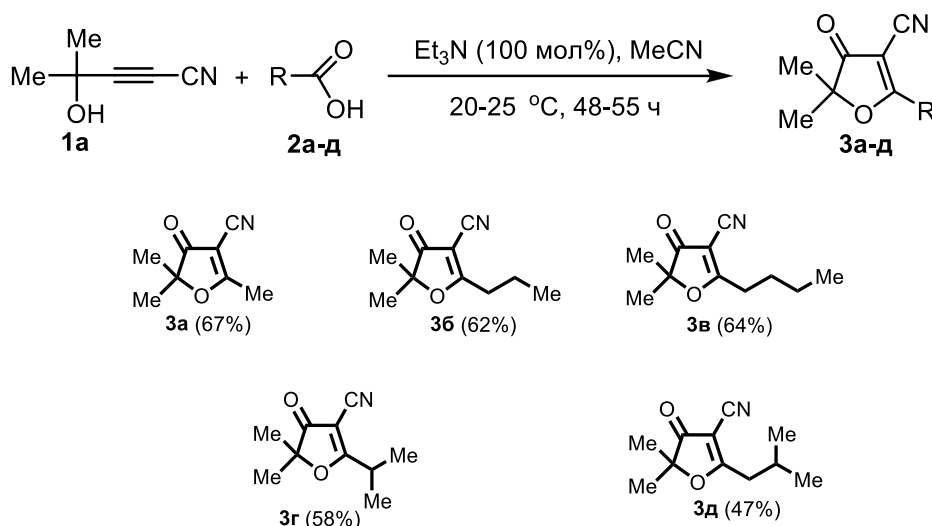
- высокой электрофильностью тройной связи исходного функционализированного ацетиленового спирта;
- химической пластичностью цианогруппы, предоставляющей дополнительные возможности для модификации продуктов реакции;
- повышенной склонностью фрагмента третичного цианопропаргилового спирта к реакциям циклизации (согласно эффекту Торпа-Ингольда).

1. Реакция цианопропаргиловых спиртов с алифатическими карбоновыми кислотами

1.1. 5-Алкил-4-циано-3(2H)-фураноны

Впервые реализована тандемная реакция третичного цианопропаргилового спирта **1a** и алифатических карбоновых кислот **2a-д**. Показано, что взаимодействие протекает в присутствии Et₃N в мягких условиях (MeCN, 20-25 °С, 48-55 ч) при эквимольном соотношении реагентов и приводит к 4-циано-3(2H)-фуранонам **3a-д** с выходами до 67% (Схема 1).

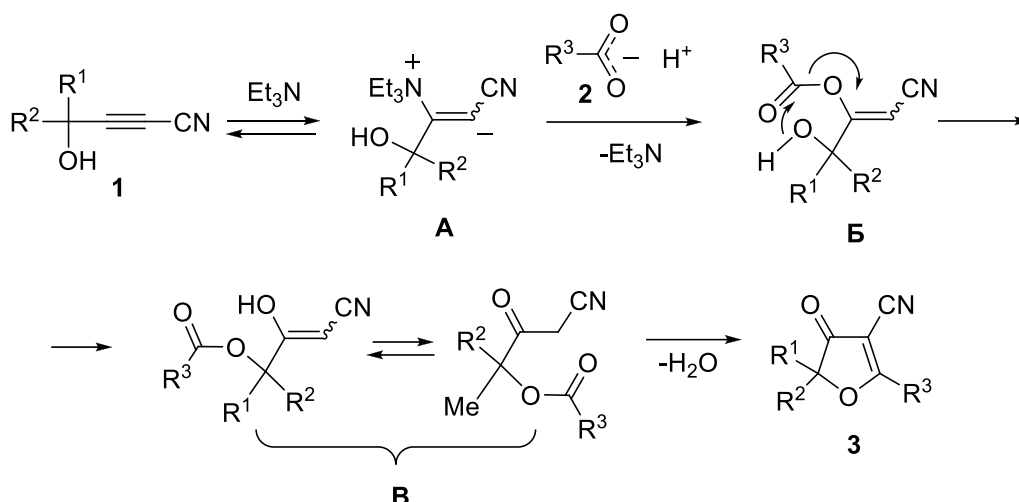
Схема 1



В этих условиях наряду с 4-циано-3(2H)-фуранонами **3a-д** замечено образование следовых количеств 4-циано-[(Z)-3-цианометил]-2,3-дигидрофуранов **4a-д**, образующихся с участием двух молекул цианопропаргилового спирта и одной молекулы кислоты (Раздел 1.2.).

Образование 4-циано-3(2H)-фуранонов **3a-д**, вероятно, начинается с нуклеофильной атаки Et₃N на тройную связь цианопропаргилового спирта **1** и обмена катиона аммония в первичном цвиттер-ионе **A** на анион карбоновой кислоты **2** с образованием интермедиата **B**. Далее внутримолекулярная переэтерификация приводит к кетоэфиру **B**, который подвергается циклизации, образуя целевые функционализированные 4-циано-3(2H)-фураноны (Схема 2).

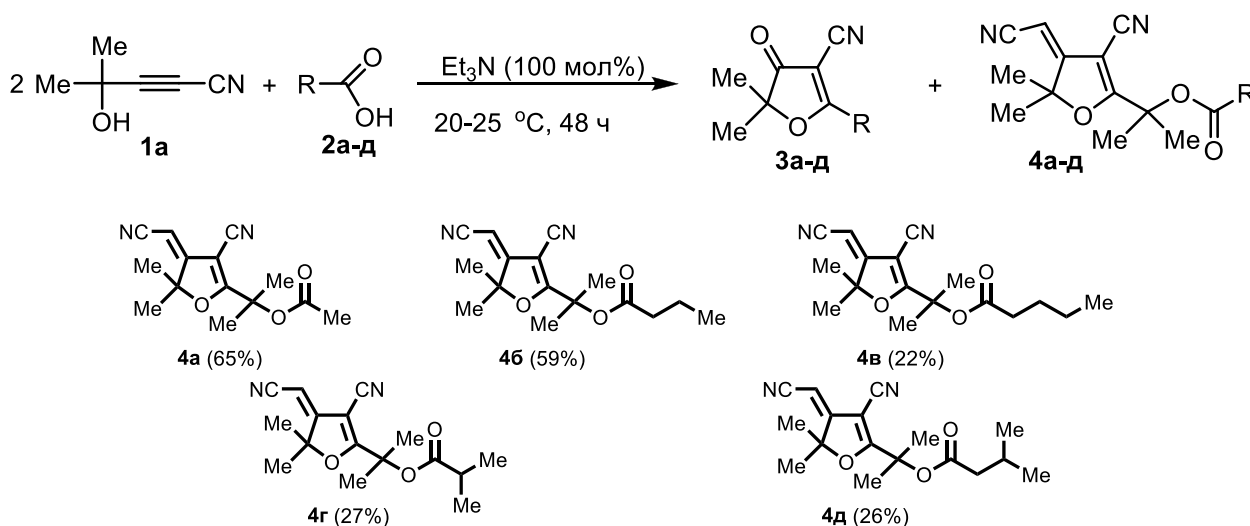
Схема 2



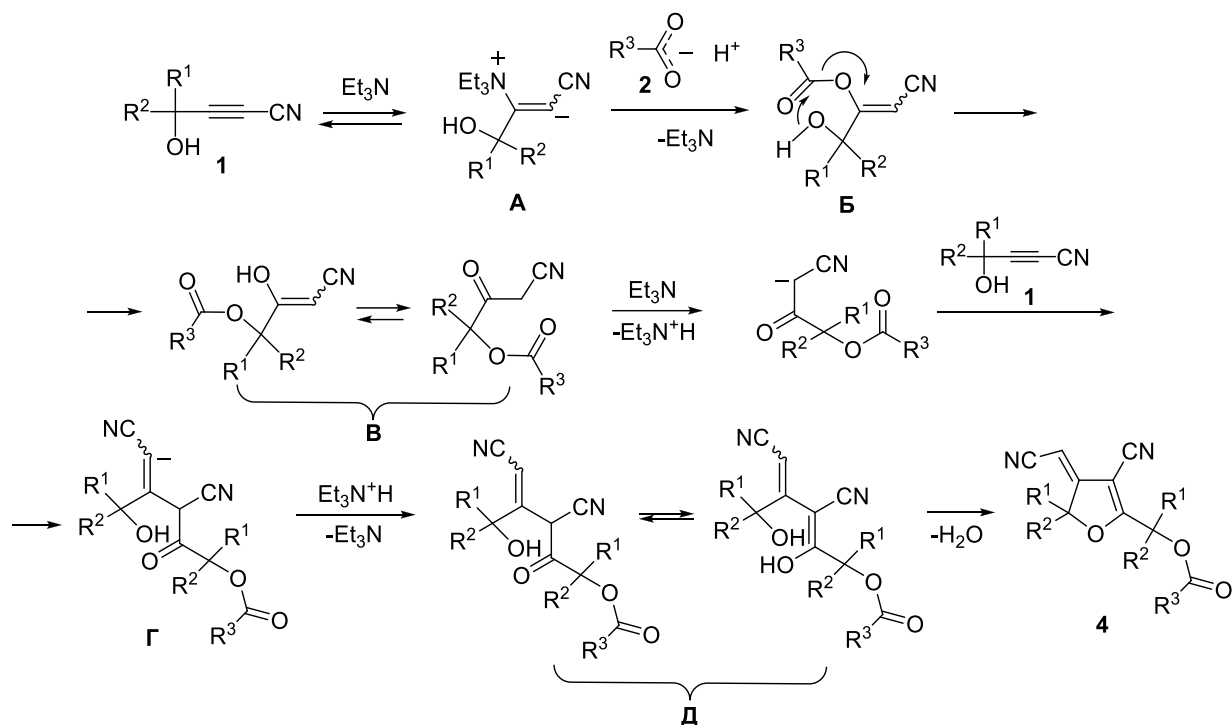
1.2. 5-Алкил-4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофураны

При мольном соотношении исходных реагентов третичный цианопропаргиловый спирт–алифатическая кислота, равном 2:1 (без растворителя, Et_3N , 20-25 °C, 48 ч), реакция преимущественно приводит к стереоселективной сборке 4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов **4а-д** (аддукты 2:1, выход до 65%), при этом выход 4-циано-3(2H)-фуранонов **3а-д** (аддукты 1:1) не превышает 20% (Схема 3).

Схема 3



Сборка 4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов **4**, вероятно, также протекает через образование интермедиатов **A**, **Б** и **В**, последний депротонируется Et_3N и присоединяется карбанионным центром ко второй молекуле третичного цианопропаргилового спирта **1** с образованием интермедиата **Г**. Последующая дегидратация енольной формы промежуточного кетоспирта **Д** замыкает 2,3-дигидрофурановый цикл (Схема 4).



Строгая *Z*-стереоселективность брутто-процесса обусловлена известным преимуществом *транс*-конфигурации промежуточного карбаниона Г, образующегося в результате атаки первичного карбаниона В на тройную связь исходного цианопропаргилового спирта (правило *транс*-нуклеофильного присоединения).

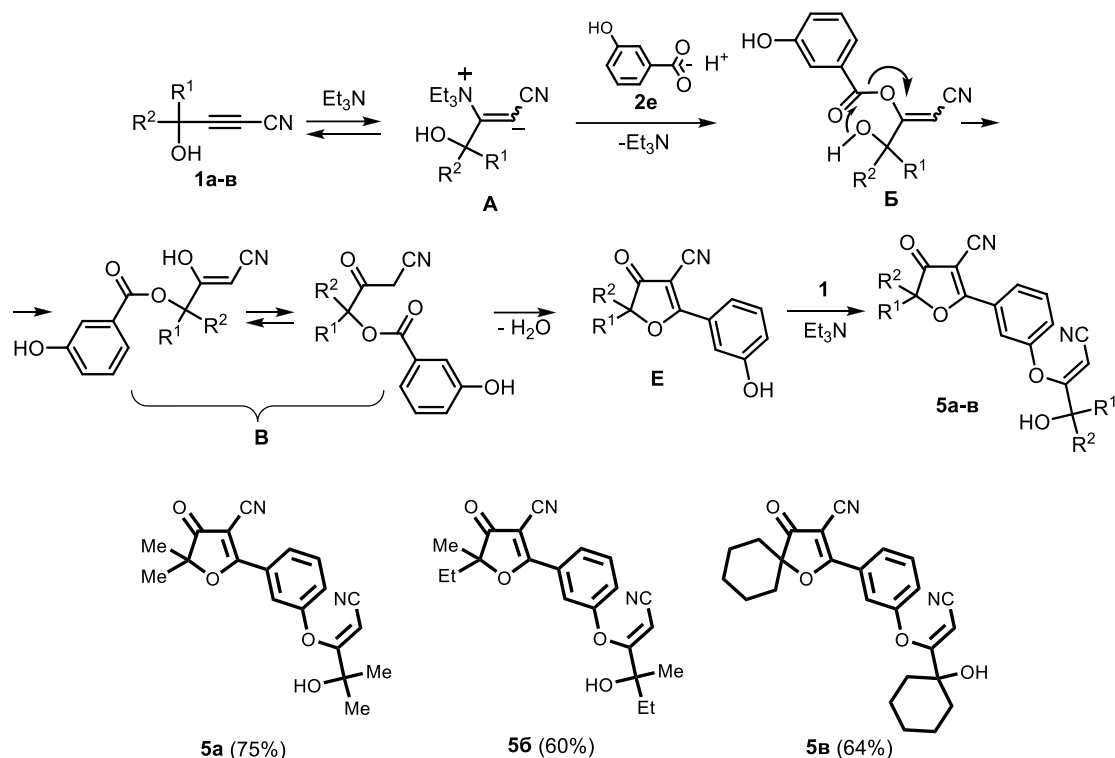
Уместно отметить, что производные 4-циано-[(*Z*)-3-цианометил]-2,3-дигидрофуранов 4 являются перспективными прекурсорами фармакологических препаратов, поскольку известно, что 2,3-дигидрофурановый цикл входит в состав соединений, обладающих противоопухолевой, противораковой, антибактериальной и противогрибковой активностью, будучи более эффективными, чем некоторые широко известные антибиотики (пенициллин, левомецитин, тетрациклин, ампициллин, гентамицин, кетоконазол).

2. Реакция цианопропаргиловых спиртов с 3-гидроксibenзойной кислотой

Цианопропаргиловые спирты 1а-в реагируют хемо-, регио- и стереоселективно с 3-гидроксibenзойной кислотой (2е) в мягких условиях (Et_3N , MeCN, 20-25 °С, 48-144 ч) и независимо от соотношения исходных реагентов (1:2, 1-2:1) образуют функционализированные 5-[(*Z*)-2-цианоалкенилоксибензил-3]-4-циано-3(2*H*)-фураноны 5а-в с выходами 60-75%. Полученные 3(2*H*)-фураноны 5а-в так же являются продуктами сборки двух молекул цианопропаргилового спирта и молекулы кислоты, однако, в отличие от 2,3-дигидрофуранов, соединения 5а-в образуются за счет нуклеофильного

присоединения гидроксильной группы 3-гидроксифенильного радикала интермедиата **Е** к тройной связи второй молекулы цианопропаргилового спирта **1** (Схема 5).

Схема 5



Образование интермедиата **Е** доказано экспериментально. При эквимольном соотношении цианопропаргилового спирта **1a** и 3-гидроксibenзойной кислоты (**2e**) образуется смесь соединений **5a** и **Е** в соотношении 1:1 (ЯМР ^1H). Наблюдаемая стереоселективность образования *Z*-изомера соединений **5a-b** согласуется с правилом нуклеофильного *транс*-присоединения к тройной связи.

Таким образом, однореакторная тандемная стереоселективная реакция третичных цианопропаргиловых спиртов **1a-b** и 3-гидроксibenзойной кислоты (**2e**) открывает простой путь к новому семейству сложных молекулярных ансамблей — производных 3(2*H*)-фуранонов с уникальным набором фармакофорных функциональных групп и фрагментов.

3. Тандемные реакции третичных цианопропаргиловых спиртов с гетероароматическими карбоновыми кислотами

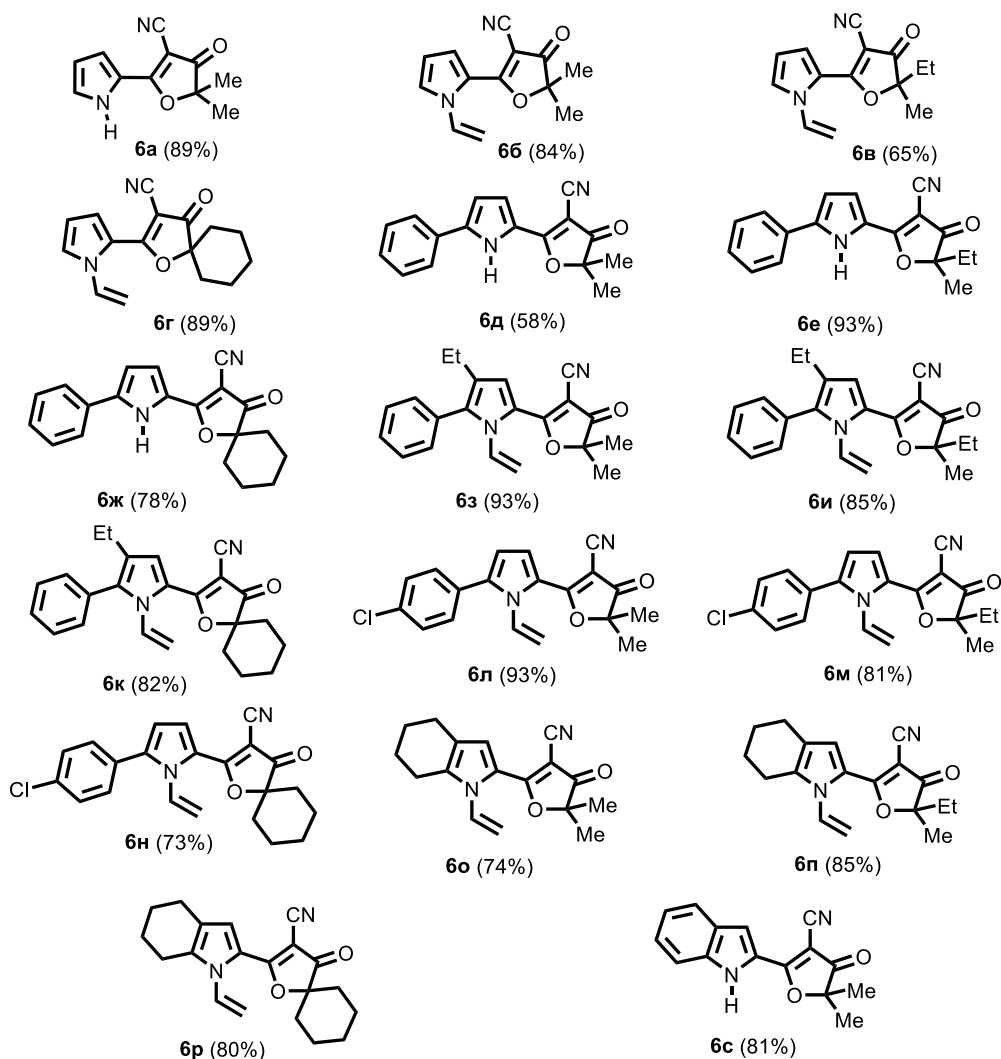
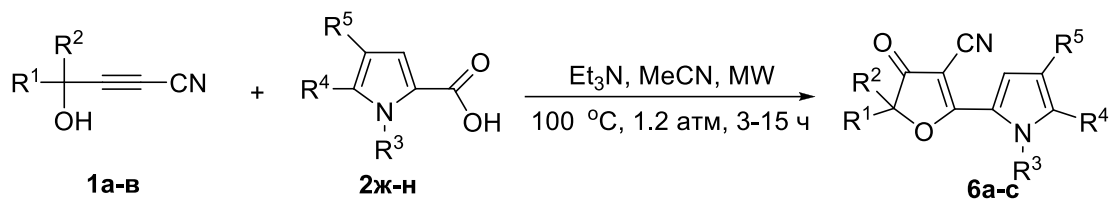
С целью введения в 3(2*H*)-фураноновый цикл гетероароматических заместителей исследованы тандемные реакции третичных цианопропаргиловых спиртов с пиррол-, индол-, фуран- и тиафен-2-карбоновыми кислотами.

3.1. 5-Пирролил(индолил)-4-циано-3(2*H*)-фураноны

Осуществлен одnoreакторный синтез пиррол(индол)-3(2*H*)-фураноновых ансамблей на основе органокатализируемой тандемной реакции третичных цианопропаргиловых спиртов **1а-в** с большим набором замещенных пиррол(индол)-2-карбоновых кислот **2ж-н**.

Катализируемая третичными аминами 1:1 сборка протекает хемо- и региоселективно как при нагревании до 100 °С, так и при микроволновом содействии [мольное соотношение 1:2:Et₃N (1.2:1:1), MeCN, 3-15 ч], образуя 4-циано-3(2*H*)-фураноны **6а-с** с выходом до 93% (Схема 6).

Схема 6



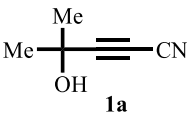
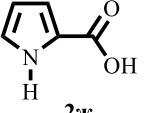
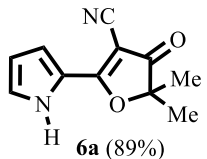
При микроволновом содействии реакция протекает не так быстро как следовало ожидать. Время реакции в большинстве случаев сокращается только в два-три раза, причем не всегда наблюдается заметное повышение выхода продуктов (при одной и той же температуре). Например, в случае 5-фенил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2и**) при нагревании до 100 °С реакция продолжается 6 ч и выход целевого продукта **6д** составляет 34%, тогда как при микроволновом содействии и той же температуре продолжительность процесса уменьшается до 3 ч, а выход **6д** увеличивается до 58%.

Изучен каталитический эффект различных третичных аминов на примере реакции цианопропаргилового спирта **1а** с пиррол-2-карбоновой кислотой **2ж**.

Подтверждено, что без катализатора реакция не идет; в присутствии Et₃N (50 мол%) выход **6а** составляет 47%, и реакция продолжается 7 ч (против 89% и 3 ч при эквимольном количестве того же катализатора). С Bu₃N (100 мол%) пирролил-3(2*H*)-фуранон **6а** получен с выходом 64%, и реакция продолжается 2 ч, то есть более основный амин, по-видимому, также катализирует и побочные процессы (в первую очередь полимеризацию исходного ацетилена **1а**). При проведении этой реакции с DABCO (100 мол%) пирролил-3(2*H*)-фуранон **6а** выделен с выходом 80% за 3 ч, что сопоставимо с результатом полученным при катализе Et₃N (Таблица 1).

Таблица 1

Каталитический эффект третичных аминов

Ацетилен 1	Карбоновая кислота 2	Катализатор	Время (ч)	Продукт, выход (%)
 1а	 2ж	Et ₃ N	3	 6а (89%)
1а	2ж	Et ₃ N ^a	7	6а (47%)
1а	2ж	Bu ₃ N	2	6а (64%)
1а	2ж	DABCO	3	6а (80%)
1а	2ж	-	5	6а (0%)

^a Использование 50 мол% Et₃N.

Присутствие в синтезированных сложных молекулярных ансамблях двух фармакологически активных скаффолдов – 3(2*H*)-фуранона и пиррола –

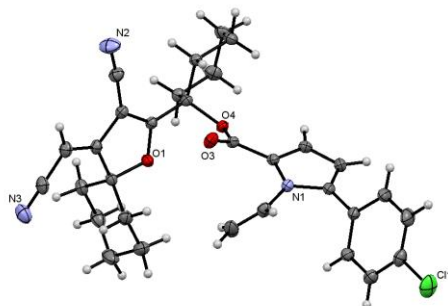
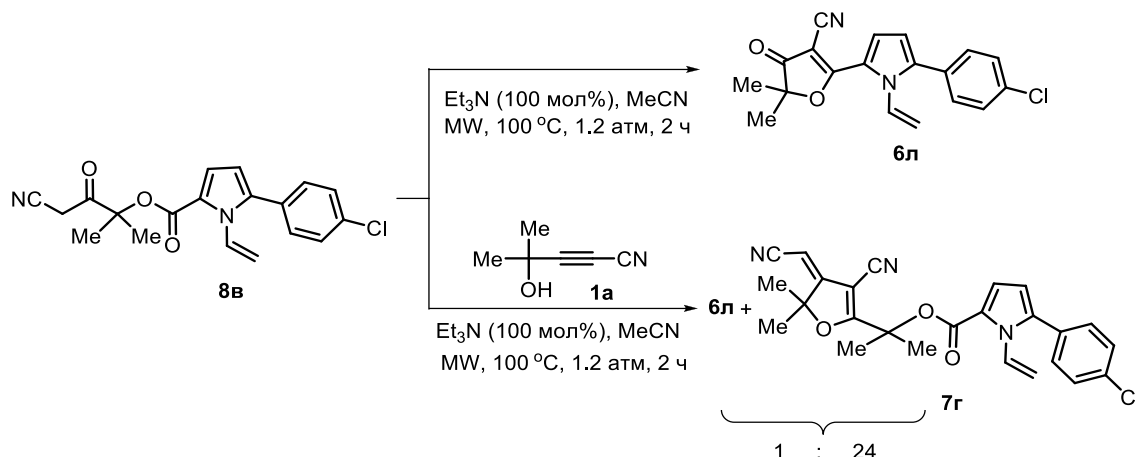


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **7е**.

На примере реакции цианопропаргилового спирта **1а** с 1-винил-5-(4-хлорфенил)-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислотой (**2л**) проведена серия опытов с варьированием концентрации катализатора. Выяснилось, что уменьшение концентрации Et₃N с эквимольного до 10 мол% приводит к образованию смеси 3-х продуктов: пирролил-3(2*H*)-фуранона **6л**, пирролил-2,3-дигидрофурана **7г**, и кетоэфира **8в**. При использовании 5 мол% Et₃N преимущественно образуется пирролил-2,3-дигидрофуран **7г** с выходом до 52%. С дальнейшим понижением концентрации катализатора (до 1 мол%) основным продуктом реакции становится кетоэфир **8в** (выход 76%).

Согласно предполагаемому механизму изучаемой тандемной сборки (Раздел 1.1., Схема 2) кетоэфиры «типа **8**» являются ключевыми интермедиатами каскадной реакционной последовательности. Действительно, как показали эксперименты, кетоэфир **8в** подвергается внутримолекулярной циклизации в присутствии эквимольного количества Et₃N в 4-циано-3(2*H*)-фуранон **6л**, а с эквимольным количеством цианопропаргилового спирта **1а** (при прочих равных условиях) стереоселективно образует 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуран **7г** (Схема 8). Очевидно, активная метиленовая группа кетоэфира **8в** под действием Et₃N депротонируется, что приводит к карбаниону Г (Раздел 1.2., Схема 4; где, R³ = 5-(4-хлорфенил)-1-винил-1*H*-пирролил), который далее превращается в 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуран **7г**.

Схема 8



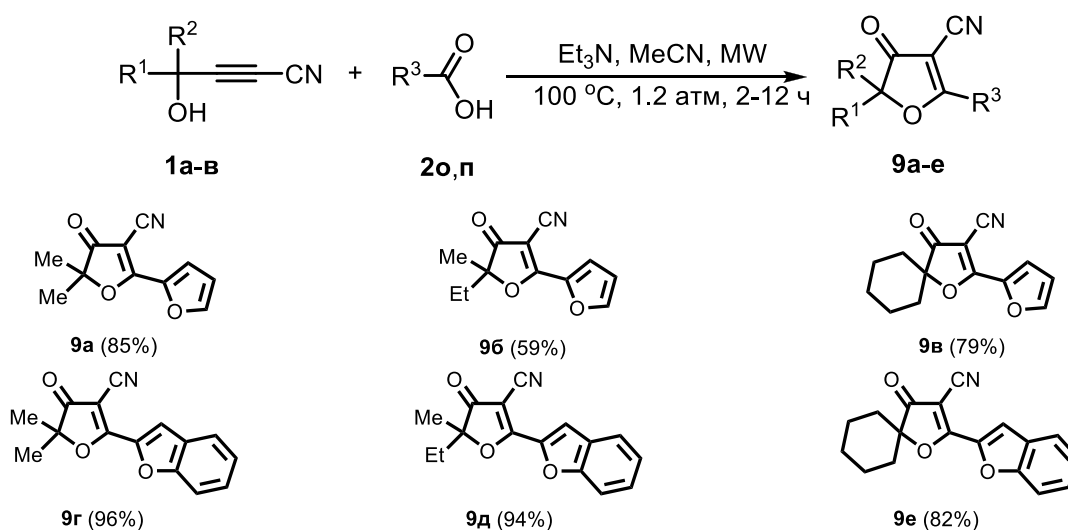
Таким образом, предложенные механизмы реакций получили экспериментальное подтверждение (Раздел 1, Схемы 2, 4).

Полученные пиррол-2,3-дигидрофурановые ансамбли в силу их уникального фармакофорного обрамления – перспективные объекты для разработки на их основе лекарственных препаратов.

3.3. 5-Фурил-4-циано-3(2H)-фураноны

Развитие новой общей методологии синтеза функционализированных 3(2H)-фуранонов продолжено на примере реакции третичных цианопропаргиловых спиртов **1a-в** и фуран-2-карбоновых кислот **2o,п**. Показано, что органокатализируемая 1:1 сборка 5-(2-фурил)-4-циано-3(2H)-фуранонов **9a-e** протекает в условиях микроволнового содействия (100 мол% Et₃N, MeCN, 100 °C, 1.2 атм, 2-12 ч) с выходами до 96% (Схема 9).

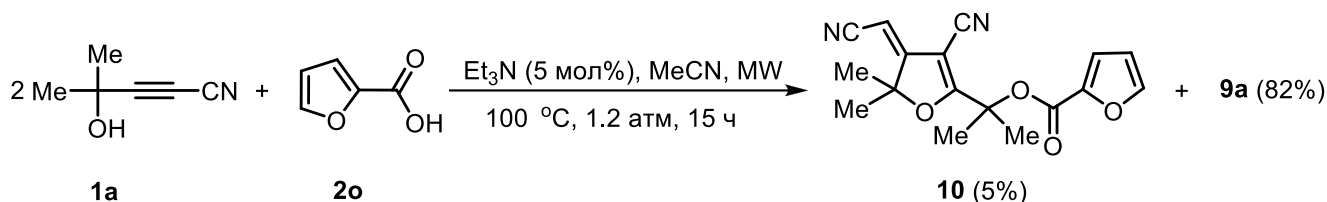
Схема 9



Следует отметить, что реакция протекает также и без микроволнового содействия (100 мол% Et₃N, MeCN). Однако при этом время реакции увеличивается до 5 ч (вместо 2 ч), хотя выход продукта **9a** достигает 96% против 85%.

Проведение реакции с двукратным избытком ацетилена **1a** и 5 мол% Et₃N приводит к образованию продукта 2:1 сборки – 5-фурил-4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофурана (**10**) с незначительным выходом. Основным продуктом реакции является 4-циано-3(2*H*)-фуранон **9a** (выход 82%) (Схема 10). Это контрастирует с результатами 2:1 сборки, которая позволяет получать соответствующие 2,3-дигидрофураны **4** и **7** с выходом до 52% с участием алифатических и пиррол-2-карбоновых кислот.

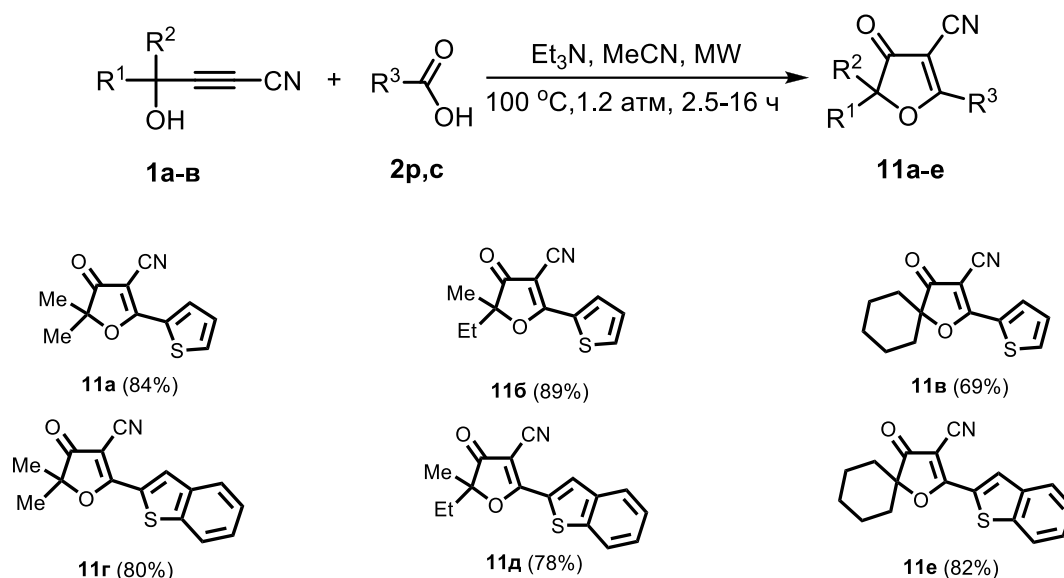
Схема 10



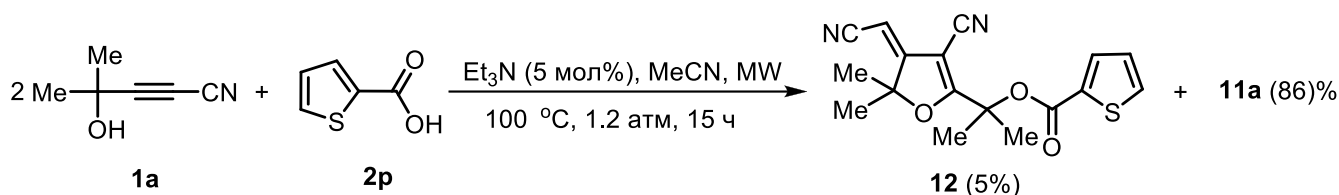
Разработанный одnoreакторный атом-экономный синтез фуран-3(2*H*)-фураноновых ансамблей дополнительно подтверждает общность развиваемой новой методологии конструирования сложных глубоко функционализированных гетероциклических систем, основанной на органокатализируемой тандемной реакции между цианопропаргиловыми спиртами и карбоновыми кислотами. С учетом генетической связи замещенных фуранов с растительными объектами, синтезированные фуран-3(2*H*)-фураноновые ансамбли, открывают дополнительные возможности для дизайна лекарственных препаратов.

3.4. 5-Тиенил-4-циано-3(2*H*)-фураноны

Разработанные условия (100 мол% Et₃N, MeCN, MW, 100 °C, 1.2 атм) оказались приемлемыми также для одnoreакторной сборки 5-тиенил-4-циано-3(2*H*)-фуранонов **11a-e** (69-89%) из третичных цианопропаргиловых спиртов **1a-v** и тиофен-2-карбоновых кислот (**2p,c**) (Схема 11).



В этих условиях (100 мол% Et_3N) конкурирующей 2:1 сборки, которая могла бы привести к 2,3-дигидрофуранам, не наблюдается. Один из таких 5-тиенил-4-циано-[(*Z*)-3-цианометил]-2,3-дигидрофуранов **12** удалось выделить с незначительным выходом только при низкой концентрации органического катализатора – Et_3N (5 мол%), остальные условия те же (Схема 12). При этом основным продуктом tandemной реакции остается 4-циано-3(2*H*)-фуранон **11a**, выход которого в этом случае составляет 86%.



5-Тиенил-4-циано-3(2*H*)-фураноны, продукты органокатализируемой 1:1 сборки из цианопропаргиловых спиртов и тиофен-, бензотиофен-2-карбоновых кислот – представители семейства функционализированных 3(2*H*)-фуранонов – потенциальные строительные блоки для направленного конструирования биологически активных препаратов.

4. Факторы, контролирующие соотношение функционализированных 3(2*H*)-фуранонов и 2,3-дигидрофуранов (продуктов 1:1 и 2:1 сборки) при взаимодействии цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами

Как следует из полученных результатов, тандемная сборка сложных гетероциклических ансамблей с 3(2*H*)-фураноновыми и 2,3-дигидрофурановыми циклами включает ряд последовательных и параллельных элементарных реакций. Главные из них:

1 – нуклеофильное присоединение карбоксилат-аниона к тройной связи (через предварительную атаку третичным амином);

2 – внутримолекулярная переэтерификация с участием гидроксильной группы и сложноэфирной функции;

3 – прототропная изомеризация образующегося енола в соответствующий кетоэфир;

4 – внутримолекулярная циклизация образовавшегося функционализированного кетоэфира с участием его активной метиленовой группы и сложноэфирной функции.

Скорость каждого из этих элементарных актов может зависеть от многих факторов: строения и соотношения реагирующих компонентов, природы и концентрации органического катализатора (аминa), pK_a участвующих в реакции кислот, суммарных характеристик системы (температуры и времени процесса). Очевидно, что эти факторы не являются независимыми, и вклад каждого из них в общий препаративный результат изменяется по мере изменения всех остальных. Таким образом, корректное определение причин, управляющих соотношением 1:1 и 2:1 аддуктов, является сложной многофакторной задачей, решение которой не входило в цели настоящей работы.

Однако, проведенные исследования позволяют в первом приближении определить значимость факторов, влияющих на соотношение 4-циано-3(2*H*)-фуранонов и 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов. Действительно, согласно предложенным механизмам двух различных направлений тандемных реакций цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами (Раздел 1., Схемы 2, 4) общей ключевой стадией обоих направлений является образование интермедиата **В**, который может формироваться за счет нуклеофильного присоединения карбоксилат-аниона к тройной связи. Этот интермедиат выделен, а выход одного из них (**8в**) доведен до препаративно значимого (76%). Отсюда следует, что кетоэфиры **8** являются общими интермедиатами обоих направлений сборки. Лимитирующей стадией образования 4-циано-3(2*H*)-фуранонов является внутримолекулярная конденсация этого кетоэфира с участием его сложноэфирной и метиленовой групп (элиминирование молекулы воды). Сборку 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов лимитирует депротонирование общего интермедиата **В** и присоединение образующегося карбанионного центра ко второй молекуле цианопропаргилового спирта. Очевидно, чем более электрофильна карбонильная группа сложноэфирной

функции, то есть, чем более электроноакцепторными являются заместители (R^3 , Раздел 1.1., Схема 2), тем легче должен протекать процесс 1:1 сборки 4-циано-3(2*H*)-фуранонов. Как известно, электронные эффекты заместителей определяют величину pK_a кислот. Поскольку эти величины для изученных пиррол- **2ж**, фуран- **2о** и тиофен-2-карбоновых **2р** кислот различаются незначительно [pK_a = **2ж** (4.45); **2о** (3.16); **2р** (3.49)], то незначительно должно быть электронное влияние заместителей на скорость внутримолекулярной циклизации кетоэфиров **8** в 4-циано-3(2*H*)-фураноны.

Таким образом, различия в соотношении выходов аддуктов 1:1 и 2:1 сборки должны в основном определяться стерическим фактором. Пространственные характеристики пиррольного, фурильного и тиенильного радикалов должны быть примерно одинаковыми. Судя по тому, что для этих кислот образуются практически только 4-циано-3(2*H*)-фураноны, стерические затруднения для сближения СО и CH_2 групп в этом случае незначительные. Стерические затруднения повышаются при переходе к замещенным пиррол-2-карбоновым кислотам **2з-л**, в результате конкурентно способным становится направление, приводящее к 2:1 сборке. В случае индол-2-карбоновой кислоты (**2н**) хотя и возникают повышенные стерические требования к циклизации в 4-циано-3(2*H*)-фураноны, они компенсируются повышением электроноакцепторности кислотного радикала. Поэтому в этом случае реализуется практически исключительно 1:1 сборка. Соответственно, в реакции двукратного избытка цианопропаргилового спирта **1а** с 5-(4-хлорфенил)-1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислотой (**2л**) наличие в молекуле кислоты пространственно затрудненного заместителя препятствует 1:1 сборке, давая тем самым возможность депротонированному промежуточному кетоэфире **8в** атаковать вторую молекулу цианопропаргилового спирта, что приводит к преимущественному образованию 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофурана (выход **7г** 52%, выход 4-циано-3(2*H*)-фуранона **6л** 35%). На примере этой же кислоты **2л** наблюдается заметное влияние разветвленности алкильных радикалов в положении 4 молекулы третичного цианопропаргилового спирта **1** на выход 1:1 и 2:1 аддуктов; с повышением объема радикалов выход снижается. Образование 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов (при двукратном избытке цианопропаргиловых спиртов) наблюдается также и для алифатических карбоновых кислот, обладающих меньшей акцепторностью и меньшими стерическими требованиями радикалов R^3 .

Как показывают полученные результаты, направить реакцию в сторону образования продуктов 2:1 сборки можно и путем снижения концентрации катализатора, что указывает на повышенную чувствительность этого конкурентного направления к изменению данного параметра реакции.

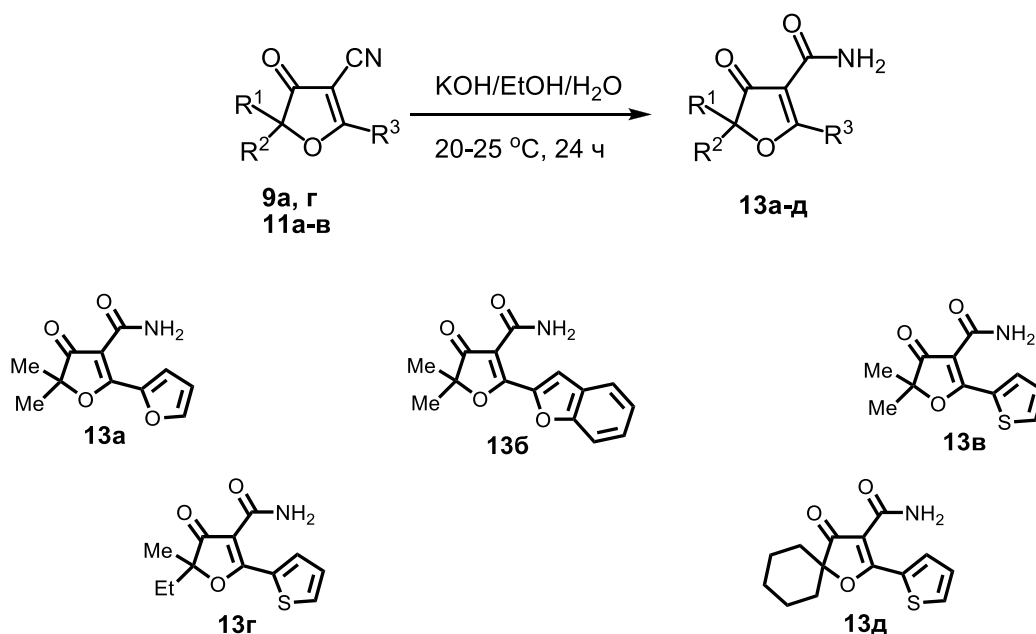
Таким образом, главными факторами, контролирующими соотношение продуктов 1:1 и 2:1 сборки, являются электронные и пространственные характеристики кислотного радикала, соотношение реагирующих компонентов

и концентрация катализатора. Направленным комбинированием этих факторов можно в существенной степени управлять tandemными процессами, имеющими место при взаимодействии цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами.

5. Гидратация цианогруппы 4-циано-3(2*H*)-фуранонов

Цианозаместители в молекулах 4-циано-3(2*H*)-фуранонов и 4-циано-[(*Z*)-3-цианометил]-2,3-дигидрофуранов предоставляют широкие возможности для последующей модификации синтезированных сложных гетероциклических ансамблей. Как известно, они могут быть превращены в amino-, amido- и карбоксильные функции (вплоть до декарбоксилирования), а также могут участвовать в реакциях гетероциклизации. Для иллюстрации этих возможностей изучена реакция гидратации цианогруппы на примере 4-циано-3(2*H*)-фуранонов **9а,г** и **11а-в**. Найдено, что в мягких условиях (KOH, водный этанол, 20-25 °C) этот заместитель легко трансформируется в амидную функцию. Выход 3(2*H*)-фуранонкарбоксамидов **13а-д** количественный (Схема 13).

Схема 13



Как потенциальные лекарства и их прекурсоры синтезированные 3(2*H*)-фуранонкарбоксамиды могут представлять особый интерес в силу известной способности амидной функции, активно участвовать в метаболизме живых организмов.

Выводы

1. Систематически развиты органокатализируемые tandemные реакции цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами (алифатическими, ароматическими, гетероароматическими), протекающие в одном реакторе с образованием сложных гетероциклических ансамблей с 3(2*H*)-фураноновыми и 2,3-дигидрофурановыми скаффолдами. Впервые установлено, что наряду с формированием 3(2*H*)-фураноновой структуры возможна параллельная 2:1 сборка 2,3-дигидрофуранового цикла, образующегося из двух молекул цианопропаргилового спирта и одной молекулы кислоты, при этом происходит образование двух С-С и двух С-О связей в ходе одной синтетической операции.

2. Показано, что 2:1 сборка 4-циано-[(*Z*)-3-цианометил]-2,3-дигидрофуранов протекает строго стереоселективно с получением только *Z*-изомеров, что обусловлено известной предпочтительностью *транс*-конфигурации промежуточных карбанионов, образующихся в результате атаки первичным карбанионом второй молекулы цианопропаргилового спирта.

3. Установлено, что эффективными катализаторами изученных tandemных реакций являются третичные амины (триэтил-, трибутиламин и DABCO), причем наиболее доступный из них триэтиламин оказался и более эффективным.

4. Предложенные механизмы 1:1 и 2:1 сборок подтверждены выделением общих ключевых интермедиатов – цианометил- α -гидроксиалкилкетонов, гидроксильная группа которых защищена сложноэфирной функцией. Продемонстрированы последующие препаративные превращения интермедиатов как в 3(2*H*)-фураноновые, так и в 2,3-дигидрофурановые ансамбли (при добавлении 1 экв цианопропаргилового спирта).

5. Разработан препаративный метод синтеза получения ацилированных цианометилалкилкетонов (выход до 76%), что открывает реальные перспективы для использования этих высокореакционноспособных соединений в качестве прекурсоров и строительных блоков для тонкого органического синтеза.

6. Изучены факторы, контролирующие соотношение 3(2*H*)-фураноновых и 2,3-дигидрофурановых ансамблей (1:1 и 2:1 аддуктов). Показано, что варьируя строение карбоновой кислоты, соотношение реагентов, концентрацию катализатора и температуру, можно получать преимущественно 2:1 аддукты (с выходом до 52%) наряду с 1:1 аддуктами (с меньшими выходами).

7. Проиллюстрирована возможность дальнейшей модификации функционализированных 3(2*H*)-фураноновых и 2,3-дигидрофурановых ансамблей путем селективной трансформации цианогруппы. Гидратацией 4-циано-3(2*H*)-фуранонов количественно получены соответствующие 3(2*H*)-фуранонкарбоксамиды.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Mal'kina, A. G. Synthesis of 5-thienylfuran-3(2*H*)-ones via the microwave-assisted tandem reaction of cyanopropargylic alcohols with thiophene-2-carboxylic acids / A. G. Mal'kina, O. G. Volostnykh, **A. V. Stepanov**, I. A. Ushakov, K. B. Petrushenko, B. A. Trofimov // *Synthesis*. – 2013. – Vol. 45. – P. 3435-3441.
2. Шемякина, О. А. Однореакторная стереоселективная тандемная сборка функционализированного фуран-3(2*H*)-она из γ -гидроксиалк-2-иннитрилов и 3-гидроксibenзойной кислоты / О. А. Шемякина, **А. В. Степанов**, О. Г. Волостных, А. Г. Малькина, И. А. Ушаков, Б. А. Трофимов // *ЖОрХ*. – 2014. – Т. 50. – № 11. – С. 1631-1634.
3. Trofimov, B. A. Expedient access to functionalized furan/3(2*H*)-furanone ensembles via microwave-assisted domino reactions / B. A. Trofimov, **A. V. Stepanov**, A. G. Mal'kina, O. G. Volostnykh, O. A. Shemyakina, I. A. Ushakov // *Synthetic Commun.* – 2015. – Vol. 45. – P. 2718-2729.
4. Mal'kina, A. G. A facile linking of the pyrrole ring with functionalized 3(2*H*)-furanone moieties / A. G. Mal'kina, O. A. Shemyakina, **A. V. Stepanov**, O. G. Volostnykh, I. A. Ushakov, L. N. Sobenina, T. N. Borodina, V. I. Smirnov, B. A. Trofimov // *Synthesis*. – 2016. – Vol. 44. – P. 271-280.
5. Mal'kina, A. G. Organocatalyzed microwave-assisted competing cyclization of cyanopropargylic alcohols with carboxylic acids: 4-cyano-3(2*H*)-furanones versus 4-cyano-[(*Z*)-3-cyanomethylene]-2,3-dihydrofurans / A. G. Mal'kina, **A. V. Stepanov**, L. N. Sobenina, O. A. Shemyakina, I. A. Ushakov, V. I. Smirnov, B. A. Trofimov // *Synthesis*. – 2016. – Vol. 44. – P. 1880-1891.
6. Волостных, О. Г. Домино-реакция цианацетиленовых спиртов и 2-тиофенкарбоновой кислоты: синтез новых функционализированных тиенил-3(2*H*)-фуранонов. Материалы XV Молодежной школы-конференции по органической химии / О. Г. Волостных, О. А. Шемякина, **А. В. Степанов**, В. В. Носырева, А. Г. Малькина. – Уфа. – 2012. – С. 111.
7. Трофимов, Б. А. Тандемная однореакторная сборка 1-винилпирролил-3(2*H*)-фуранонов из цианопропаргиловых спиртов и 1-винилпиррол-2-карбоновых кислот. Материалы III Всероссийской конференции по органической химии / Б. А. Трофимов, О. Г. Волостных, А. Г. Малькина, **А. В. Степанов**, И. А. Ушаков, Л. Н. Собенина. – Санкт-Петербург. – 2013. – С. 335.
8. Трофимов, Б. А. Синтез функционализированных 3(2*H*)-фуранонов на основе тандемной реакции цианопропаргиловых спиртов и ароматических и гетероароматических карбоновых кислот. Материалы III Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений" / Б. А. Трофимов, А. Г. Малькина, О. Г. Волостных, **А. В. Степанов**. – Пятигорск. – 2013. – С. 158.
9. Трофимов, Б. А. Домино-реакция третичных цианопропаргиловых спиртов с 3-гидроксibenзойной кислотой: синтез функционализированных 3(2*H*)-фуранонов. Материалы III Всероссийской научной конференции "Успехи

синтеза и комплексообразования" / Б. А. Трофимов, **А. В. Степанов**, О. Г. Волостных, О. А. Шемякина, А. Г. Малькина. – Москва. – 2014. – С. 291.

10. **Степанов, А. В.** Органо-катализируемая конкурирующая циклизация цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами при микроволновом содействии: 4-циано-3(2*H*)-фураноны против 4-циано-(*Z*)-3-цианометилен-2,3-дигидрофуранов. Материалы школы-конференции молодых ученых с международным участием "V Научные чтения, посвященные памяти академика А. Е. Фаворского" / **А. В. Степанов**, О. Г. Волостных, О. А. Шемякина, А. Г. Малькина, Б. А. Трофимов. – Иркутск. – 2017. – С. 59.

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.