

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«Тольяттинский государственный университет»
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ**

(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

(наименование кафедры)

18.04.01 «Химическая технология»

(код и наименование направления подготовки)

«Химия и технология основного органического и нефтехимического синтеза»

(направленность (профиль))

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему: **Разработка научных основ технологии синтеза 2,5-
дизамещенных фуранов на основе полиненасыщенных кетонов**

Студент

Ю.А. Кунавин

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Научный

к.х.н., доцент, А.А. Голованов

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

руководитель

Руководитель программы

д.х.н., профессор, Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

(личная подпись)

« _____ » _____ 20 _____ г.

Допустить к защите

Заведующий кафедрой д.х.н., проф. Остапенко Г.И.

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

(личная подпись)

« _____ » _____ 20 _____ г.

Тольятти 2017

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1. Синтез фуранов.....	9
1.2. Способы синтеза фуранового кольца	11
1.3. Циклизация конъюгированных винилацетиленовых кетонов.....	18
1.4. Реакции нуклеофильного присоединения к енинонам.....	23
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	29
2.1. Синтез исходных соединений	29
2.2. Синтез 2,5-дизамещенных фуранов на основе енинонов.....	34
2.3. Исследование токсичности.....	54
2.4. Исследование антиоксидантной активности	57
3. РАСЧЕТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	61
3.1. Описание процесса	61
3.2. Характеристика используемого сырья	65
3.3. Расчёт материального баланса	68
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	83
ВЫВОДЫ.....	89
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	90

ВВЕДЕНИЕ

Фураны – уникальный класс органических соединений, обладающим широким спектром проявляемых свойств, привлекающих огромное внимание исследователей из разных областей химии. Фурановые соединения и их гидрированные производные представляют значительный интерес в практической деятельности человека. В этой связи необходимо в первую очередь отметить высокую биологическую активность многих фурановых производных, которая обуславливает их распространение в медицине, ветеринарии и агрохимии. С каждым годом все больше возрастает число научных публикаций, монографий и патентов, посвященных разработке способов синтеза, изучению физико-химических и биологических свойств производных этого важнейшего класса гетероциклических соединений.

В настоящее время известно много различных способов синтеза фурановых циклов из полиненасыщенных кетонов. Из литературных источников известно, что в качестве катализаторов при получении фуранового цикла из сопряженных ениновых кетонов, как правило, служат комплексные соединения металлов, что в свою очередь значительно повышает стоимость получения соответствующих продуктов, а также требует дополнительную очистку от остатков катализатора.

Конъюгированные ениноны, благодаря своей структуре, являются перспективными соединениями для изучения. Наличие двойной и тройной связи в сопряжении с карбонильной группой, открывает большие возможности для синтеза различных соединений на их основе. Несмотря на обилие работ, посвященных винилацетиленовым кетонам, данные соединения являются плохо изученным классом соединений.

Одним из наиболее перспективных направлений изучения винилацетиленовых кетонов, является синтез различных гетероциклов,

которые потенциально могут проявлять различные виды биологической активности.

Нами впервые описан способ получения фуранового цикла в реакции тиолирования из полиненасыщенных кетонов с меркаптобензазолами. В описанном методе синтеза производных фурана из конъюгированных енинонов, в качестве катализатора использованы органические основания и меркаптобензазоляты калия.

Разработанный способ не требует использования дорогих катализаторов, реактивов и растворителей, или специальных условий для проведения реакции. Данные факты определяют важность и перспективность дальнейшего разностороннего изучения реакций, сопряженных енинонов.

Цель и задачи исследования.

Цель работы – всесторонне изучить образования фуранового цикла в реакции тиолирования сопряженных винилацетиленовых кетонов 2-меркаптобензазолами, оценить проявляемую биологическую активность данными соединениями, и разработать принципиальную технологическую схемы промышленного производства 2,5-дизамещенных фуранов, на основе сопряженных енинонов. Для выполнения заданной цели было необходимо выполнить следующий ряд задач:

- получить ряд исходных соединений: (Е)-1,5-дизамещенные пент-2-ен-4-ин-1-оны, 2-меркаптобензимидазол и соответствующие калиевые соли;
- изучить реакцию тиолирования сопряженных енинонов 2-меркаптобензазолами. Синтезировать систематический ряд 2,5-дизамещенных фуранов на основе реакции ениновых кетонов с 2-меркаптобензазолами. Доказать структуру полученных соединений.
- изучить влияние различных катализаторов и условий проведения реакции;

– исследовать биологическую активность проявляемую полученными 2,5-дизамещенными фуранами.

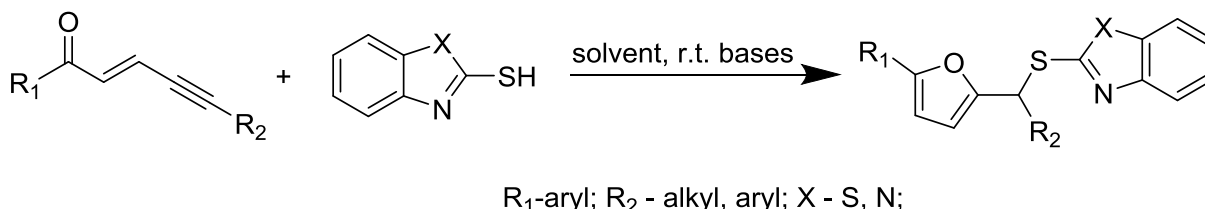
– разработать принципиальную технологическую схему промышленного производства 2,5-дизамещенных фуранов на основе ениновых кетонов.

- произвести расчет материального баланса для предложенной принципиальной технологической схемы промышленного производства производных фурана, в расчете на 1 кг готового продукта.

Объект и предмет исследования.

В соответствии с поставленной целью, предметом настоящего исследования явилась реакция линейно-сопряженных ениновых кетонов с различными меркаптобензазолами (схема 1).

Схема 1.



Предмет исследования.

Предметом исследования в настоящей работе явились 1,5-дизамещенные пент-2-ен-4-ин-1-оны, в реакции тиолирования 2-меркаптобензазолами, с получением продуктов их циклизации – 2,5-дизамещенных фуранов.

Новизна исследований.

Впервые показано, что сопряженные пентенины в реакции нуклеофильного тиолирования меркаптобензазолами циклизуются с образованием соответствующих фурановых бензазолилсульфидов.

Показано, что полученные продукты обладают токсическими свойствами по отношению к рачкам дафний.

Установлено, что продукты циклизации 1,5-дизамещенных енинонов с 2-меркаптобензимидазолом обладают антиоксидантным эффектом.

Разработана принципиальная технологическая схема промышленного производства 2,5-дизамещенных фуранов.

Методы проведения исследования.

Поиск, и работа с литературными источниками по теме исследования. Проведена лабораторная работа с использованием современных методов синтеза и анализа исследуемых соединений.

Теоретическая, научная, практическая значимость полученных результатов.

Найден новый, препаративно доступный способ получения 2,5-дизамещенных фуранов на основе удобных, с точки зрения получения и введения различных заместителей, 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов.

Изучена биологическая активность, проявляемая некоторыми полученными продуктами.

Научная обоснованность и достоверность.

Научная достоверность полученных результатов и выводы работы обеспечены тщательным контролем условий проведения экспериментов, а также использованием современных физико-химических методов анализа структуры синтезированных соединений, включая спектроскопию ядерного магнитного резонанса и рентгеноструктурный анализ.

Научные положения и результаты исследования, выносимые на защиту.

На защиту выносятся следующие результаты:

- новый пример циклизации 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов в функциональные производные фурана в реакции нуклеофильного тиолирования 2-меркаптобензазолами;
- физико-химические, спектроскопические характеристики, а также данные о биологической активности бензазолилфурфурилсульфидов;
- принципиальная технологическая схема производства 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов и 2-([5-арилфуран-2-ил](фенил)метил)сульфанил)-1,3-бензазолов.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты диссертационной работы докладывались на научно-практической конференции "Студенческие Дни науки" в ТГУ (Тольятти, 2015), XLII Самарской областной студенческой научной конференции (Самара, 2016 г.), зимней конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2016» (Москва, 2016 г.), IV всероссийской студенческой конференции с международным участием, посвященной 220-летию ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена» (Санкт-Петербург, 2017 г.)

Опубликованность результатов

По материалам диссертации опубликовано 4 работы, в том числе статья в издании, рекомендованных ВАК.

Результаты работы представлены в виде научно-технического отчета к договору № 1321501 от 11.09.2015 г «Разработка способов синтеза потенциально биологически активных гетероциклов на основе 1,3-диоксацикланов и ениновых кетонов» между Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального

образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» и федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Тольяттинский государственный университет».

Личный вклад диссертанта

Проведена работа по поиску и анализу литературных данных по теме исследования. Представленные в работе данные получены непосредственно автором диссертации, или совместно с соавторами опубликованных работ. Автор принимал непосредственное участие при проведении лабораторных экспериментов, анализировал полученные результаты, производил расчеты и подводил итоги проведенных работ.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературных источников. Работа изложена на 92 страницах, содержит 31 схемы, 18 рисунка, 21 таблицу, библиографию из 51 наименований.

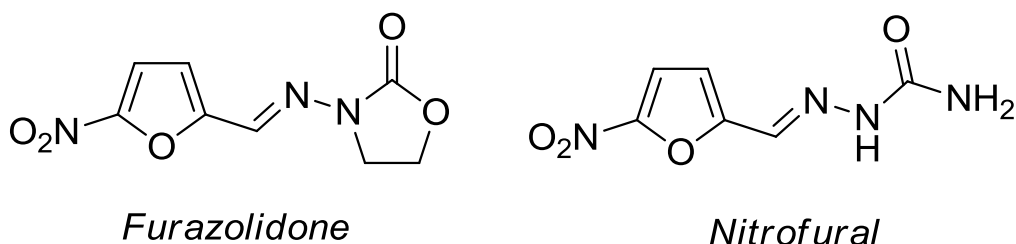
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Синтез фуранов

Фурановые соединения и их гидрированные производные представляют значительный интерес в практической деятельности человека. В этой связи необходимо в первую очередь отметить высокую биологическую активность многих фурановых производных, которая обуславливает их распространение в медицине, ветеринарии и агрохимии. С каждым годом все больше возрастает число научных публикаций, монографий и патентов, посвященных разработке способов синтеза, изучению физико-химических и биологических свойств производных этого важнейшего класса гетероциклических соединений. Настоящий обзор посвящен рассмотрению наиболее важных методов синтеза и свойств производных фурана.

Прежде чем перейти к рассмотрению способов синтеза фуранового кольца, приведем некоторые фармакологические свойства различных, наиболее важных представителей фуранового ряда. В обзорной статье [1] отмечается наличие антибактериальной, противовирусной, фунгистатической, психотропной и противовоспалительной видов активности. Так, например, препараты фуразолидон и фурацилин (нитрофурал), являющиеся производными 5-нитрофурфурола успешно применяются с 60-х годов XX века в качестве высокоэффективных антисептиков (схема 2).

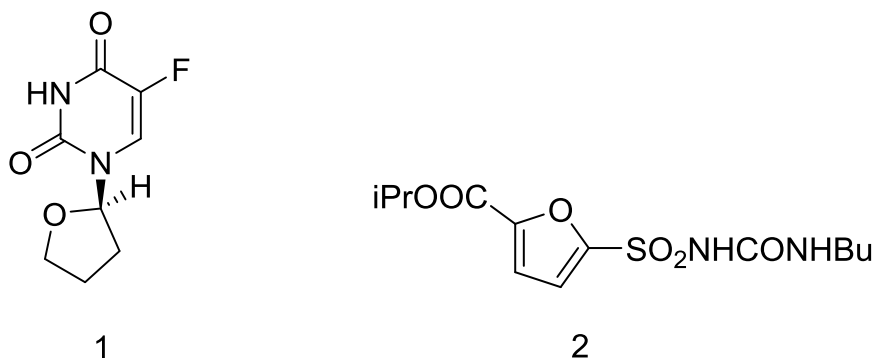
Схема 2



В статьях [2–4] подробно рассмотрены антифунгальные свойства на примере производных 5-нитрофурана.

Чрезвычайно важным биологическим свойством карбонильных производных фурана является высокая активность по отношению к ретровирусным инфекциям, в том числе вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) [5]. Кроме того, хорошо известен противоопухолевый препарат фторафур (тегафур), действующим началом которого служит 1-(2-тетрагидрофурил)-5-фторурацил **1** (схема 3). N-(5-изопропоксикарбонилфуран-2-сульфонид)-N-бутилмочевина **2** (схема 3) имеет ярко выраженное гипогликемическое действие: при дозе в 250 мг/кг это вещество понижает содержание глюкозы в крови до 18% от исходного значения [6].

Схема 3



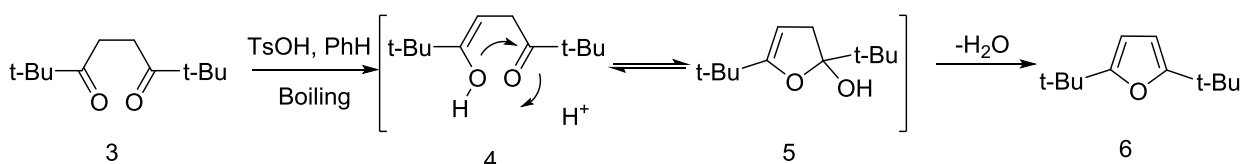
Здесь приведены лишь отдельные, наиболее значимые примеры биологически активных производных фуранового ряда. Однако учитывая лишь эти примеры становится очевидным, что разработка новых высокоэффективных способов синтеза фуранов является важной и актуальной задачей органической и медицинской химии.

1.2. Способы синтеза фуранового кольца

Основные методы синтеза фуранового цикла основаны на использовании карбонильных (дикарбонильных) соединений. Так, например, формирование фуранового цикла происходит в результате отщепления молекулы воды от соединений, содержащих 1,4-дикарбонильную функцию.

Это общий классический подход к синтезу пятичленных ароматических гетероциклов, известный как реакция Пааля-Кнорра (схема 4) [8]. Данный метод разработан еще в конце XIX, но различные его модификации с успехом применяются и до настоящего времени.

Схема 4



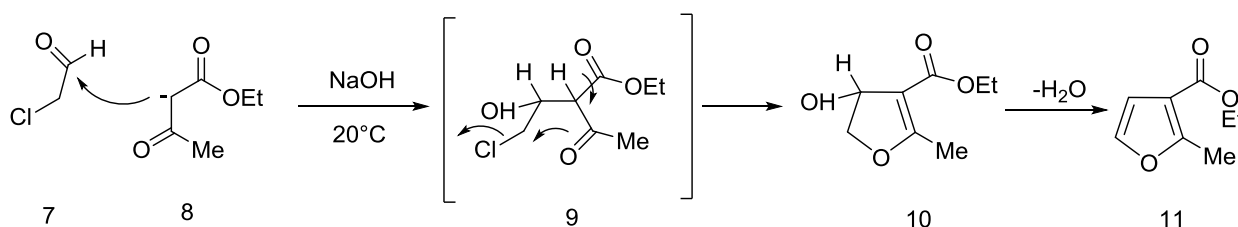
Обычно этот синтез проводят в подкисленных неводных растворителях, что способствует элиминированию молекулы воды. Механизм реакции включает несколько стадий, первой из которых является нуклеофильная атака енольного атома кислорода **4** одной из карбонильных группы. На завершающей стадии происходит отщепление молекулы воды и ароматизация цикла.

Значительным преимуществом метода Пааля-Кнорра является использование препаративно доступных и дешевых дикарбонильных соединений.

Другим классическим методом синтеза фуранового кольца является реакция Фейста-Бенари, которая подразумевает конденсацию 2-галогензамещенного карбонильного соединения **7** с 1,3-дикарбонильным производным **8**, катализируемую щелочью (схема 5).

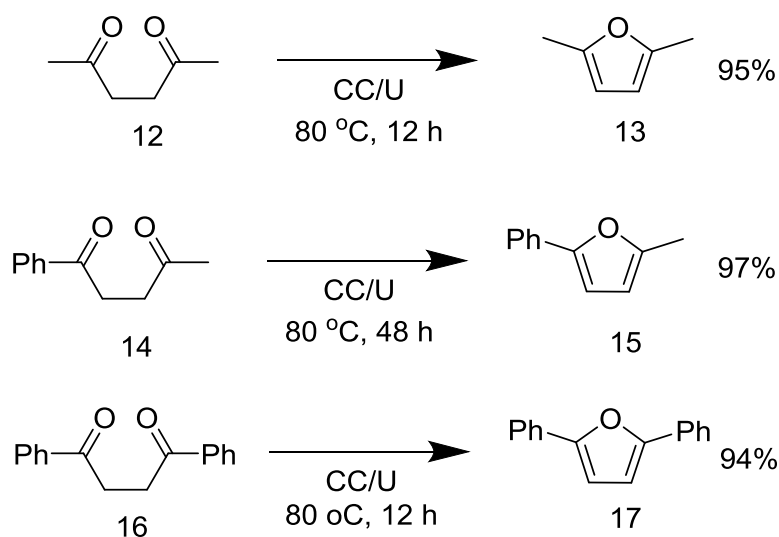
Промежуточно образующийся альдоль **9** циклизуется в результате внутримолекулярного замещения галогена енольным атомом кислорода [8]. В результате элиминирования молекулы воды на последней стадии происходит ароматизация дигидрофурана **10**.

Схема 5



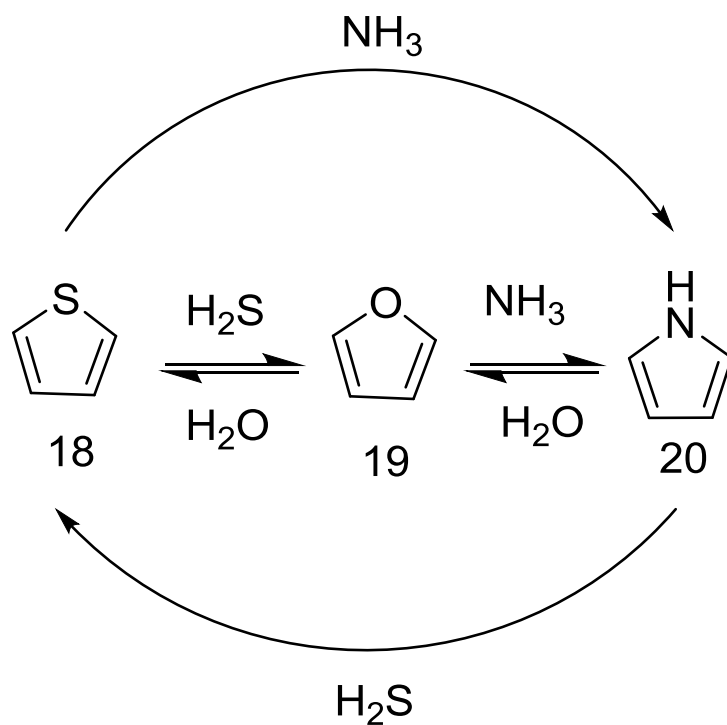
Уместно отметить, что рассмотренные методы Пааля-Кнорра и Фейста-Бенари служат общими и многие современные подходы к синтезу производных фурана по существу часто являются их модификациями. Так, например, в работе [9] было предложено использовать в качестве катализатора смесь холина и мочевины для конденсации 1,4-дикарбонильных соединений **12**, **14** и **16** (схема 6). Время протекания реакции при 80°C составило 12–48 ч, а выход образующихся при этом 2,5-дизамещенных фуранов **13**, **15** и **17** достигает 94–97%.

Схема 6



Одним из подходов к синтезу фуранового кольца является гетерогенно каталитическое взаимное превращение пиррола **20**, тиюфена **18** и фурана **19** – реакция Ю. К. Юрьева (схема 7). Синтез осуществляют пропусканием тиюфена или пиррола в смеси с аммиаком через трубчатый реактор, заполненный Al_2O_3 при 450 °C.

Схема 7

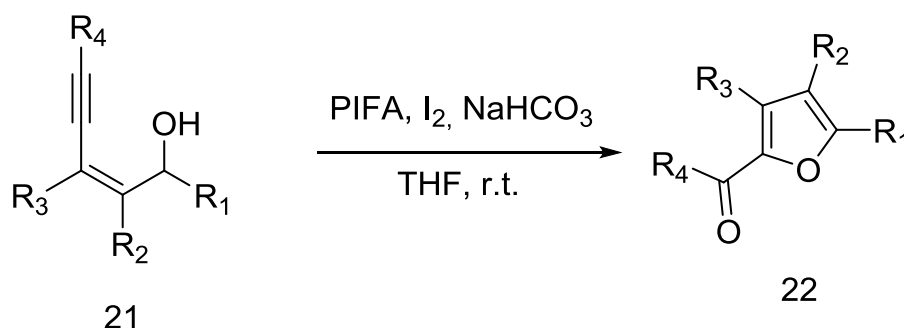


Следует отметить, что в случае синтеза фурановых соединений реакция Юрьева используется сравнительно редко, только в специальных случаях.

В последнее время большое распространение получили методы, основанные на внутримолекулярной циклизации электрофильноактивированных ениновых производных: вторичных карбинолов [11–15], сложных эфиров [16] и карбонильных соединений [17].

Принимая во внимание препаративную доступность целесообразно рассмотреть подробно эту группу методов. В работе [15], например, было предложено использовать в качестве исходных веществ для синтеза 2,3,4,5-тетразамещенных фуранов **22** *цис*-пент-2-ен-4-ин-1-олы **21** (схема 8).

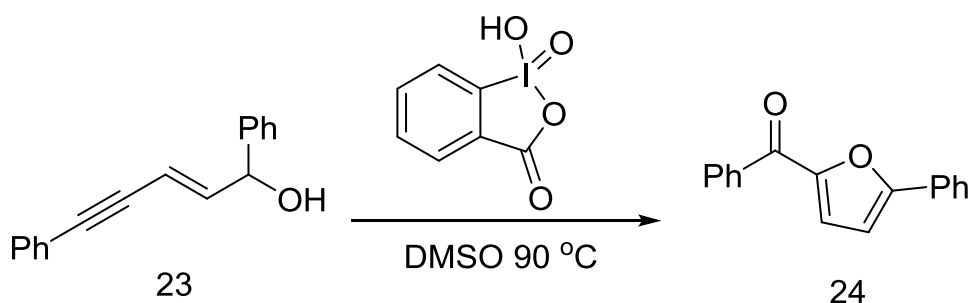
Схема 8



Реакция катализируется смесью бис(трифторацетокси)йодбензола (PIFA) или смеси фенилйодиддиацетата (PIDA) с йодом в присутствии гидрокарбоната натрия в тетрагидрофуране. Реакция идет уже при комнатной температуре. Полная конверсия карбинолов **21** в этих условиях происходит в течение 1–4 часов в зависимости от природы заместителя в молекуле субстрата и продукты **22** реакции образуются с выходом, достигающим 92%.

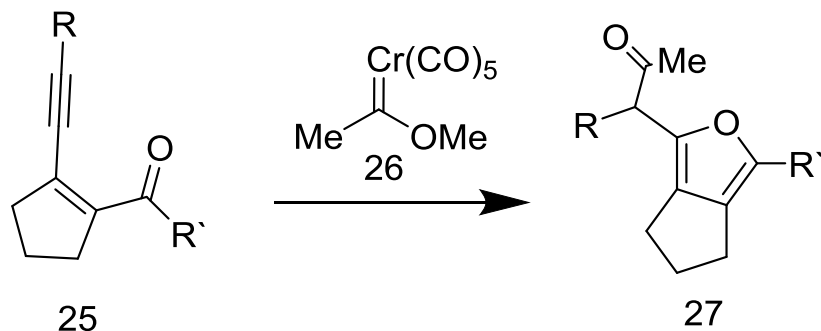
Аналогичный подход был применен авторами работы [12]. В качестве катализатора циклизации вторичных винилацетиленовых карбинолов **23** применялась 2-йодоксибензойная кислота (IBX) (схема 9). Реакция идет в диметилсульфоксиде при 90°C. Фураны **24** образуются с выходом 64–86%.

Схема 9



Винилацетиленовые карбонильные соединения ведут себя аналогично, причем, в случае наличия в субстрате алициклического фрагмента **25** образуются соответствующие аннелированные фураны **27** [18–20] (схема 10).

Схема 10

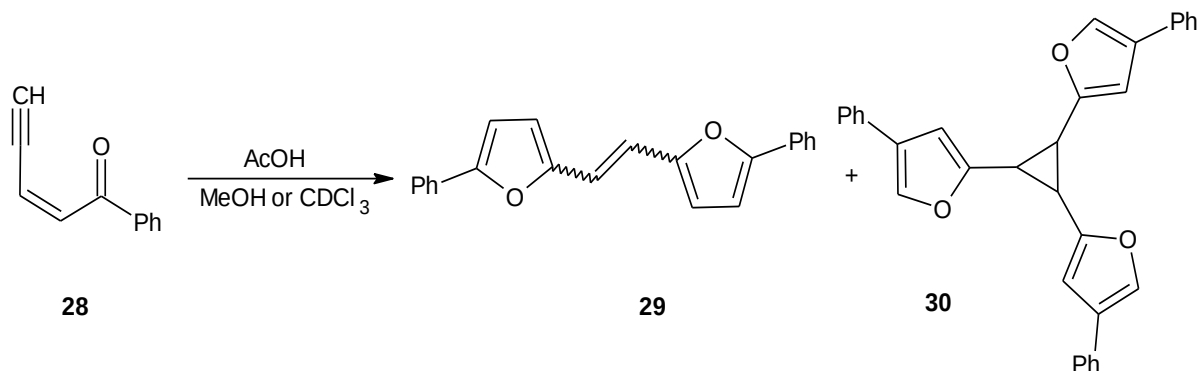


Катализатором данной циклизации может служить хлорид цинка [21]. Алициклические винилацетиленовые дикетоны также циклизуются в фураны при УФ облучении [22,23].

В работе [24] было показано, что (Z)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он **28** под действием уксусной кислоты превращается в смесь *цис*- и *транс*-изомеров 1,2-ди(5-фенилфуран-2-ил)этилен **29** (схема 11). Реакция идет в

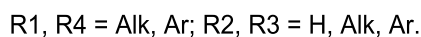
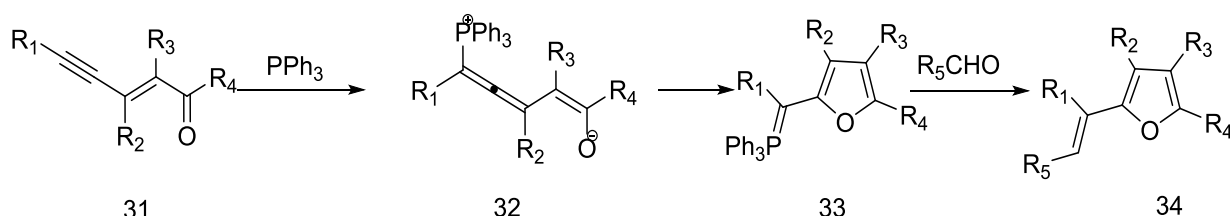
метаноле и дейтерохлороформе, при этом, однако, образуется и побочный продукт – 1,2,3-три(5-фенилфуран-2-ил)циклопропан **30**.

Схема 11



При взаимодействии 1,5-дизамещенных (*E*)-пент-2-ен-4-ин-1-онов **31** трибутилфосфином с последующей обработкой образующегося фосфорана **33** альдегидами тоже происходит внутримолекулярная циклизация итогом которой являются α -винилфураны **34** [25,16] (схема 12).

Схема 12



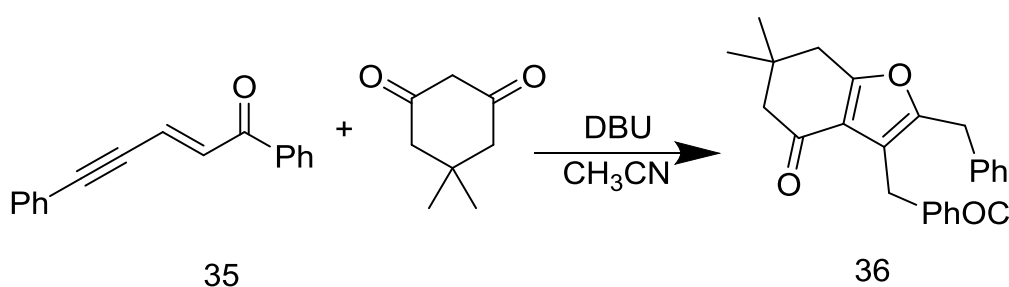
Авторы считают, что циклизация протекает через промежуточное алленовое соединение **32**. Направление и селективность данной реакции существенно зависит от природы заместителя. В случае, если группа R₁ является любым ароматическим заместителем, наблюдается образование смеси продуктов, содержание фурана в которой мало.

Селективность реакции возрастает при условии, что группа R_4 – ароматический цикл. Обнаружено, что химическая природа групп R_2 и R_3 оказывает значительно меньшее влияние на селективность процесса.

Образование фурановых производных из ениновых карбонилсодержащих соединений может происходить не только в ходе внутримолекулярной циклизации, но и при взаимодействии с внешним нуклеофилом.

Так, например, недавно было показано, что 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны **35** и их алициклические аналоги вступают в реакцию Михаэля с большим рядом метиленактивных дикарбонильных соединений (5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом, 1,3-дифенилпропан-1,3-дионом, ацетилацетоном и др.). Реакция идет в присутствии соединений основной природы (лучшим катализатором оказался 1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU)) и завершается образованием аннелированных производных фуранов **36** (схема 13) [26].

Схема 13



Следует отметить, что данная реакция оказалась чрезвычайно перспективным методом синтеза большого разнообразия фурановых производных.

1.3. Циклизация конъюгированных винилацетиленовых кетонов

В периодических источниках представлено множество методик синтеза замещенных фуранов, основанных на использовании карбонилсодержащих производных винилацетилена. Для циклоконденсации таких веществ, наиболее часто используют соли и комплексы переходных металлов (хрома, молибдена, вольфрама, рения, золота, рутения, платины и палладия).

Необходимо отметить, что в некоторых случаях использование металлических катализаторов усложняет очистку целевого продукта, предназначенного для медицинского применения, от микропримесей металла, в связи с чем приобретают актуальность методы, основанные на использовании неметаллических катализаторов (*free metal methods*).

Согласно данным работы [19] в результате внутримолекулярной реакции ениновых кетонов **37** могут получаться как фурановые, так и пирановые циклы.

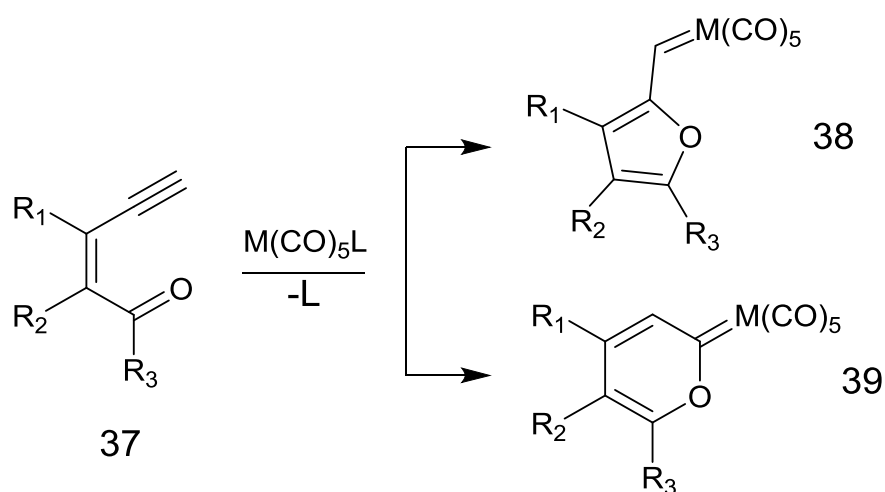
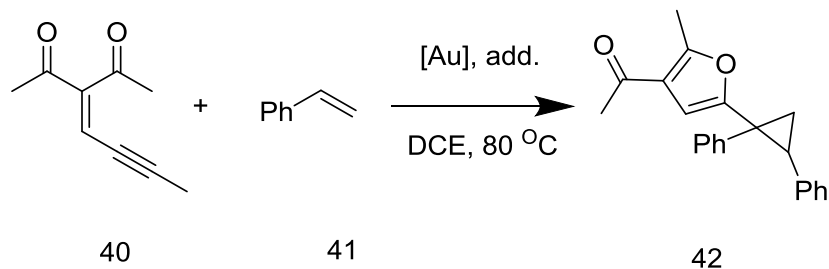


Схема 14

Авторы работы [27] сообщают о разработке новой высокоэффективной каталитической комбинации на основе соединений золота. Используя в качестве катализатора комплексные соединения золота, окисляемые в реакции *in situ* фторсодержащей органикой, исследователи добились 100 % конверсии, с выходом целевого фурана до 99%.

Схема 15



В тоже время, метод оказался сильно чувствителен к количеству используемого катализатора. Так при загрузке каталитической системы в размере 0,01 мол. %, реакция практически не протекала, а в смеси обнаруживались только следовые количества кетона. При увеличении концентрации катализатора до 0,1 мол. %, конверсия увеличилась до 65% а выход продукта составил 52 %. Наиболее оптимальным оказалась концентрация в 1 мол. %. Исходные продукты полностью реагировали, а выход целевого продукта составлял 99%.

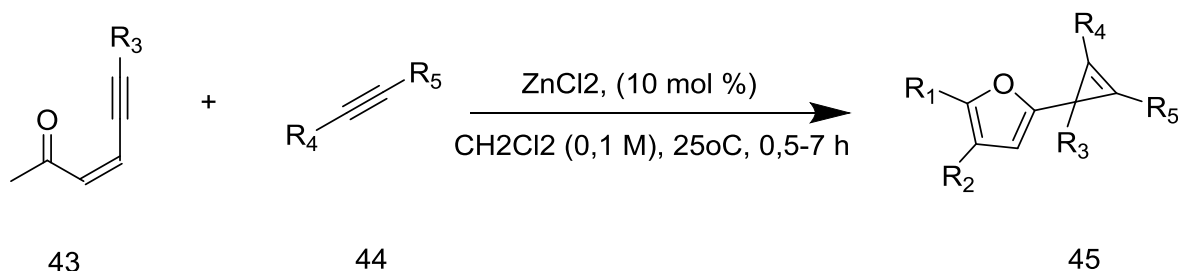
По результатам исследования было выяснено, что наилучшей комбинацией катализатор/окислитель оказалась смесь комплексов, на основе золота, и N-гетероциклических карбеновых лигандов (NHC) в сочетании с электрофильным фторирующим реагентом, который препятствует восстановлению золота (III). Выбор лиганда NHC был сделан, по причине того, что сильные лиганды, доноры электрона, способны предотвращать восстановление Au (I) или Au (III) до металлического Au (0)

Авторы работы [28] сообщают о беспрецедентной реакции циклопропенизации алкинов, катализируемых ZnCl_2 . В то время как

карбеноиды Симмонса-Смиттипа не вступали в реакцию [2 + 1] - циклоприсоединении с алкинами, использование енинонов в качестве источника карбена позволило получить замещенные производные 2-фурилциклопропена с большим выходом.

Интересно, что в качестве катализатора использовался недорогой и менее токсичный $ZnCl_2$, который работает в очень мягких условиях реакции.

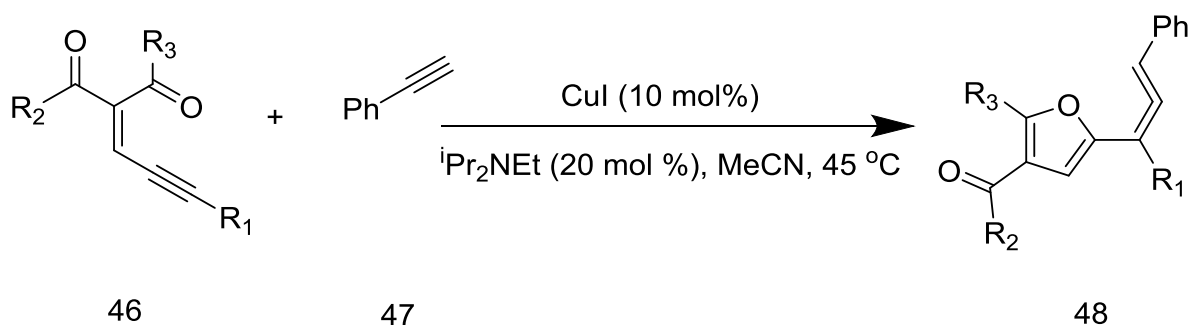
Схема 16



В работе [29] сообщается о прямом подходе к синтезу фуранзамещенных алленов через процесс образования карбида меди с использованием конъюгированных ениновых кетонов в качестве исходных реагентов.

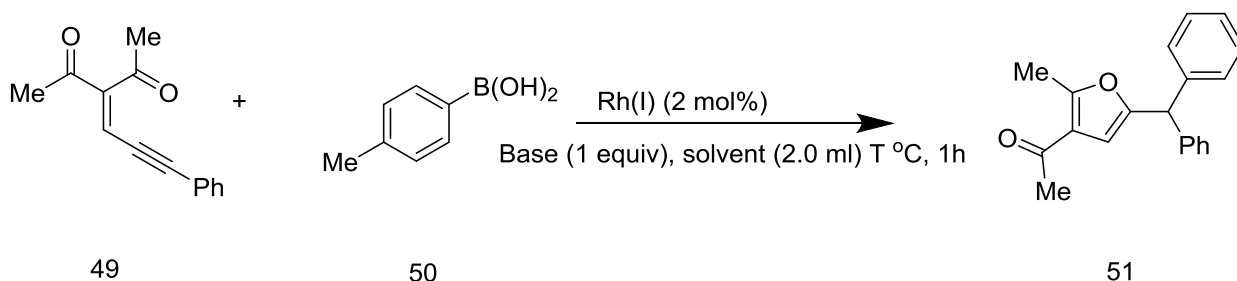
В качестве катализатора данной реакции служила комбинация доступного йодида меди (I) и этилдиизопропиламина. Синтез проводился в среде ацетонитрила, при температуре 45 °C. В зависимости от заместителей в исходных кетонах, выходы продуктов **48** варьировались от 55 % до 91 %.

Схема 17



Авторы работы [30] сообщают о том, что сопряженные ениновые кетоны могут быть использованы в качестве предшественников карбена для соединения с арилбороновой кислотой в присутствии Rh (I) катализатора. Эта реакция демонстрирует хорошую функциональную совместимость, и легкость получения ряда замещенных фуранов из доступных исходных материалов в мягких условиях реакции. В качестве основных этапов этой реакции предлагаются образование Rh (I) (2-фурил) карбеновых структур и последующая миграционная вставка карбена.

Схема 18



В качестве катализатора использовали смесь $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ и основания K₂OtBu. Так же было изучено влияние растворителей на протекание реакции. Было обнаружено, что только протонный растворитель MeOH может обеспечить целевой продукт с умеренным выходом, в то время как использование других растворителей приводит или к следовым количествам продукта или к его полному отсутствию.

Было обнаружено, что температура реакции оказывает большое влияние на это превращение. Снижение температуры до 40 °C привело к образованию следового количества продукта наряду с разложением енинона. Подходящая температура для этой реакции составляет 80 °C, а выход может достигать 64% в таких условиях. Помимо K₂OtBu, другие основания дали аналогичные или более низкие выходы.

Далее исследовали источники Rh (I) и обнаружили, что другие Rh (I) катализаторы были менее эффективны, чем $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ для этой реакции.

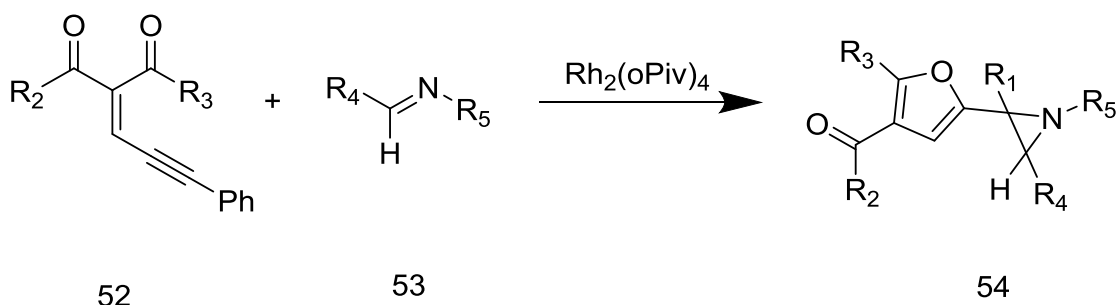
Кроме того, слегка регулируя соотношение двух субстратов, мы могли бы улучшить выход до 70%.

Наконец, контрольный эксперимент показал, что катализатор Rh(I) имеет решающее значение для этого преобразования. Ряд конъюгированных енинонов подвергали реакции с *p*-толилбороновой кислотой в оптимизированных условиях и соответствующие фурилсодержащие триарилметаны получали с выходом 40-75%

Авторами [31] описан эффективный метод синтеза полизамещенных азиридинов с использованием енинонов и иминов. Это превращение достигается за счет реакции иминов с карбеновыми промежуточными соединениями, которые были получены *in situ* из циклизации енинонов.

Кроме того, полученные азиридины были хорошими 1,3-диполями, которые могли быть эффективно захвачены диполярофилами с получением пятичленных гетероциклов.

Схема 19

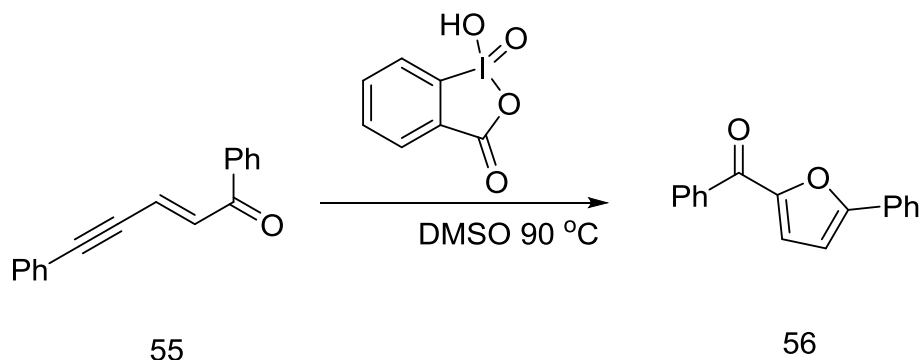


Однако известны случаи использования и неметаллических катализаторов данного процесса [12,13,25].

2,5-Дизамещенные фураны **56** получают в результате окислительной внутримолекулярной циклизации *Z*-изомеров 1,5-дидизамещенных пент-2-

ен-4-ин-1-онов 55. Окислителем служит 2-йодоксибензойная кислота (IBX) [12], при 90 °С в диметилсульфоксиде (схема 20).

Схема 20



Выше приведенные примеры показывают, что 1,5-дизамещенные пент-2-ен-4-ин-1-оны являются перспективным сырьем для получения целой гаммы фурановых производных. Далее в общем виде рассмотрена реакционная способность электрофильноактивированных аниновых соединений в процессах нуклеофильного присоединения, циклоконденсации и диполярного циклоприсоединения.

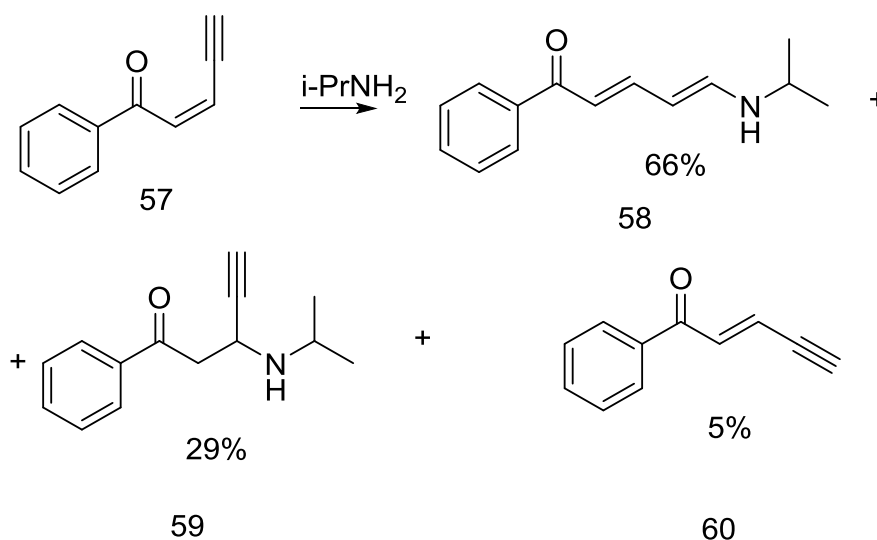
1.4. Реакции нуклеофильного присоединения к енинонам

Сопряженные винилацетиленовые (ениновые) карбонилсодержащие соединения имеют несколько активных реакционноспособных центра, различных по своей природе. По своей реакционной способности в процессах нуклеофильного присоединения, циклоконденсации и диполярного циклоприсоединения сопряженные ениноны в целом схожи с этиленовыми и ацетиленовыми кетонами. Например, они легко присоединяют амины [32] и меркаптаны [33]. Однако учитывая полицентровый характер таких соединений закономерно возникает проблема региоселективности.

Нуклеофильное присоединение тиолов к ениновым кетонам может идти как по двойной, так и по тройной связям. Направленность процесса обуславливается преимущественно строением енинона, а также типом используемого реагента, катализатором и условиями проведения реакции [34].

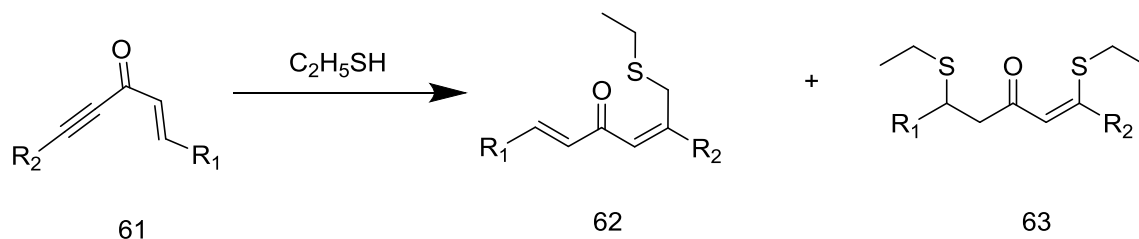
Так, например, присоединения 2-аминопропана к 1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-ону **57** идет по обоим сопряженным углерод-углеродным кратным связям. Диеновый аминокетон **58** образуется при этом с выходом в 29%, а ацетиленовый аддукт **59** – 66% (схема 21) [24].

Схема 21



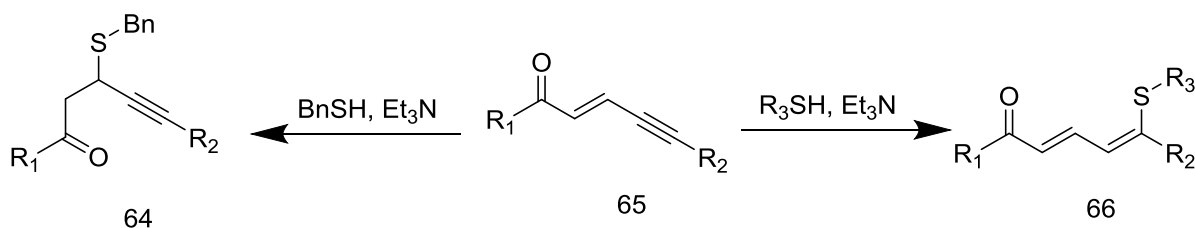
Помимо реакции нуклеофильного присоединения **57** происходит изомеризация (*Z*)- исходного енинона в (*E*)-изомер **60**.

Реакция серии кросс-сопряженных ениновых кетонов **61** с этантиолом ведет к образованию смеси двух продуктов присоединения по двойной (**63**) и тройной (**62**) связям (схема 22). Присоединение идет как в отсутствие катализаторов, так и в присутствии оснований – триэтиламина, диметиланилина, щелочей, а также перекиси бензоила [35]. В последнем случае реализуется радикальное присоединение.



R₂=Ph, R₁=Ph (a), 4-MeC₆H₄ (b), 4-MeOC₆H₄ (c), 4-ClC₆H₄ (d), 4-BrC₆H₄ (e), 2-Furyl (f); R₁=Ph, R₂=4-MeC₆H₄ (g), 4-BrC₆H₄ (h).

Нуклеофильное присоединение меркаптанов (схема 23) к линейно сопряженным енинонам происходит с высокой региоселективностью: бензилтиол дает аддукт по двойной связи, а арилтиолы присоединяются по тройной связи [34]. При этом получается смесь *E,E*- и *E,Z*-изомеров.



R₂ = Ph, R₁ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄; R₃ = 4-BrC₆H₄.

Показано, что в отсутствие катализаторов тиолирование линейно-сопряженных ениновых кетонов практически не идет. С добавкой каталитического количества триэтиламина в этаноле эта реакция идет уже при температуре 20–25°C.

Взаимодействие с меркаптаном при этом происходит по двойной углерод-углеродной связи енинона, в результате чего получают 1,5-диарилзамещенные 3-бензилсульфанилпент-4-ин-1-оны **64**. Тиолирование енинонов **65** в исследованном температурном интервале (от 0 до 30°C) происходит региоспецифично. Самый высокий выход (89–90%) достигается при взаимодействии с кетонами, имеющими галогеновые заместители в *n*-

положении ароматического кольца R₁. Заместители в R₁ и R₂ субстратов не изменяют направления атаки меркаптана.

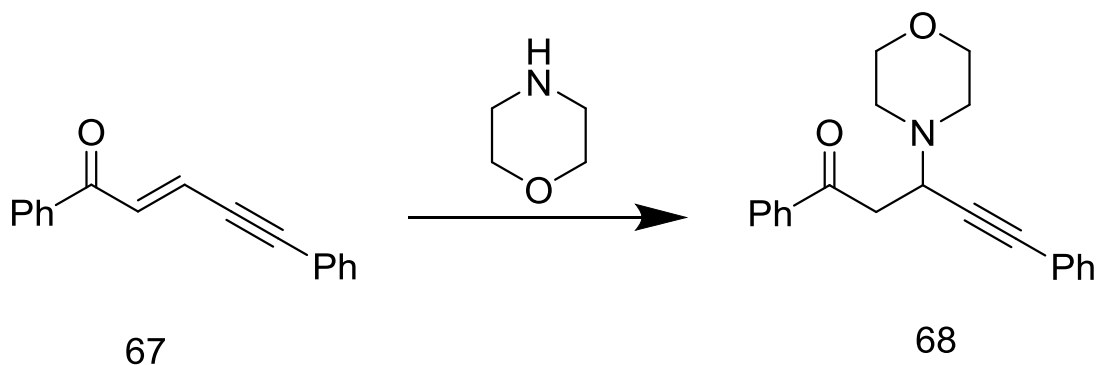
Было показано, что изначально нуклеофильное присоединение меркаптанов к (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам идет в положение 2,3-, т.е. по двойной углерод-углеродной связи (кинетически контролируемый продукт).

Нуклеофильная атака тиолами двойной связи – обратимый процессом, что обусловлено высокой резонансной устойчивости арилтиолят-аниона. При продолжительном проведении реакции арилтиолы присоединяются в положение 4,5-, но уже необратимо с образованием термодинамически контролируемых продуктов. Присоединение бензилмеркаптана идет только по двойной связи [34].

В результате реакции фенола, 2-аминофенола, 1,2-диаминобензола с 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онами образуются продукты присоединения по тройной связи [35].

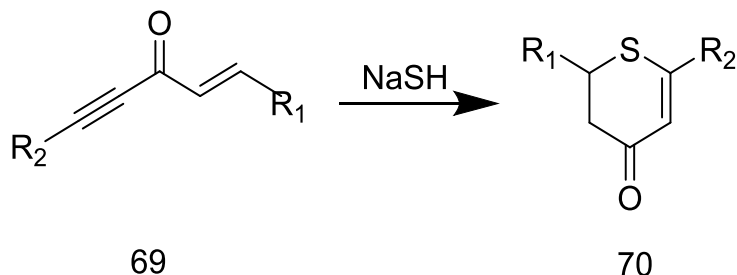
В результате взаимодействия морфолина (схема) и пиперидина с 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-оном **67**, согласно данным работы [37], получают аддукт по двойной связи **68**.

Схема 24



Взаимодействие NaSH с енинонами **69** идет по обоим кратным углерод-углеродным связям, что приводит к замыканию цикла и получению 1,6-дизамещенных 2,3-дигидропиран-4-онов **70** (схема 25) [37-38].

Схема 25



R1=Ph, R2=Ph (a), R1=Ph, R2=4-MeC6H4 (b), R1=4-MeOC6H4, R2=Ph (c),
 R1=4-ClC6H4, R2=Ph (d), R1=4-BrC6H4, R2=Ph (e), R1=2-Furyl,
 R2=Ph (f); R1=Ph, R2=4-MeC6H4 (g), R1=Ph, 4-BrC6H4 (h).

Нами впервые описан способ получения производных фуранов в реакции тиолирования из винилацетиленовых кетонов с меркаптобензазолами. В описанном методе синтеза производных фурана из конъюгированных енинонов, в качестве катализатора использованы основания и меркаптобензазоляты калия.

Разработанный способ не требует использования дорогих катализаторов, реактивов и растворителей, или специальных условий для проведения реакции. Данные факты определяют важность и актуальность дальнейшего разностороннего изучения реакций, сопряженных ениновых кетонов.

Цель работы – всесторонне изучить образования фуранового цикла в реакции тиолирования сопряженных винилацетиленовых кетонов 2-меркаптобензазолами, оценить проявляемую биологическую активность данными соединениями, и разработать принципиальную технологическую схемы промышленного производства 2,5-дизамещенных фуранов, на основе сопряженных енинонов. Для выполнения заданной цели было необходимо выполнить следующий ряд задач:

- получить ряд исходных соединений: (Е)-1,5-дизамещенные пент-2-ен-4-ин-1-оны, 2-меркаптобензимидазол и соответствующие калиевые соли;
- изучить реакцию тиолирования сопряженных енинонов 2-меркаптобензазолами. Синтезировать систематический ряд 2,5-дизамещенных фуранов на основе реакции ениновых кетонов с 2-меркаптобензазолами. Доказать структуру полученных соединений.
- изучить влияние различных катализаторов и условий проведения реакции;
- исследовать биологическую активность проявляемую полученными 2,5-дизамещенными фуранами.
- разработать принципиальную технологическую схему промышленного производства 2,5-дизамещенных фуранов на основе ениновых кетонов.
- произвести расчет материального баланса для предложенной принципиальной технологической схемы промышленного производства производных фурана, в расчете на 1 кг готового продукта.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Синтез исходных соединений

Предметом исследования в настоящей работе явились 1,5-дизамещенные пент-2-ен-4-ин-1-оны с различными заместителями, в условиях реакции тиолирования 2-меркаптобензазолами, с получением продуктов их циклизации – 2,5-дизамещенных фуранов.

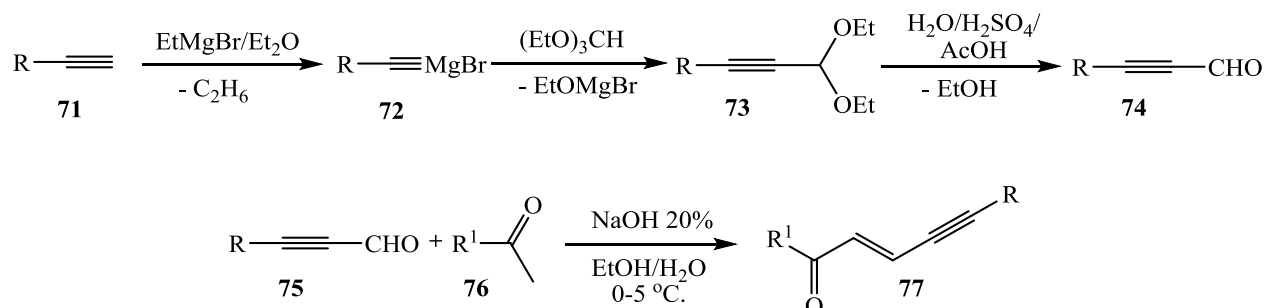
Наиболее удобным, для получения исходных сопряженных винилацетиленовых кетонов является метод щелочной конденсации (конденсация Кляйзена-Шмидта). В качестве исходных соединений использовали арилпропаргиловые альдегиды и ацетофеноны, с различными заместителями в ароматическом кольце.

Арилпропаргиловые альдегиды получали в несколько стадий, по известной методике [39]. Ацеталь был получен длительным кипячением (около 7 часов) реактива Июича с триэтилортоформиатом, взятым в избытке. В качестве растворителя использовался абсолютированный диэтиловый эфир.

В ходе работы, нами была модифицирована используемая методика. Использование этилмагнийбромида в избытке увеличивает выход целевого продукта до 65-92 %, тем самым повысить доступность данного метода и снизить затраты реактивов. Гидролиз ацеталей до альдегидов проводился в системе $\text{H}_2\text{SO}_4 - \text{AcOH} - \text{H}_2\text{O}$.

Непосредственно реакцию фенилпропаргиловых альдегидов с производными ацетофенонами проводили в присутствии 20% раствора щелочи, в качестве катализатора, в растворе этилового спирта, поддерживая температуру на уровне 0-5 °C (схема 26).

Схема 26.



Подобранные условия проведения реакции позволяют избежать образования большого количества побочных продуктов. Концентрация растворителей (этиловый спирт – вода) подбиралась в необходимом соотношении, для создания насыщенного раствора исходных соединений. Образующийся кетон выпадает в осадок. Выход целевого продукта составляет от 50 до 90% от теоретического, в зависимости от заместителей в арильных кольцах.

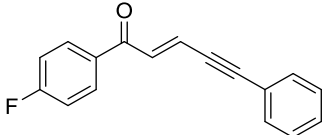
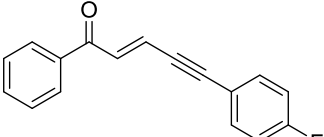
Очистка полученных диарилпентенинонов осуществлялась методом перекристаллизации из водного раствора (75 %) этилового спирта. Все полученные кетоны являются кристаллическими веществами с желтым или оранжевым оттенком. Кристаллы как правило имеют игольчатую или пластинчатую форму. Все синтезированные ениноны являются Е-изомерами[39].

Получение диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов данным способом является очень удобной и простой для выполнения в лабораторных условиях. Полученные продукты отличаются хорошими выходами. В качестве исходных соединений используются коммерчески доступные реактивы. По

этим причинам, исследуемые в настоящей работе винилацетиленовые кетоны являются препаративно доступными.

Состав и структура полученных кетонов были подтверждены ЯМР спектрами на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F .

Таблица 1. Данные ЯМР спектров и выходы, синтезированных 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов.

Соединение	^1H	^{13}C	^{19}F	Выход %
	8.03 (дд, 2H, ArH), 7.50-7.59 (м, 2H, ArH), 7.31-7.47 (м, 4H, ArH, CH=), 7.10-7.23 (м, 3H, ArH, CH=)	187.1, 167.5, 164.1, 133.6 (x2), 132.6, 132.1, 131.2, 131.1, 129.5, 128.5, 125.3, 122.2, 116.0, 115.7, 99.5, 87.7	-105.4	87,6
	8.01 (д, 2H, ArH), 7.40-7.65(м, 5H, ArH, 1H, CH=), 7.02-7.18(м, 2H, ArH, 1H, CH=),	188.7, 164.8, 161.5, 137.2, 134.2, 134.0, 133.2, 128.74, 128.7, 124.8, 118.4 (x2), 116.1, 115.8, 98.1, 87.6	-109.4	87,4

На ^{19}F ЯМР спектрах имеется один сигнал в районе -105,4 – -109,4 м.д. подтверждающий наличие атома фтора в полученных соединениях.

На углеродном спектре ЯМР ^{13}C можно выделить сигналы атомов углерода при карбонильной группе в районе 187.1-188.7 м.д., и сигналы ацетиленовых углеродов (99.5, 98.1, 87.6, 87.7 м.д.).

На спектре ЯМР ^1H сигналы протонов винильной группы накладываются на сигналы ароматических протонов. При этом все полученные спектры хорошо интегрируются.

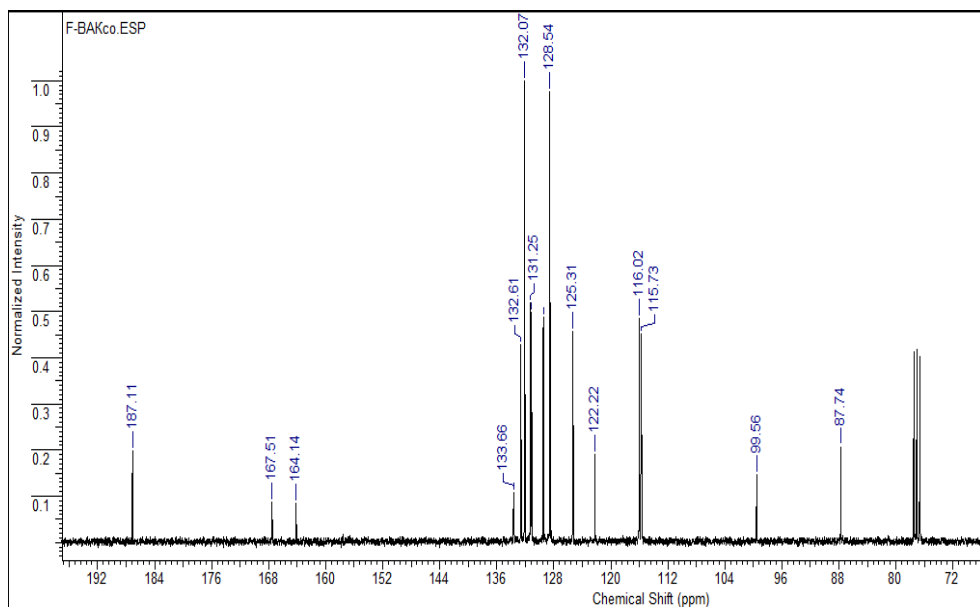


Рисунок 1. ^1H ЯМР спектр 1-(4-фторфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она

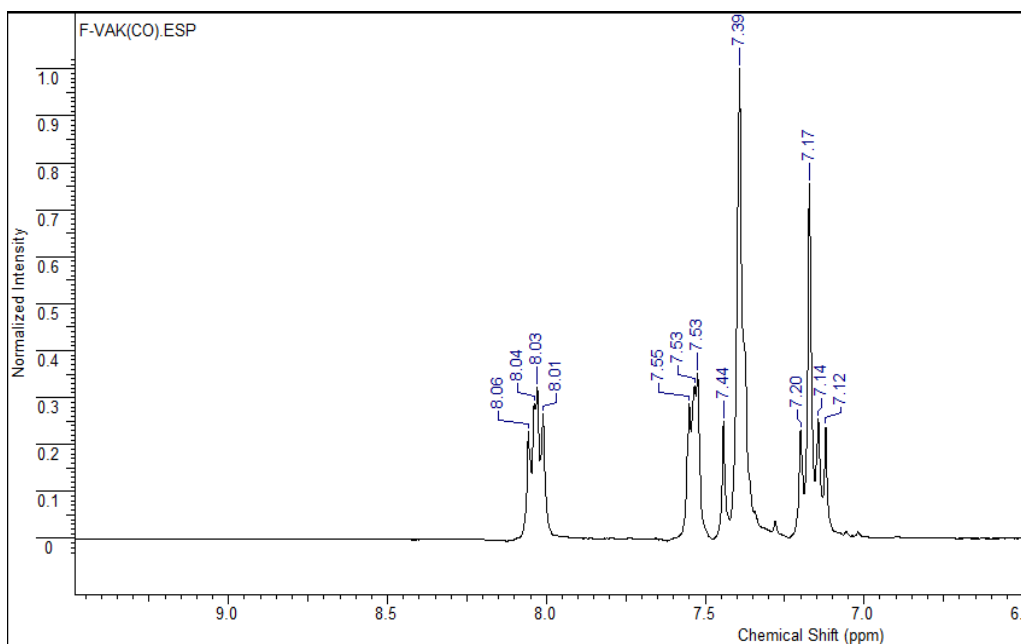


Рисунок 2. ^{13}C ЯМР спектр 1-(4-фторфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она

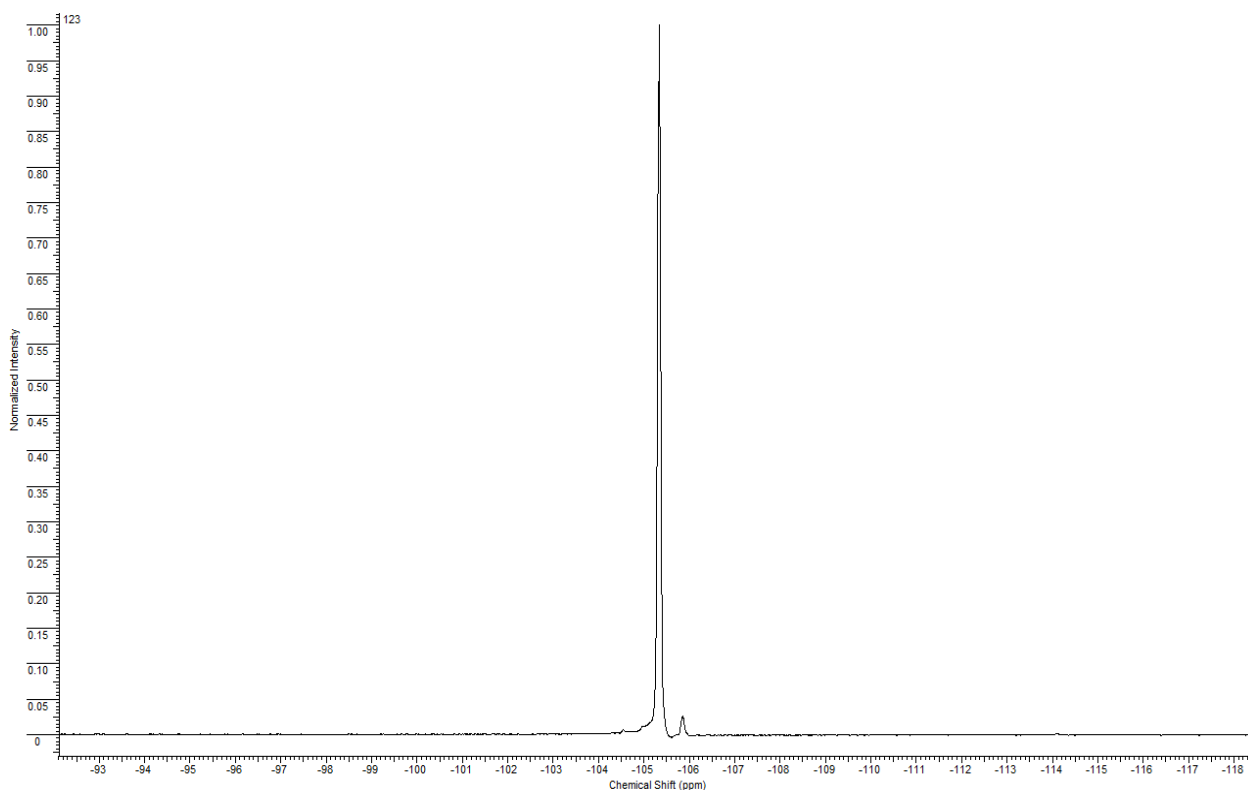
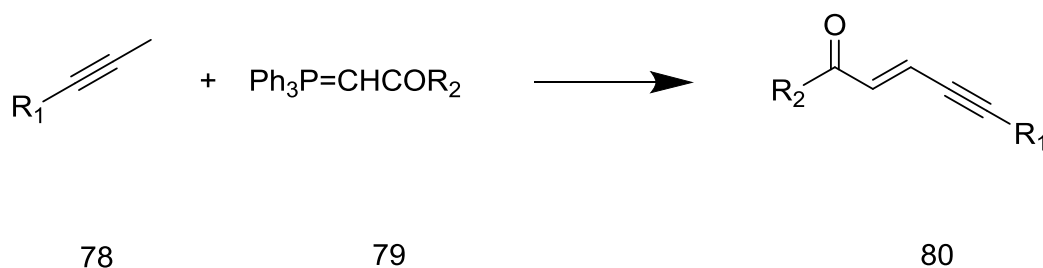


Рисунок 3. ^{19}F ЯМР спектр 1-(4-фторфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она

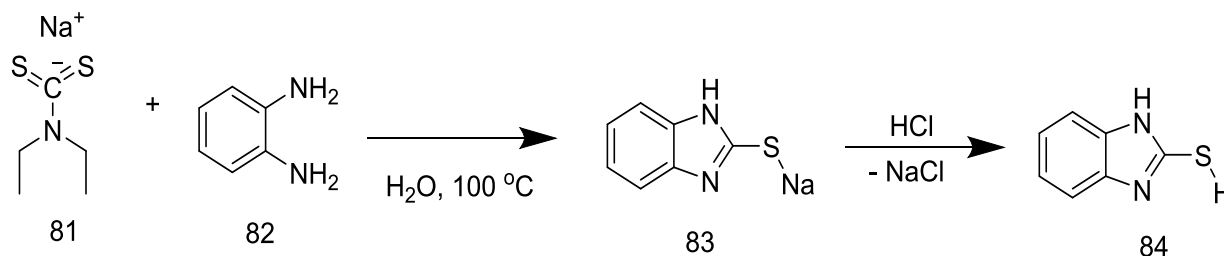
Так же, нами был получен 1-фенилнон-2-ен-4-ин-1-он, по известной методике [25] взаимодействием 2-гептиналя с фенилкарбонилметилентрифосфораном. Полученный кетон очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Чистота полученного продукта определялась методом газовой хроматографии. Полученный кетон представляет собой маслянистую жидкость, желтого цвета. (схема 27)

Схема 27



Синтез 2-Меркаптобензимидазола **65** проводили по известному методу [40]. Диэтилдитиокарбомат натрия кипятили в течении 3 часов с о-фениленддиамином в эквимольном соотношении. В результате реакции, была получена натриевая соль 2-меркаптобензимидазола. Воздействуя на нее раствором соляной кислоты до появления слабо кислой среды по универсальной индикаторной бумаге, был получен непосредственно 2-меркаптобензимидазол, который в дальнейшем очищался перекристаллизацией в водном этаноле (схема 28):

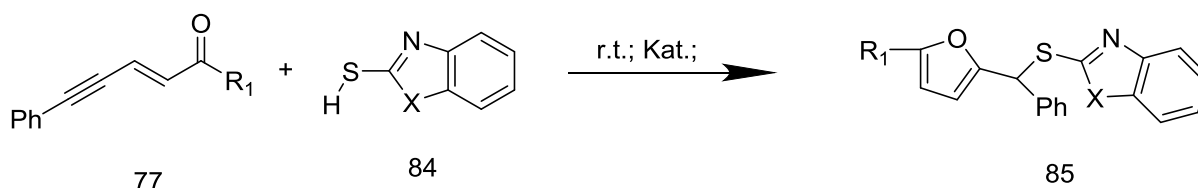
Схема 28



2.2. Синтез 2,5-дизамещенных фуранов на основе енинонов

Ранее [29], было изучено взаимодействие бензилтиола и тиофенола к енинонам. Реакция проводится с использованием основного катализатора – триэтиламина, с образованием продуктов присоединения по двойной и тройной связям. В продолжении данной работы, мы исследовали реакцию присоединения 2-меркаптобензимидазола и 2-меркаптобензотиазола к ениновым кетонам.

Неожиданным оказалось то, что при проведении реакции в тех же условиях в качестве продуктов были обнаружены 2,5-дизамещенные фураны. (Схема 29):



R₁=Ph, X=S ; R₁=4-MeC₆H₄, X=S ; R₁=4-ClC₆H₄, X=S ; R₁=4-BrC₆H₄, X=S ; R₁=4-BrC₆H₄, X=NH;

Ениновые кетоны очень легко взаимодействуют с меркаптобензазолами в эквивалентных количествах абсолютном метаноле при нормальных условиях. Время реакции контролировалось по данным тонкослойной хроматографии, и составляло несколько часов, с момента добавления триэтиламина.

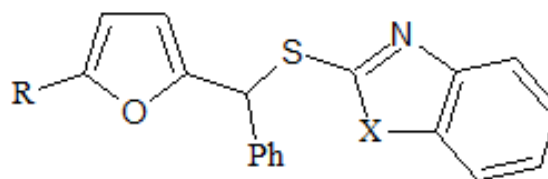
Полученные фураны выделяются в виде объемного творожистого осадка. Для полученных продуктов были определены выходы, температуры плавления, данные элементного анализа (таблица 2).

Синтезированные продукты представляют собой устойчивые к долгому хранению, порошкообразные вещества белого или желтоватого цвета.

Очистка полученных соединений проводилась перекристаллизацией из органических растворителей (этанол-вода, ацетон-вода, ацетонитрил, бензол-петролейный эфир).

Так же, стоит отметить, что продукт взаимодействия 1-(4-метоксифенил) замещенного пентенинона с 2-меркаптобензотиазолом является не устойчивым к хранению соединением. Выделенный продукт не получилось охарактеризовать различными спектральными методами, по причине быстрой порчи продукта.

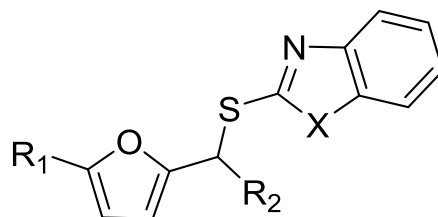
Таблица 2. Температуры плавления, данные элементного анализа соединений **85a-e**



№	R	X	Найдено, % Вычислено, %		Брутто формула	Т. <u>пл.</u> *, °C
			C	H		
a	<u>Ph</u>	S	$\frac{71.91}{72.15}$	$\frac{4.47}{4.29}$	C ₂₄ H ₁₇ NOS ₂	92–93
b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	S	$\frac{72.4}{72.62}$	$\frac{4.72}{4.62}$	C ₂₅ H ₁₉ NOS ₂	131–132
c	4-ClC ₆ H ₄	S	$\frac{66.67}{66.43}$	$\frac{3.95}{3.72}$	C ₂₄ H ₁₆ NOS ₂ Cl	149–150
d	4-BrC ₆ H ₄	S	$\frac{59.86}{60.26}$	$\frac{3.59}{3.38}$	C ₂₄ H ₁₆ NOS ₂ Br	152–153
e	4-BrC ₆ H ₄	NH	$\frac{62.38}{62.48}$	$\frac{4.02}{3.71}$	C ₂₄ H ₁₇ N ₂ <u>OSBr</u>	152–153

*в качестве растворителя для перекристаллизации использовалась смесь ацетон-вода.

Для оптимизации условий проведения синтеза, нами были проведены эксперименты для изучения влияния различных растворителей и катализаторов. Было выяснено, что при использовании неполярных растворителей (бензол, толуол) реакция не протекает, как и при использовании диоксана и диметилсульфоксида.

Таблица 3. Выходы полученных соединений **85**.

R₁	R₂	X	Выход, %
Ph-	Ph-	S	76.9
4-Me-C ₆ H ₅ -	Ph-	S	78.8
4-Cl-C ₆ H ₅ -	Ph-	S	91.7
4-Br-C ₆ H ₅ -	Ph-	S	76.8
4-F-C ₆ H ₅ -	Ph-	S	60
3-Br-C ₆ H ₅ -	Ph-	S	56
Ph-	4-Br-C ₆ H ₅ -	NH	43
Ph-	4-F-C ₆ H ₅ -	NH	47
Ph-	4-Cl-C ₆ H ₅ -	NH	57
Ph-	4-Me-C ₆ H ₅ -	NH	65
Ph-	4-MeO-C ₆ H ₅ -	NH	30
3-Br-C ₆ H ₅ -	Ph-	NH	62
4-Cl-C ₆ H ₅ -	Ph-	NH	59.2
4-Br-C ₆ H ₅ -	Ph-	NH	70.2
4-Me-C ₆ H ₅	Ph-	NH	65
4-F-C ₆ H ₅ -	Ph-	NH	29.7

В то же время, при использовании в качестве растворителя этанола или ацетонитрила, реакция идет с образованием тех же продуктов. Но в случае этилового спирта, выход продуктов немного снижается, а при использовании ацетонитрила, наоборот, увеличивается.

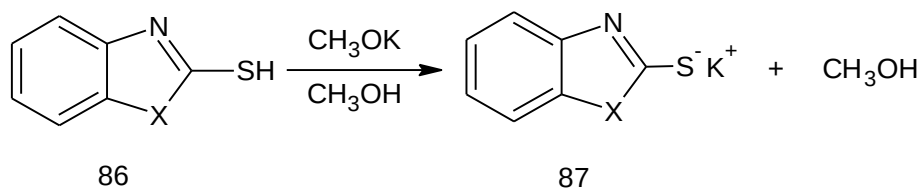
Стоит отметить, что при использовании в качестве растворителя ацетонитрила для 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она с 2-меркаптобензотиазолом, продукт выпадал в свободной, кристаллической форме, в то время как при использовании абсолютированного метилового спирта, в колбе образовывалось масло, из которого приходилось выкристаллизовывать продукт, растирая его стеклянной палочкой по поверхности колбы.

Так же, нами были проведены испытания различных оснований в качестве катализаторов для исследуемой реакции. В качестве исходного кетона, нами был взят 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он, дающий высокие выходы. Для экспериментов были выбраны следующие соединения: гидроксид калия, трет-бутила калия, карбонат калия, триэтиламин, N-метилморфолин и DBU (дiazобициклоундецен).

Было выяснено, что при использовании сильных оснований, гидроксида и карбоната калия, выходы фуранового продукта являются наибольшими. Из органических катализаторов аналогичными выходами отличались триэтиламин и diaзобициклоундецен.

Дополнительно, нами было проведено исследование взаимодействия калиевых солей меркаптобензотиазола и меркаптобензимидазола в качестве исходных соединений в реакции с диарилпентенинами.

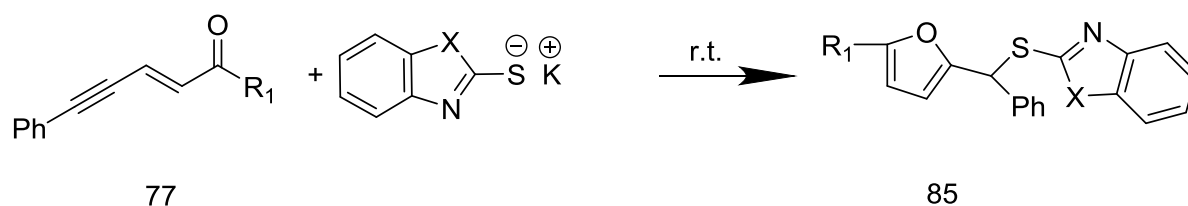
Соли меркаптобензазолов получали взаимодействием соответствующих меркаптобензазолов с метилатом калия в абсолютированном метиловом спирте. Соль выкристаллизовывают, удаляя растворитель на водоструйном насосе при нагревании.



Логично предположить, что в данном исполнении, соли меркаптобензотиазолов в растворе образуют соответствующие ионы. Выходы производных фурана в таких условиях, с некоторыми пентенинами получались выше, чем при стандартном проведении реакции с основным катализатором.

Таблица 4. Выход синтезированных 2,5 дизамещенных фуранов в условиях использования различных катализаторов и растворителей (продолжительность реакции 24 ч.).

Пример	Катализатор	Выход, %
1	Et ₃ N	59
2	DBU	78
3	DABCO	70
4	NMM	73
5	KOH	79
6	K ₂ CO ₃	80
7	<i>t</i> -BuOK	61
8	Соль меркаптобензотиазола	77



Не зависимо от заместителя в арильных кольцах исходных енинонов, процесс протекает в одном направлении, с разницей лишь по продолжительности времени реакции и выходам продуктов.

Элементный состав некоторых синтезированных фуранов был подтвержден анализом на углерод и водород. С помощью современных физико-химических методов анализа, было определено строение полученных продуктов. Были сняты и интерпретированы ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектры, а также данные рентгеноструктурного анализа, для одного из соединений.

На ЯМР ¹H спектре продукта взаимодействия 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она с 2-меркаптобензотиазолом можно выделить присутствие синглета метинового протона при 6,5 м.д. и появление двух дублетов ароматических протонов, смещенных в сильное поле (6.3 м.д. и 6.8 м.д.). Это сигналы протонов фуранового цикла. Константы спин-спиновой взаимодействия этих дублетных сигналов (3.4-3.4 Гц) соответствуют литературным данным для фурановых циклов [41].

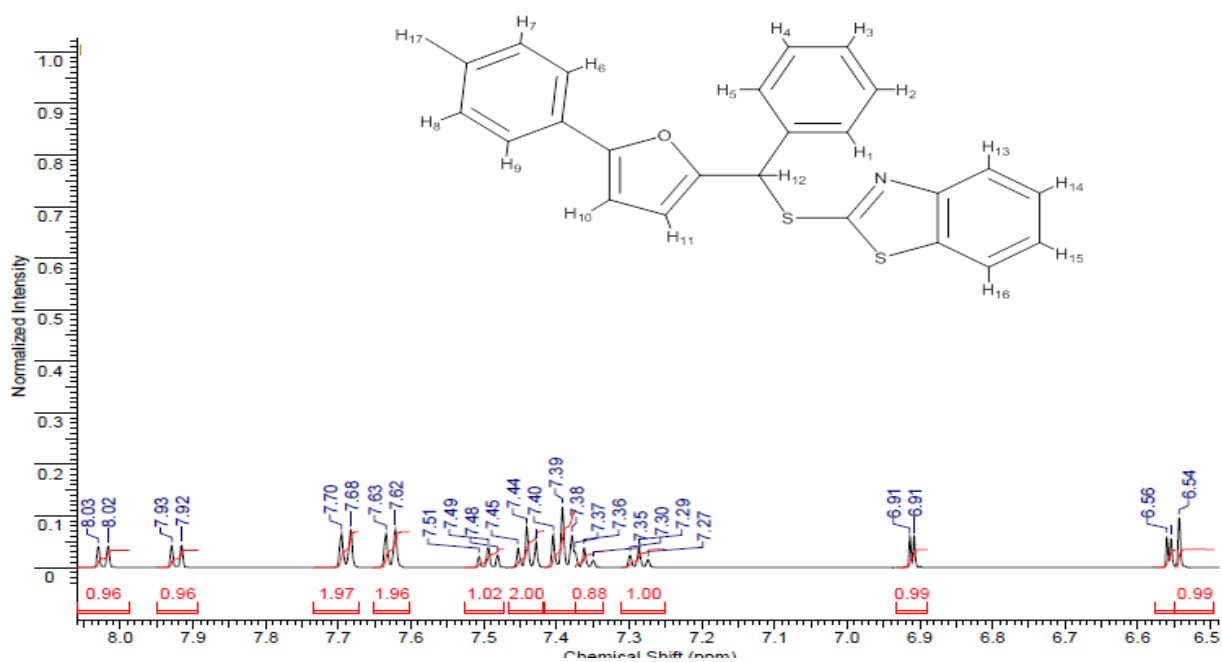


Рисунок 4. ЯМР ^1H спектр 2-[[Фенил(5-фенилфуран-2-ил)метил]сульфанил}-1,3-бензотиазола 79a

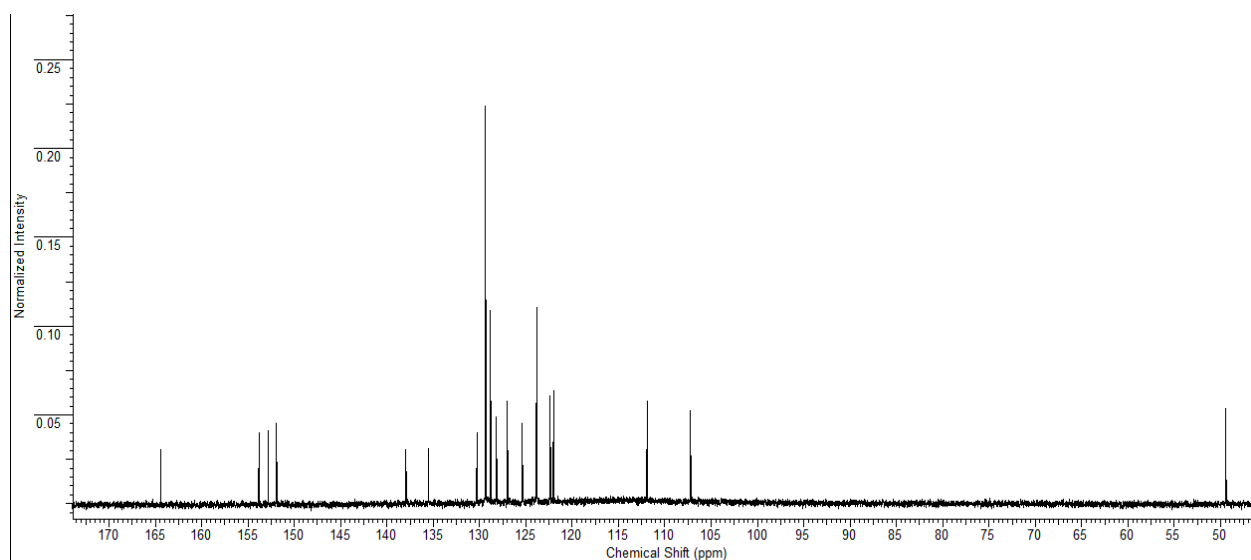


Рисунок 5. ЯМР ^{13}C спектр 2-[[Фенил(5-фенилфуран-2-ил)метил]сульфанил}-1,3-бензотиазола 79a

Аналогично продуктам с 2-меркаптобензотиазолом, в ЯМР ^1H спектрах продуктов циклизации с 2-меркаптобензимидазолом присутствуют два дублета фурановых протонов и синглет метинового протона. Дополнительно к этому на спектре обнаруживается синглет при $\delta = 12.76$ м.д., соответствующий NH-группе бензимидазольного цикла.

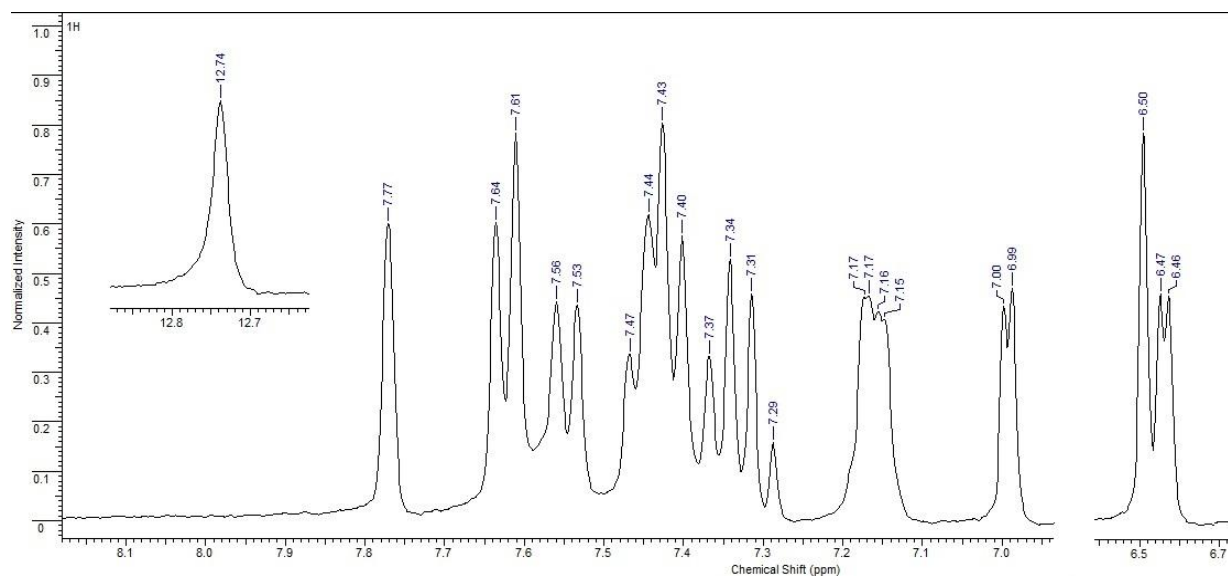


Рисунок 6. ЯМР ^1H спектр 2-[[Фенил(5-фенилфуран-2-ил)метил]сульфанил]-1,3-бензотиазола 66а (Збромвак с мби)

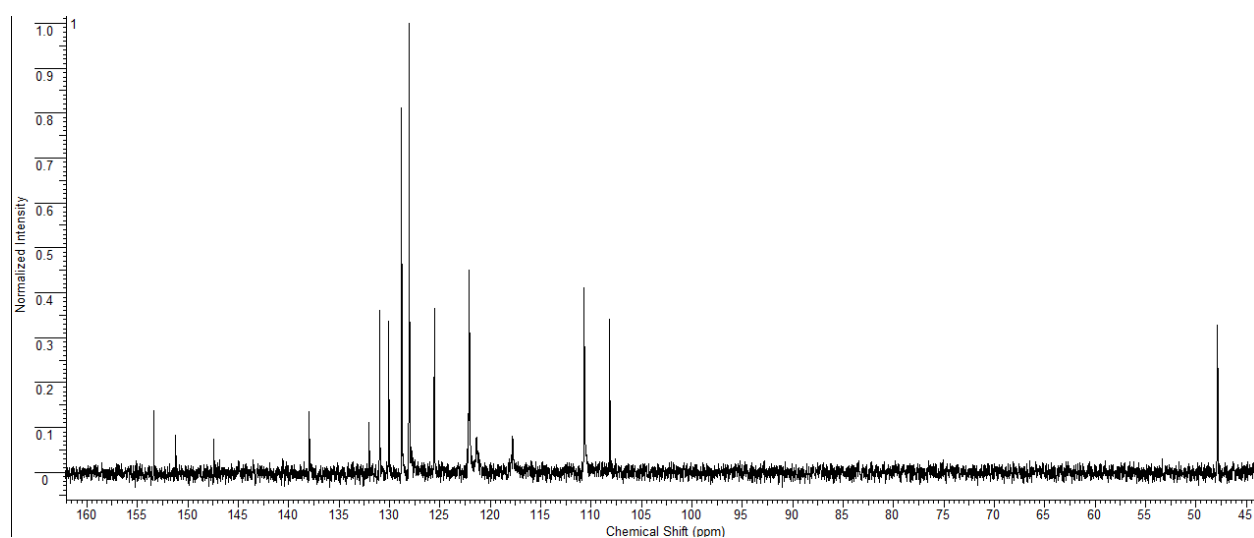
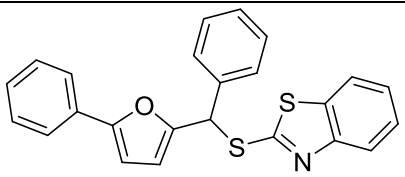
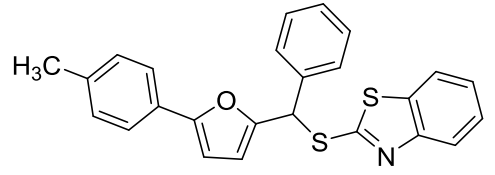
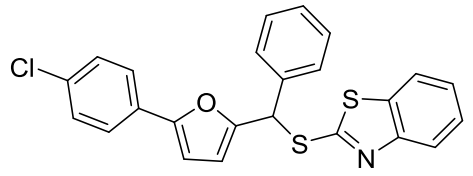
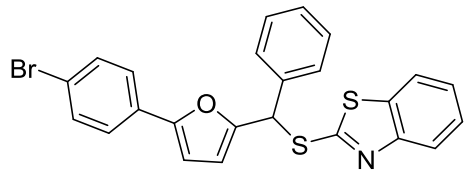
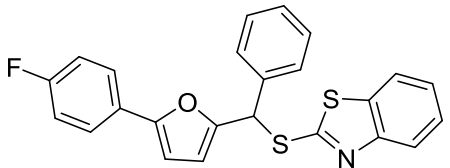
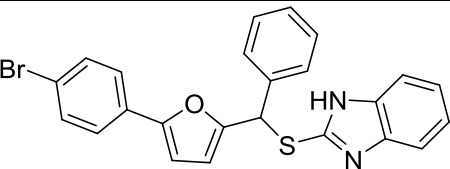
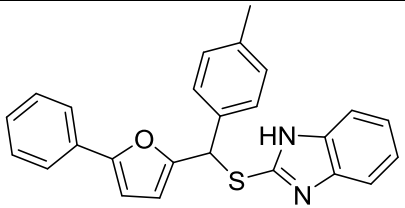
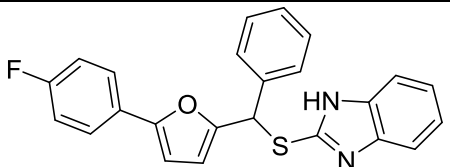


Рисунок 7. ЯМР ^{13}C спектр 2-[[Фенил(5-фенилфуран-2-ил)метил]сульфанил]-1,3-бензотиазола 66а (Збромвак с мби)

Таблица 5. Данные ЯМР для полученных продуктов.

Продукт	ЯМР ^1H	ЯМР ^{13}C
	8.02 (д, 1H, ArH), 7.92 (д, 1H, ArH), 7.68 (д, 2H, ArH), 7.62 (д, 2H, ArH), 7.49 (т, 1H, ArH), 7.43 (т, 2H, ArH), 7.40–7.37 (м, 3H, ArH), 7.35 (т, 1H, ArH), 7.28 (т, 1H, ArH), 6.90 (д, 1H, FuH), 6.55 (д, 1H, FuH), 6.54 (с, 1H, CH)	164.4, 153.8, 152.8, 151.9, 137.9, 135.5, 130.3, 129.4 (×4), 128.8 (×3), 128.2, 127.0, 125.4, 123.8 (×2), 122.4, 122.0, 111.9, 107.2, 49.4.
	8.02 (д, 1H, ArH), 7.92 (д, 1H, ArH), 7.68 (д, 2H, ArH), 7.52 (д, 2H, ArH), 7.50–7.48 (м, 1H, ArH), 7.43 (т, 2H, ArH), 7.39 (т, 1H, ArH), 7.36 (т, 1H, ArH), 7.20 (д, 2H, ArH), 6.82 (д, 1H, FuH), 6.53 (с, 1H, CH), 6.52 (д, 1H, FuH), 2.30 (с, 3H, CH ₃)	164.5, 154.1, 152.8, 151.4, 138.0, 137.7, 135.5, 130.0 (×2), 129.4 (×2), 128.8 (×3), 127.1, 127.0, 125.4, 123.8 (×2), 122.4, 122.0, 111.9, 106.4, 49.5, 21.3.
	8.02 (д, 1H, ArH), 7.92 (д, 1H, ArH), 7.68 (д, 2H, ArH), 7.64 (д, 2H, ArH), 7.49 (т, 1H, ArH), 7.50–7.42 (м, 4H, ArH), 7.40 (т, 1H, ArH), 7.36 (т, 1H, ArH), 6.97 (д, 1H, FuH), 6.58 (д, 1H, FuH), 6.54 (с, 1H, CH).	164.4, 152.8, 152.7, 152.4, 137.8, 135.5, 132.5, 129.5 (×2), 129.4 (×2), 129.2, 128.9, 128.8 (×3), 127.0, 125.5 (×2), 125.4, 122.4, 122.1, 112.1, 108.1, 49.3.
	8.03 (д, 1H, ArH), 7.92 (д, 1H, ArH), 7.68 (д, 2H, ArH), 7.61–7.50 (м, 4H, ArH), 7.49 (т, 1H, ArH), 7.44 (т, 2H, ArH), 7.40 (т, 1H, ArH), 7.36 (т, 1H, ArH), 6.98 (д, 1H, FuH), 6.58 (д, 1H, FuH), 6.54 (с, 1H, CH)	164.3, 152.8, 152.7, 152.4, 137.8, 135.5, 132.3 (×2), 129.5, 129.4, 128.9 (×2), 128.8 (×2), 127.0, 125.8 (×2), 125.4, 122.4, 122.1, 121.1, 112.1, 108.1, 49.3

	8,0 (д, 1H, ArH), 7,92 (д, 1H, ArH), 7,60-7,74 (м, 4H, ArH), 7,30-7,53 (м, 5H, ArH), 7,22 (д, 2H, ArH), 6,85 (д, 1H, FuH), 6,54 (д, 1H, FuH), 6,52 (с, 1H, CH)	163.1, 159.8, 152.4, 152.3, 151.4, 137.4, 134.9, 129.0, 128.8, 128.2, 126.7, 126.5, 126.4, 125.5, 125.3, 124.8, 121.8, 121.5, 115.9, 115.6, 111.4, 106.5, 48.9
	12,76 (с, 1H, NH), 7,61 (д, 2H, ArH), 7,58–7,53 (м, 3H, ArH), 7,43–7,38 (м, 5H, ArH), 7,33 (т, 1H, ArH), 7,19–7,13 (м, 2H, ArH), 6,90 (д, 1H, FuH), 6,47 (с, 1H, CH), 6,44 (д, 1H, FuH)	153.5, 152.4, 148.0, 144.1, 138.5, 135.7, 132.4, 129.4 (×2), 129.3 (×2), 129.2, 128.6 (×3), 125.4 (×2), 122.6, 121.9, 118.3, 111.2 (×2), 107.9, 48.5.
	12,72 (с, 1H, NH), 7,53 (с, 1H, NH),), 7,56-7,50 (м, 4H, ArH), 7,41–7,33 (м, 3H, ArH), 7,27 (д, 1H, ArH), 7,22 (д, 2H, ArH), 7,16–7,11 (м, 3H, ArH), 6,83 (д, 1H, FuH), 6,46 (с, 1H, CH), 6,41 (д, 1H, FuH) 2,30 (с, 1H, CH ₃ -)	152.8, 152.7, 147.6, 143.5, 137.3, 135.0, 130.8, 129.8, 129.3, 129.2, 129.1, 128.85, 128.7, 127.9, 127.7, 127.4, 126.9, 123.3, 123.1, 122.2, 122.0, 121.2, 117.7, 110.5, 110.3, 106.4, 47.7, 20.6
	12,73(с, 1H, NH), 7,72-7,55 (м, 5H, ArH), 7,55-7,30 (м, 6H, ArH), 7,27-7,10 (м, 5H, ArH), 6,82 (д, 1H, FuH), 6,49 (с, 1H, CH), 6,44 (д, 1H, FuH)	163.0, 159.7, 152.5, 152.1, 147.5, 138.1, 128.7, 128.0, 126.6, 126.5, 125.4, 125.3, 115.9, 115.6, 110.5, 106.4, 47.9

Так же, для синтезированных продуктов были получены ИК спектры. Основным сигналом о вступлении в реакцию карбонильной группы было отсутствие соответствующих полос поглощения, характерной для исходных ениновых кетонов. При этом, найдены полосы поглощения 800–750 см^{-1} (соответствующие деформационным колебаниям СН связи), скелетные колебания характерные для фуранового цикла в области 1610–1560, 1510–1475 см^{-1} и колебания валентных углерод-кислородных связей в области 1190–990 см^{-1} , по всей видимости, так же относящихся к полосам поглощения фуранового цикла [37].

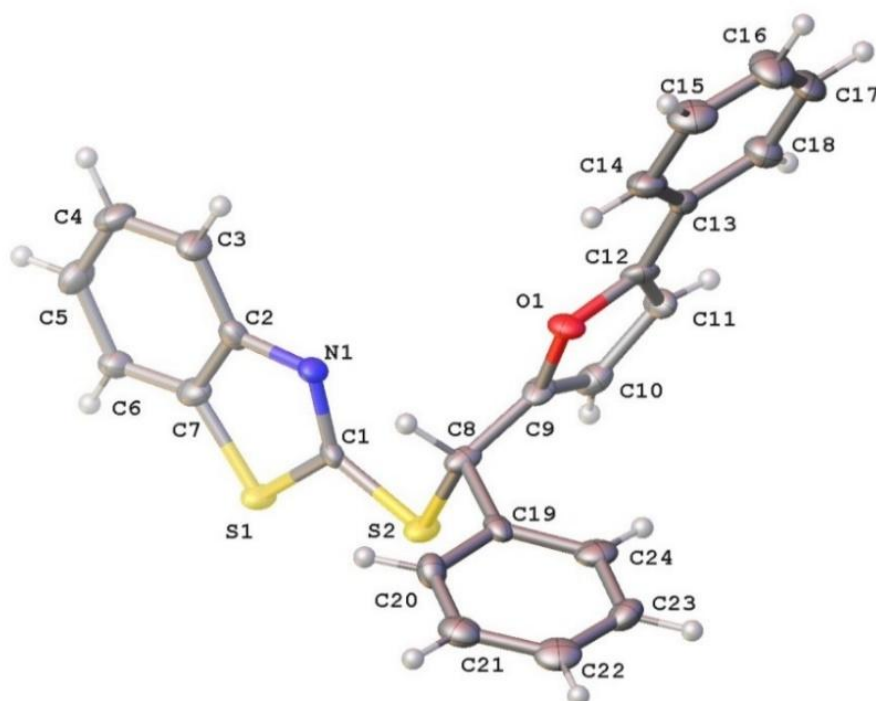


Рисунок 8. Вид молекулы 2-[[Фенил(5-фенилфуран-2-ил)метил]сульфанил}-1,3-бензотиазола **85a** в тепловых эллипсоидах (атомы приведены с вероятностью 50 %)

Для определения пространственной структуры синтезированного фурана **85a** был применён рентгеноструктурный анализ. На рисунке 8 изображена структура молекулы в виде тепловых эллипсоидов; в таблицах 6 и 7 представлены длины связей и величины некоторых валентных и торсионных углов в молекуле **85a**. Согласно полученным, данным соединение представляет собой бесцветные кристаллы в форме триклинных пластинок, пространственная группа P-1. Длина связи O₁-C₉ = 1.391 нм и O₁-C₁₂ = 1.375 нм что соответствуют справочным данным средней длине связи С-О в кислородсодержащих гетероциклах [38].

Таблица 6. Длины некоторых связей в соединении **85a**

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
O ₁ -C ₉	1.391	C ₁₁ -C ₁₂	1.350
O ₁ -C ₁₂	1.375	C ₉ -C ₈	1.492
C ₉ -C ₁₀	1.356	C ₁₂ -C ₁₃	1.480
C ₁₀ -C ₁₁	1.440		

Торсионные углы фуранового кольца близки к 180° и 0°, что свидетельствует о плоской структуре фуранового фрагмента. Таким образом, структура полученных соединений была подтверждена и доказана.

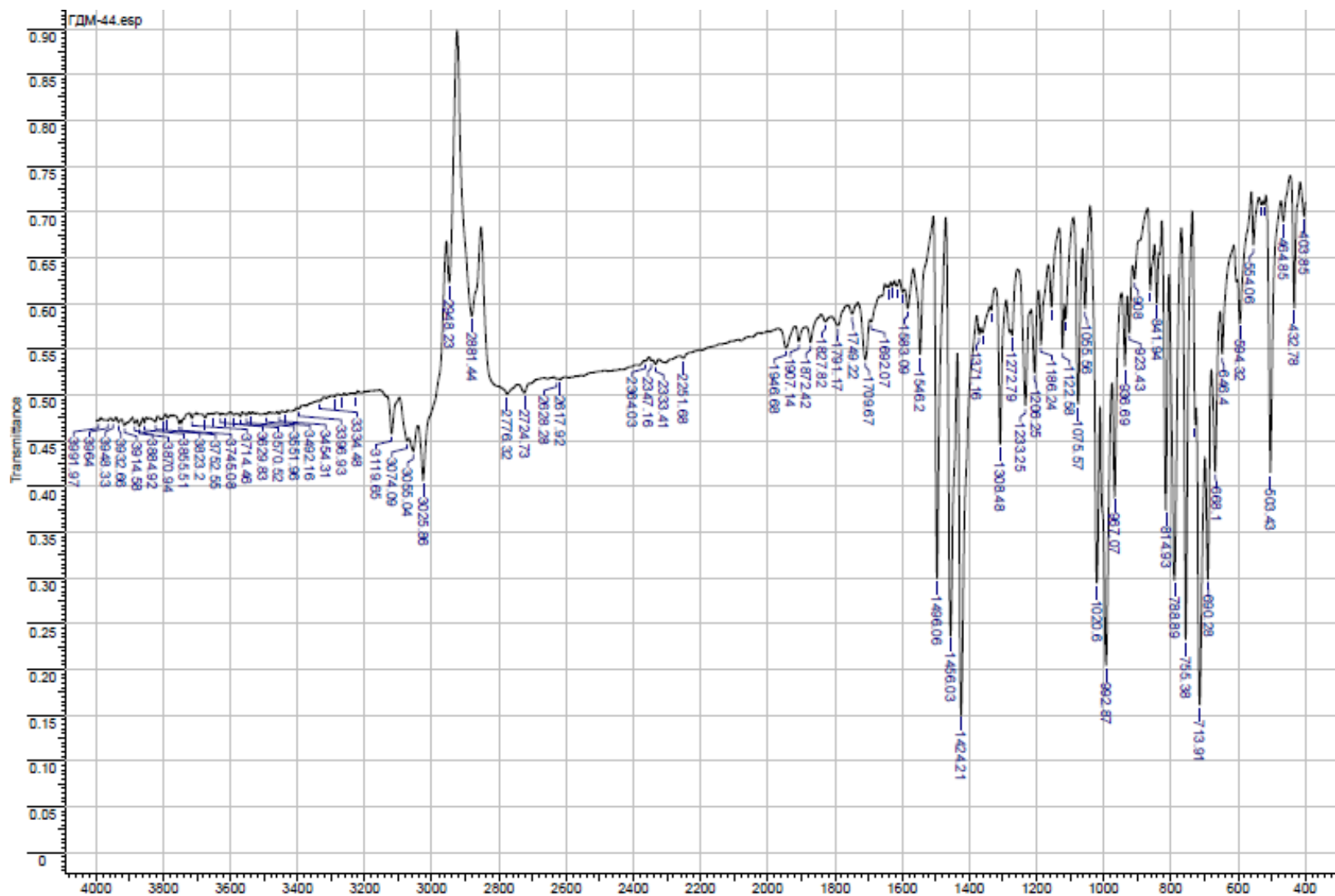


Рисунок 9. ИК спектр 2-([5-(4-Метилфенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола

Таблица 7. Некоторые валентные и торсионные углы в 2- {[Фенил(5-фенилфуран-2-ил)метил]сульфанил}-1,3-бензотиазола

Связь	Угол, °	Связь	Угол
C ₁₂ —O ₁ —C ₉	106.2	O ₁ —C ₉ —C ₁₀ —C ₁₁	0.4
O ₁ —C ₉ —C ₈	114.7	C ₈ —C ₉ —C ₁₀ —C ₁₁	–174.4
C ₁₀ —C ₉ —O ₁	109.9	C ₉ —O ₁ —C ₁₂ —C ₁₁	–1.5
C ₁₀ —C ₉ —C ₈	135.2	C ₉ —O ₁ —C ₁₂ —C ₁₃	–177.9
C ₉ —C ₁₀ —C ₁₁	106.5	C ₉ —C ₁₀ —C ₁₁ —C ₁₂	–1.2
C ₁₂ —C ₁₁ —C ₁₀	106.7	C ₁₀ —C ₁₁ —C ₁₂ —O ₁	1.7
O ₁ —C ₁₂ —C ₁₃	115.6	C ₁₀ —C ₁₁ —C ₁₂ —C ₁₃	177.3
C ₁₁ —C ₁₂ —O ₁	110.6	C ₁₂ —O ₁ —C ₉ —C ₈	176.6

Так же, в качестве исходного енинового кетона нами был синтезирован *транс*-1-фенилнон-2-ен-4-ин-1-он, имеющий в отличии от предыдущих кетонов **77** алкильный заместитель со стороны тройной связи. Полученный кетон также был испытан в условиях получения 2,5-дизамещенных фуранов.

В реакции *транс*-1-фенилнон-2-ен-4-ин-1-она с 2-меркаптобензотиазолом образовалась смесь продуктов (по данным ТСХ). Выделить и идентифицировать индивидуальные соединения не получилось.

В тоже время, в реакции, где в качестве исходного соединения был взят 2-меркаптобензимидазол, был получен кристаллический продукт.

За ходом реакции следили методом тонкослойной хроматографии. Через сутки после начала реакции, в колбе образовался белый осадок, а в реакционной смеси обнаруживались исходные соединения. Полученный осадок отфильтровали. Выход продукта составил 35%.

Для полученного соединения были сняты ЯМР ^1H и ^{13}C спектры (рисунок 10, 11).

На ЯМР ^1H спектре, присутствуют сигналы бутильной группы в области 0,8 - 2,6 м. д. В районе 13 м. д. наблюдается уширенный пик –NH- группы, имидазольного цикла. В отличие от полученных ранее 2,5-дизамещенных фуранов, на спектре отсутствуют характерные дублеты протонов фуранового кольца, и пик метинового протона.

На спектре ЯМР ^{13}C , присутствует пик углеродного атома, характерного для карбонильной группы (189.07 м. д.), которая так же присутствует в исходном соединении. Но в отличие от исходного кетона, в спектре отсутствуют характерные пики ацетиленовой группы.

Опять же, если сравнивать со спектрами полученных 2,5-дизамещенных фуранов, пропадают сигналы третичного углеродного атома.

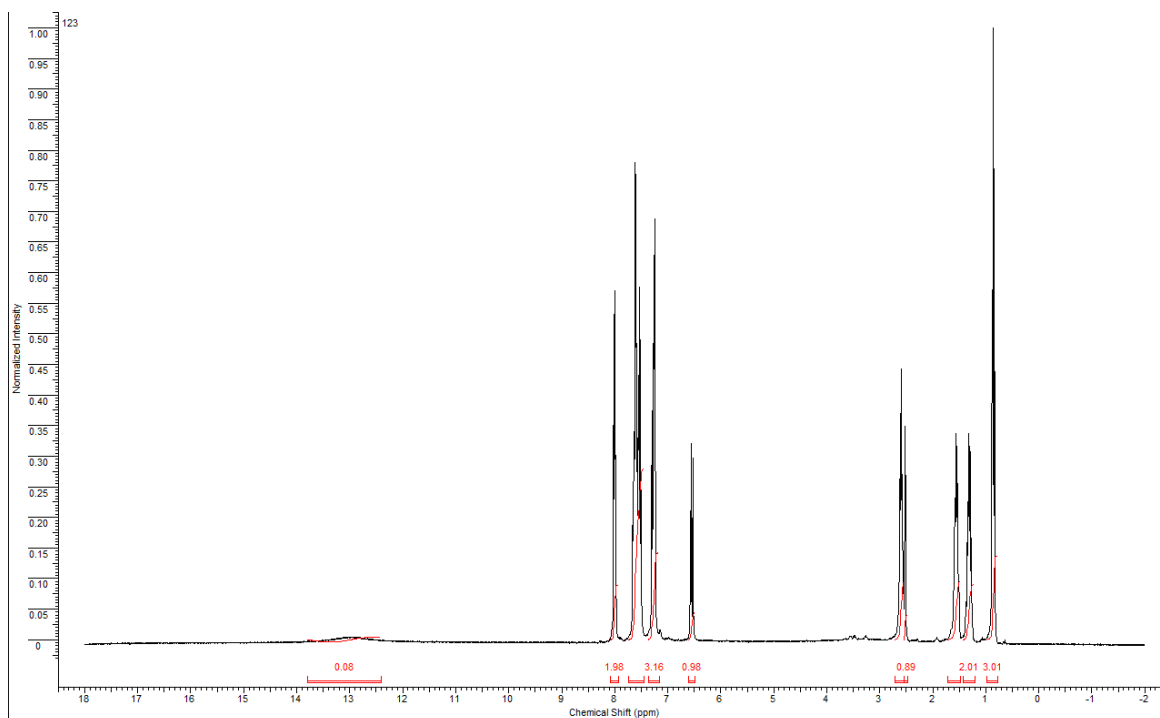


Рисунок 10. ЯМР ^1H спектр продукта 1-фенилнон-2-ен-4-ин-1-она с 2-меркаптобензимидазолом

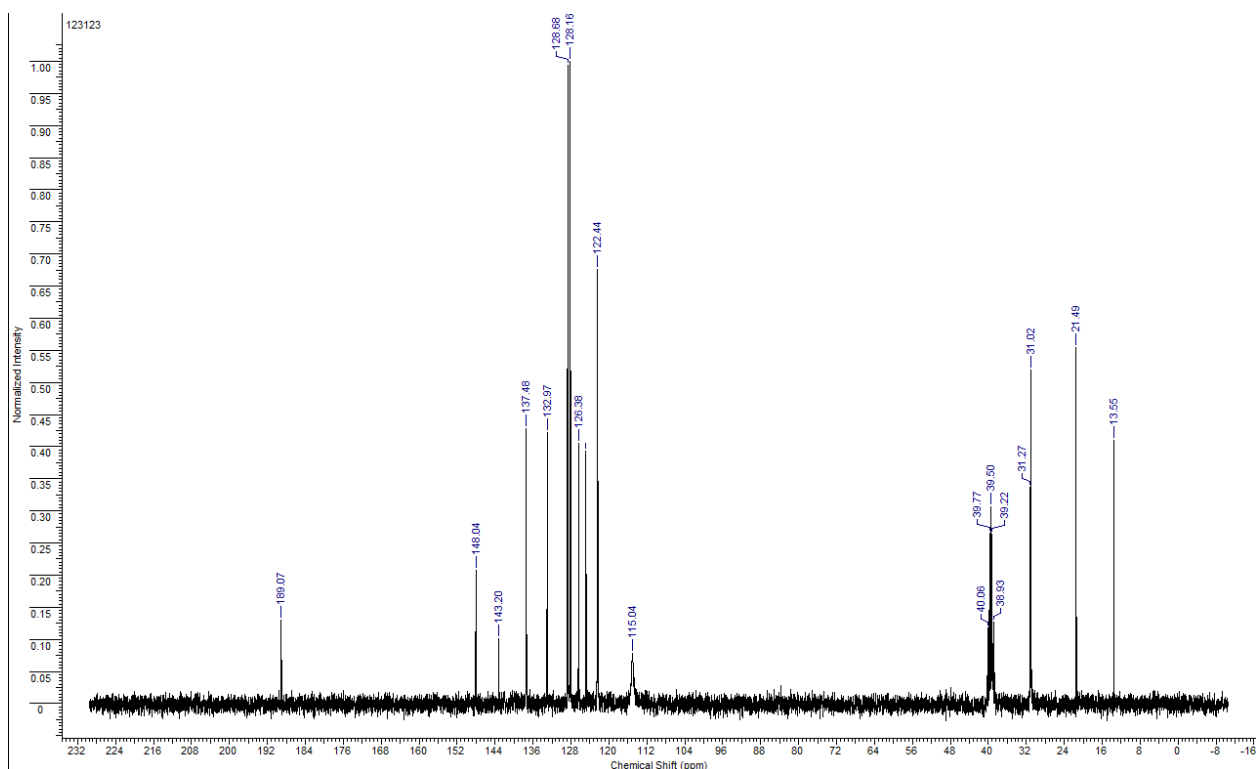


Рисунок 11. ЯМР ^{13}C спектр продукта 1-фенилн-2-ен-4-ин-1-она с 2-меркаптобензимидазолом

Из полученных данных, можно предположить, что в случае использования в качестве субстрата 1-фенилн-2-ен-4-ин-1-она в реакциях с 2-меркаптобензимидазолом, образуется продукт присоединения по тройной связи, аналогично рассматриваемым в работе [34].

Реакционную смесь исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на наличие побочных продуктов. На полученных хроматограммах, помимо исходных соединений и целевого продукта были обнаружены два пика, предположительно относящихся к побочным или промежуточным продуктам.

Первоначально были сняты хроматограммы 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она, меркаптобензотиазола, триэтиламина, а так же хроматограмма полученного в результате данной реакции продукта - дизамещенного фурана

Для опыта были подобраны условия, чтобы на хроматограмме можно было выявить все участвующие в реакции соединения, продукты реакции, и предполагаемые промежуточные соединения.

Далее была снята хроматограмма смеси исходных реагентов без катализатора, и смесь катализатора (триэтиламин) и 2-меркаптобензотиазола.

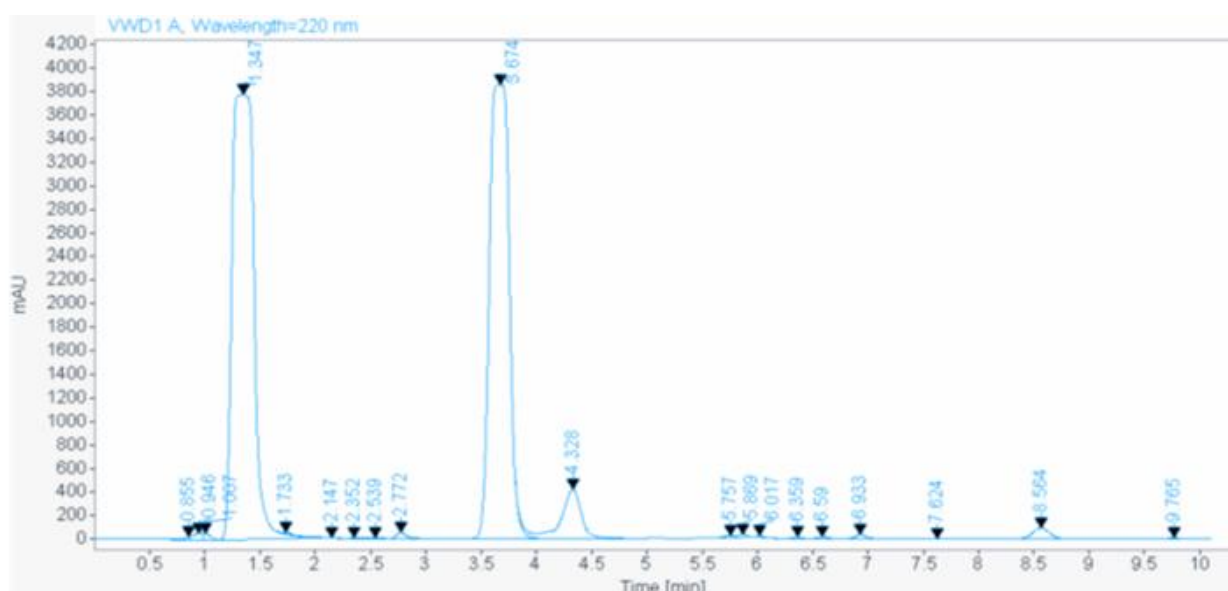


Рисунок 10. ВЭЖХ хроматограмма исходной смеси, до добавления катализатора.

На хроматограммеси триэтиламина и 2-меркаптобензотиазола, можно увидеть, что вместо двух сигналов каждого соединения, появлялся один сигнал, с отличающимся от соединений смеси временем удерживания. Было предположено, что 2-меркаптобензотиазол и триэтиламин образуют некоторое комплексное соединение.

Далее, была снята хроматограмма реакционной смеси, с добавлением катализатора. Следует отметить, что времена удерживания исходных соединений в смеси отличались, от времен удерживания чистых соединений, что свидетельствует о их взаимодействии, или влиянии растворителя. Так же, были обнаружены пики, отличающиеся временем удерживания от исходных соединений, и продукта реакции.

Повторные хроматограммы снимались через каждые 30 минут. Было замечено уменьшение пиков исходных соединений, возрастание пика продукта реакции, и возрастание пиков двух, неизвестных соединений.

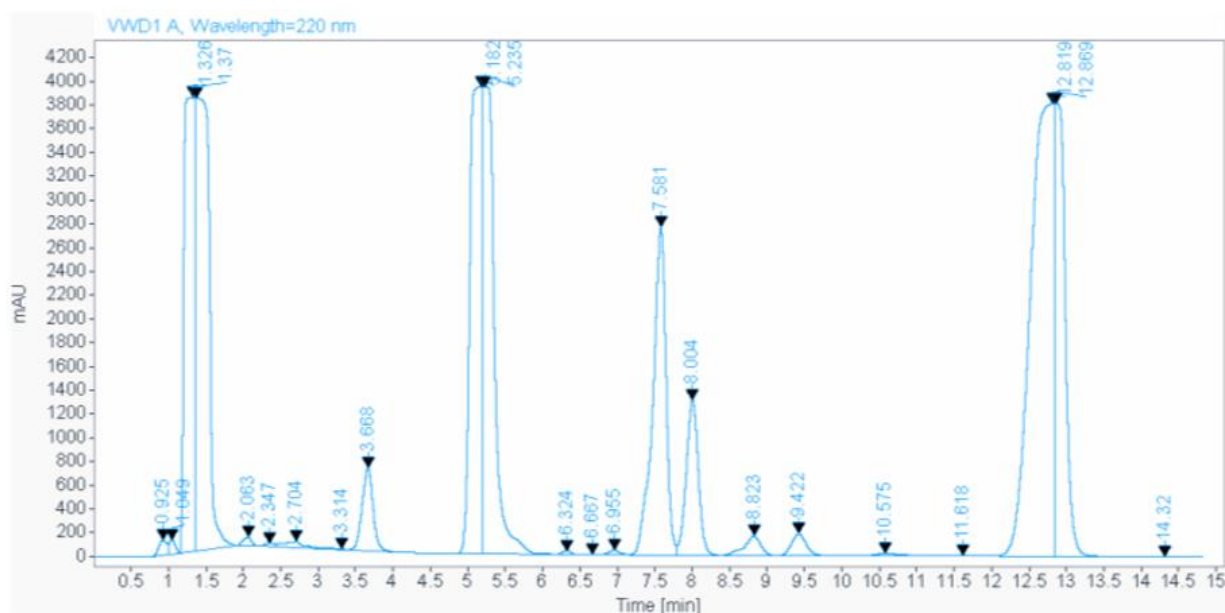
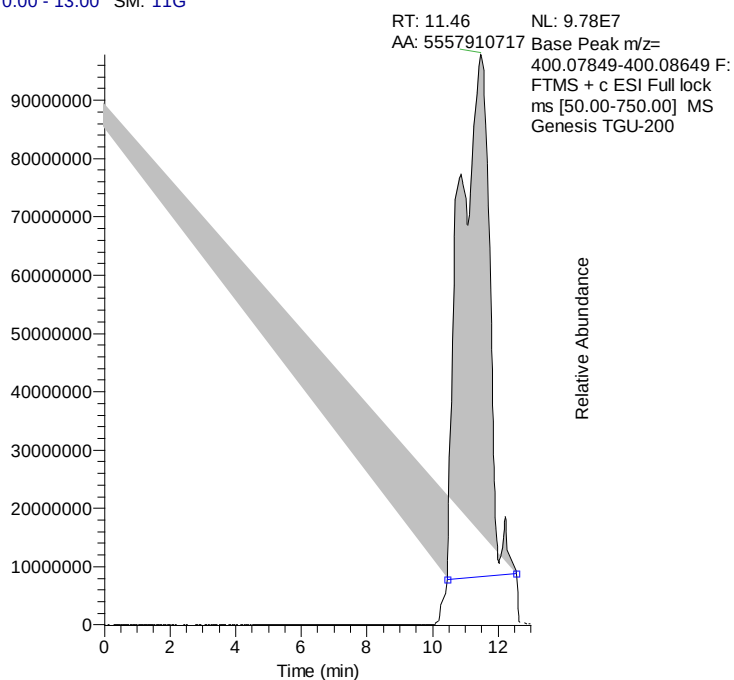


Рисунок 11. ВЭЖХ хроматограмма реакционной смеси.

D:\Xcalibur\Data\TGUTGU-200

24

RT: 0.00 - 13.00 SM: 11G



TGU-200 #3005 RT: 11.48 AV: 1 NL: T: FTMS + c ESI Full lock ms [50.00-750.00]

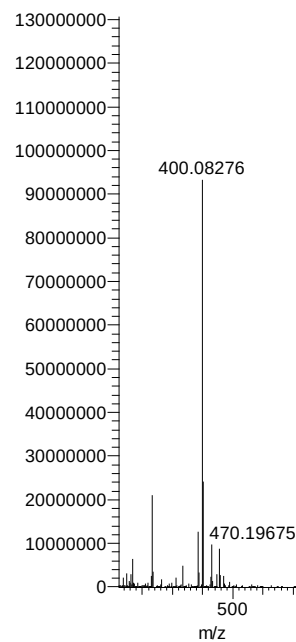


Рисунок 12. Данные ВЭЖХ-масс хроматографии.

Для идентификации обнаруженных побочных продуктов смесь была отправлена на ВЭЖХ-масс анализ. Предполагалось, что не идентифицированными соединениями являются продукты присоединения меркаптобензазолов по двойной и тройной связи соответственно, как это было в случае использования в качестве исходного соединения 1-фенилнон-2-ен-4-ин-1-он.

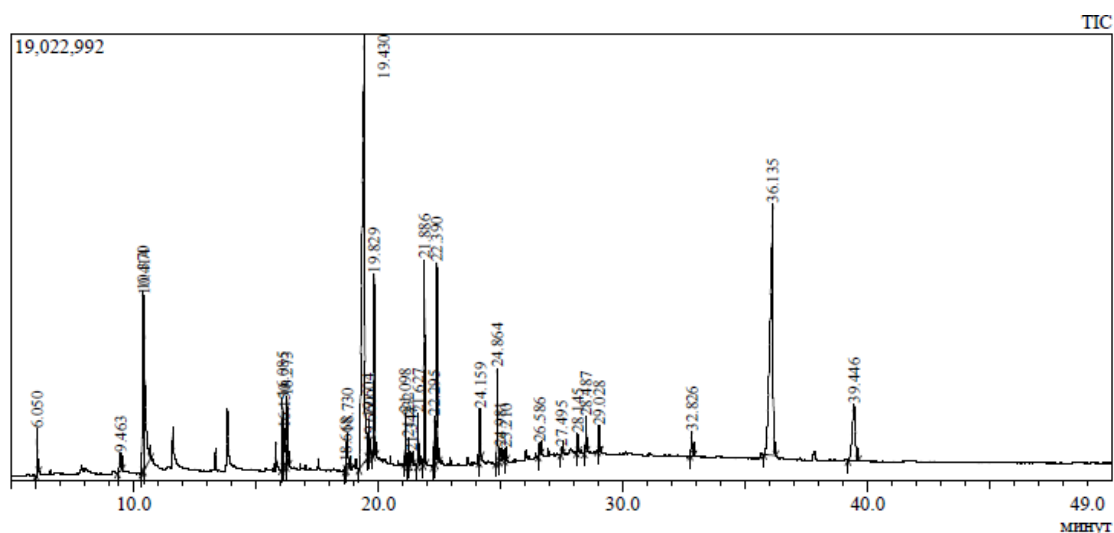


Рисунок 13. Хроматограмма реакционной смеси 1,5-дифенил-пент-2-ен-4-ин-1-она с 2-меркаптобензотиазолом..

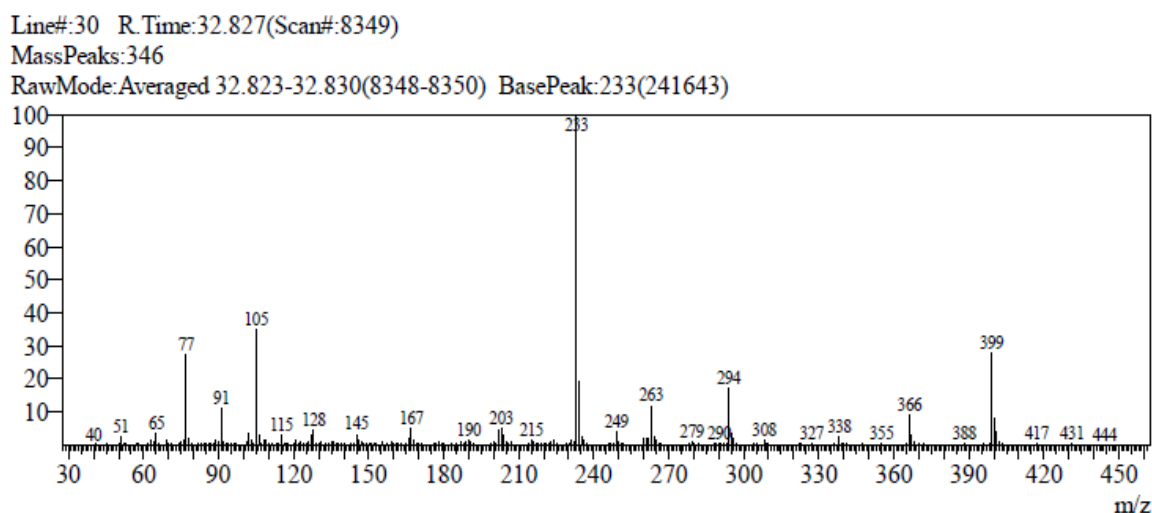


Рисунок 14. Масс-спектр продукта циклизации 1,5-дифенил-пент-2-ен-4-ин-1-она с 2-меркаптобензотиазолом.

Эти соединения являются изомерами целевого фурана, и имеют одинаковую массу. По результатам анализа было выявлено только одно соединение с искомой массой.

В тоже время, по результатам анализа полученных масс-спектров, было обнаружено соединение, с массой равной сумме масс триэтиламина и 2-меркаптобензотиазола. Что вновь подтверждает, образование комплекса двух соединений. На масс-спектре так, же можно заметить осколочные ионы, равные массе 2-меркаптобензотиазола.

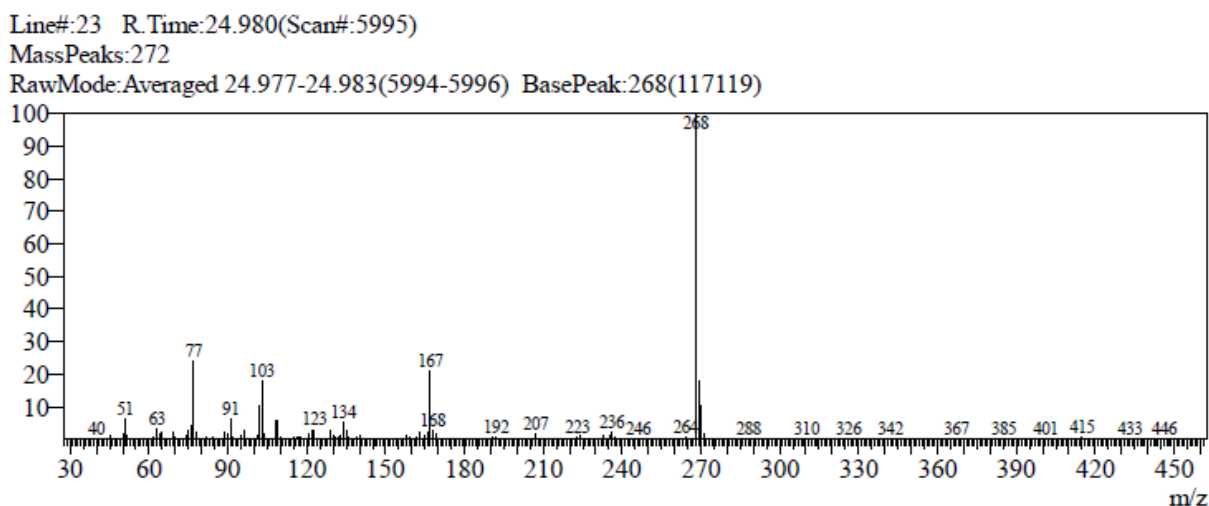


Рисунок 15. Масс-спектр предполагаемого комплекса триэтиламина и 2-меркаптобензотиазола.

2.3. Исследование токсичности

В 20 веке ученые очень часто прибегают к биотестированию. Это тестирование на живых организмах токсичности различных соединений, присутствующих в окружающей среде. Самыми распространенными живыми организмами, над которыми проводят испытания являются дафнии. Этих рачков выбрали по причине их легкой культивации и доступности для изучения.

По выживаемости дафний определяется главный показатель. На основе проведенных экспериментов можно говорить об острой токсичности среды, опираясь на контрольные группы, а также определить ту максимальную концентрацию, при которой исследуемые организмы не будут погибать.

Испытание острой токсичности проведено в СамГУ, по результатам опубликована совместная работа в «ЖОХ».

Биотестированию подвергались дафнии. Методика описана в работе [44]. Испытания проводились в специально подготовленной воде, в которую добавляли 1 % корма (пекарские дрожжи) и раствор исследуемого вещества в диметилсульфоксиде. Контрольным образцом для сравнения результатов использовали аналогичную среду, без добавления испытуемых растворов. Во время испытания следили за числом погибших и выживших рачков, время появления яиц в выводковых камерах, время выхода молодых дафний из выводковых камер и их количество.

Тестирование проводилось трехкратно. Чтобы рассчитать полуметальную токсичность за 3 суток, пользовались критерием Штабского, а достоверность рассчитывали по Вилкоксоу-Манна-Уитни.

Острая токсичность соединений **85** изучалась на лабораторной культуре *Daphnia magna*, используемой при количественной оценке токсического действия многих органических соединений. Определялись значения полуметальной концентрации (LC50), минимальные концентрации, вызывающие полную гибель дафний, а также концентрации, при которых угнетается и полностью прекращается размножение.

Сначала готовился маточный раствор каждого вещества в диметилсульфоксиде (ДМСО) концентрацией 0,1 мг/л. затем этот раствор добавляли в сосуды с водой в количестве необходимом для получения изучаемых концентраций.

Сначала проводили краткосрочный калибровочный эксперимент для определения летальных концентраций. Затем проводили хронический эксперимент с концентрациями от 20 мг/л до 0,005 мг/л.

Был проведен отдельный эксперимент для определения токсичности растворителя ДМСО в том же диапазоне концентраций.

Летальное действие начиналось с концентрации 0.01 мг/л, а полная гибель дафний – с концентраций от 0.5 до 1.0 мг/л. Все соединения оказывали негативное действие на размножение и вызывали увеличение длительности эмбрионального развития дафний.

Растворитель (ДМСО) вызывал гибель дафний начиная с концентрации 0,05 мг/л, полную гибель с 0,4 мг/л. Величина полулетальной концентрации ДМСО составила $2,51 \pm 0,78$ мг/л.

Растворы всех веществ оказались токсичны для дафний. Минимальная летальная концентрация для растворов ДМСО составила 0,005 мг/л, для остальных – 0,01 мг/л. Т.е. токсичность исследуемых растворов оказалась больше, чем токсичность растворителя.

Величины полулетальных концентраций за 72 часа по критерию Штабского:

ДМСО - $2,51 \pm 0,78$ мг/л

2-([5-(4-Бромфенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола - $1,64 \pm 0,10$ мг/л

2-([5-(4-хлорофенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола - $1,97 \pm 0,32$ мг/л

По средним величинам полулетальной концентрации все изученные соединения оказались токсичнее растворителя. Однако если учесть величины диапазонов полулетальной концентрации, то токсичнее растворителя

оказался только отчасти, раствор 2-([5-(4-Бромфенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола (верхняя граница диапазона его полулетальной концентрации всего на 0,01 мг/л накладывается на нижнюю границу диапазона полулетальной концентрации ДМСО).

По величинам плодовитости негативное действие ДМСО и растворов 2-([5-(4-хлорофенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола начинается с концентрации 0,01 мг/л. Растворы 2-([5-(4-Бромфенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола достоверно снижают плодовитость дафний, начиная с концентрации 0,005 мг/л (при уровне значимости $P = 0,05$; а при уровне значимости $P = 0,01$ различия недостоверны).

Таким образом, исходя из показателей размножения, токсичность исследованных растворов для дафний определяется, в основном, растворителем (ДМСО): 2-([5-(4-хлорофенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола на 100%; для 2-([5-(4-Бромфенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола; на 85-95%.

2.4. Исследование антиоксидантной активности

Одной из наиболее важной и популярной, в плане исследования, характеристик проявления биологической активности является исследование антиоксидантной активности. Данному направлению посвящено огромное количество научных работ.

В результате различных процессов внутри клеток организма, возникают свободные радикалы, которые могут нанести вред здоровью, в случае если иммунитет не может справляться с ними самостоятельно. В

таких случаях на помощь приходят антиоксиданты, которые осуществляют захват радикалов.

При анализе литературных источников, было обнаружено множество примеров проявления антиоксидантных свойств различными производными фурана.

В рамках исследования свойств, проявляемых полученными продуктами, были исследованы антиоксидантные свойства синтезированных соединений. В качестве исследуемых соединений были взяты 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он и 1-(4-бромфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он с меркаптобензимидазолом.

Принцип определения антиоксидантной активности основан на фотометрическом методе исследования раствора стабильного радикала – DPPH с испытуемым соединением [51].

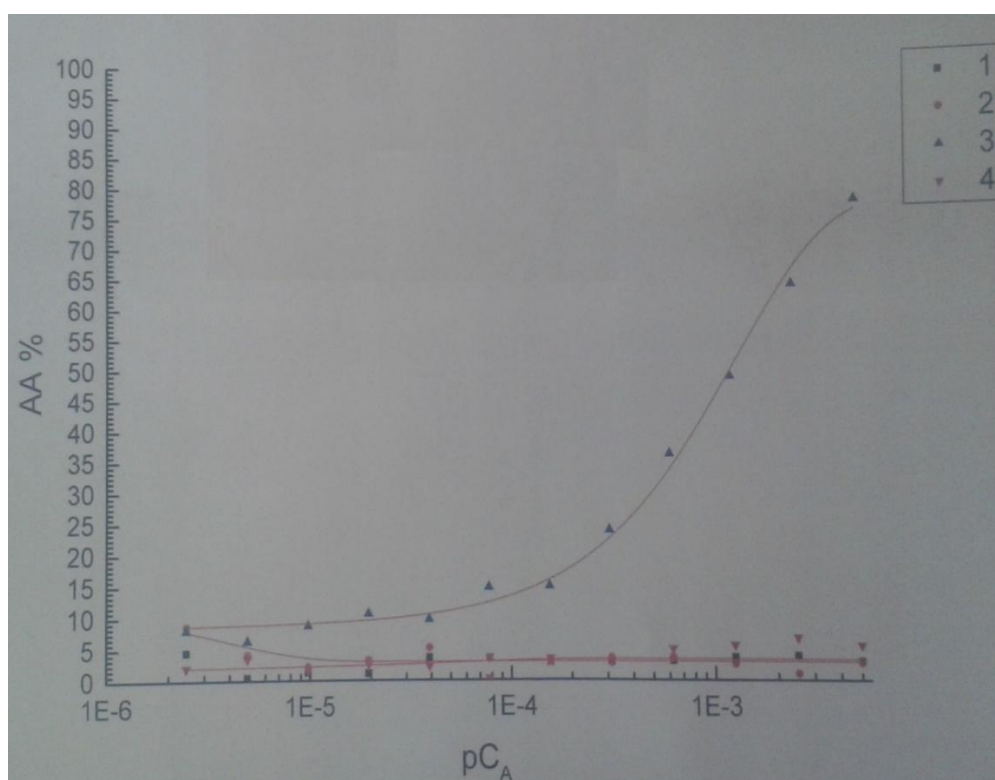


Рисунок 16. График зависимости антиоксидантной активности от концентрации исследуемого вещества.

Продукты циклизации 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с 2-меркаптобензотиазолом исследованы не были, по причине их плохой растворимости в испытуемой среде.

Из полученного графика видно, что продукт 1-(4-бромфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она с 2-меркаптобензимидазолом, проявляет минимальную активность уже при концентрации в 10^{-6} моль/л и постепенно увеличивает проявление свойств.

Так, при концентрации 10^{-4} моль/л, проявляемые свойства начинают резко возрастать и уже при концентрации в 10^{-3} моль/л антиоксидантная активность составляет порядка 80%.

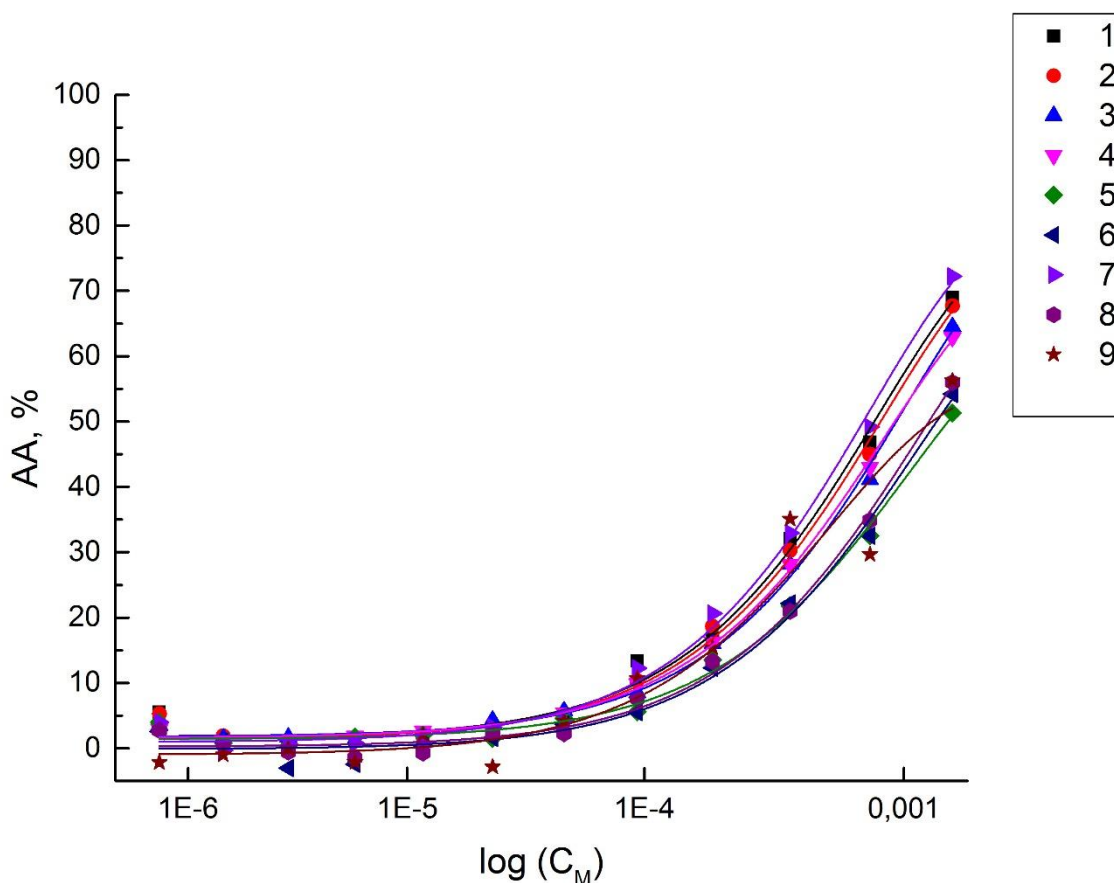


Рисунок 17. График зависимости антиоксидантной активности от концентрации исследуемого вещества.

Из графика зависимости проявления антиоксидантной активности от концентрации было выявлено, что из всех исследуемых соединений, антиоксидантной активностью обладает только продукт 4-Br-ВАК-1 с МБИ. (рисунок). Активность остальных испытуемых образцов держалась на уровне погрешности, и не увеличивалась с повышением концентрации исследуемых синтонов.

3. РАСЧЕТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

3.1. Описание процесса

Исходя из экспериментальных данных лабораторных исследований технология получения этого соединения будет включать два основных этапа периодического технологического процесса. Первый этап – щелочная конденсация Кляйзена-Шмидта соответствующего арилальдегида и ацетофенона (табл. 8).

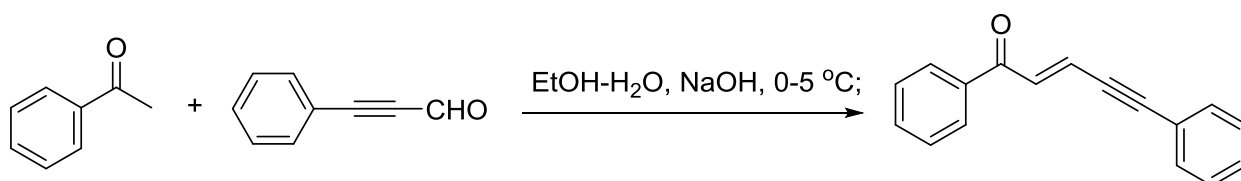


Таблица 8 – Технологическая карта синтеза 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов.

№	Наименование операции	Температурный режим, °C
1	Загрузка ацетофенона	20-25
2	Загрузка фенилпропаргилового альдегида	20-25
3	Дозировка EtOH перемешивание 20 мин.	20-25
4	Дозировка воды	20-25
5	Охлаждение суспензии до 0-5 °C	20-25
7	Дозировка первой порции раствора NaOH 20%	0-5
8	Перемешивание до появления осадка	0-5
9	Дозировка второй порции раствора NaOH 20%	0-5
10	Выдержка 120 мин.	0-5

11	Отделение образовавшегося осадка посредством фильтрования	0-5
----	--	-----

Второй этап – реакция циклоприсоединения 2-меркаптобензотиазолов 2 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она в растворе ацетонитрила, с добавлением катализатора диазабициклоундецена (1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, ДБУ, DBU) при комнатной температуре. Все синтезированные соединения нуждаются в очистке, путем перекристаллизации. Для этого в технологической схеме необходимо введение блока перекристаллизации, выделения и сушки полученных продуктов.

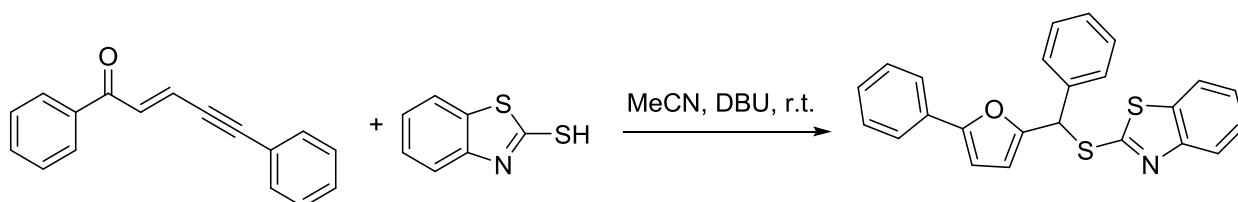


Таблица 9 – Технологическая карта синтеза 2-[[Фенил(5-фенилфуран-2-ил)метил]сульфанил}-1,3-бензотиазола.

№	Наименование операции	Температурный режим, °С
1	Загрузка 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она	20-25
2	Загрузка 2-меркаптобензотиазола	20-25
3	Дозировка MeCN перемешивание до растворения.	20-25
4	Дозировка катализатора DBU	20-25
5	Перемешивание	20-25
6	Отделение образовавшегося осадка посредством	20-25

	фильтрация	
--	------------	--

Принципиальная технологическая схема получения 2,5-дизамещенных фуранов работает по периодической схеме (рис. 18). Важно отметить, что данный технологический вариант универсален и подходит для синтеза всех полученных таким образом соединений.

Из мерников 2, 3, происходит загрузка исходных арилпропаргилового альдегида и ацетофенона в реактор 6. Дозируется необходимое, для полного растворения исходных соединений, количество этилового спирта из мерника 4, включается перемешивание. После полного растворения, реакционная смесь охлаждается до температуры 0-5 °С.

После охлаждения смеси до необходимой температуры, в реактор дозируется холодная вода из мерника 5. Затем из мерника 1 постепенно подается первая порция катализатора раствора NaOH 20%, соблюдая температурный режим протекания реакции. После начала выпадения кристаллов, добавляется вторая порция раствора щелочи. Смесь оставляют перемешивать, после чего фильтруют через фильтр 7. Фильтрат отправляется в резервуар 8, откуда снова подает в реактор для очистки от оставшихся на стенках кристаллов, и далее на регенерацию.

Полученный продукт отправляется на перекристаллизацию, в мешалку 9, где кристаллы при нагревании растворяются в этаноле, и дозируют воду, для создания пересыщенного раствора. Полученный раствор фильтруется через фильтр 10, в кристаллизатор 11, где происходит охлаждение раствора, и выпадение кристаллов продукта, которые отфильтровываются на фильтре 12, и отправляются на сушку в сушилку 13, а отработанный спирт так же отправляется в резервуар 8.

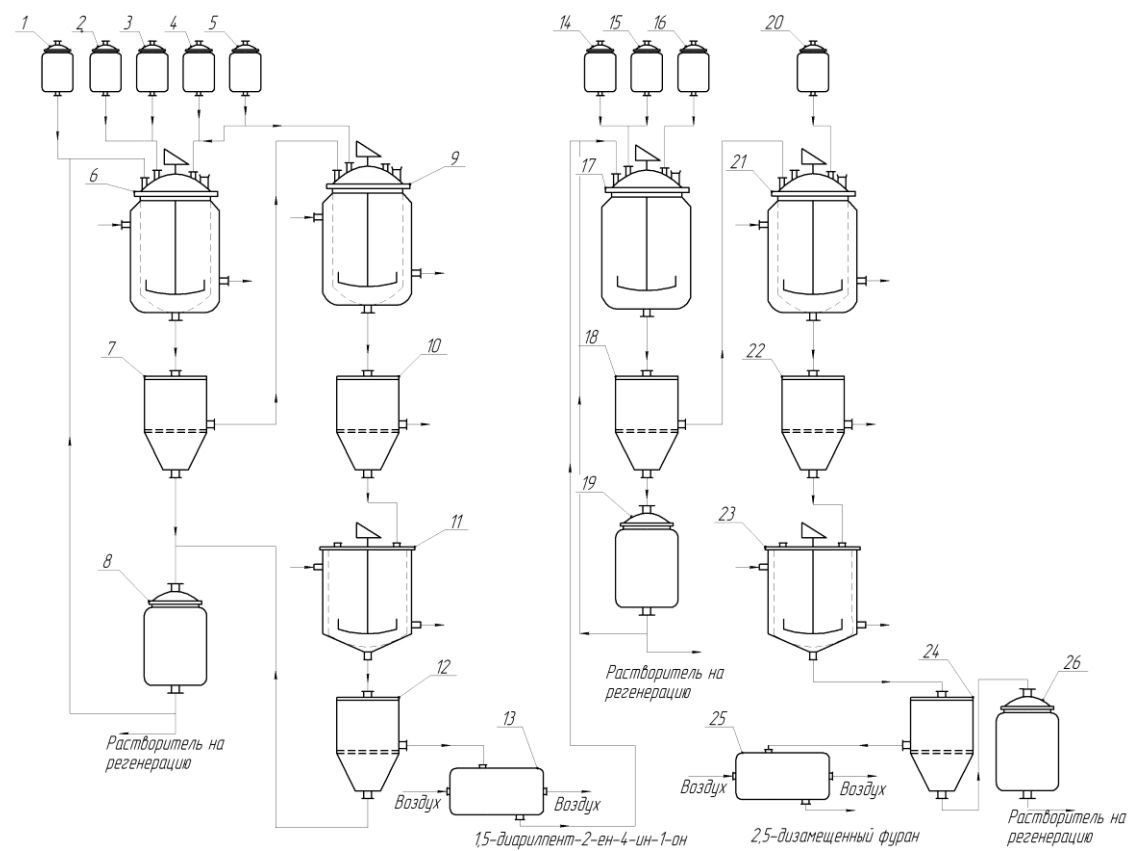


Рисунок 18. Принципиальная технологическая схема малотоннажного производства 2,5-дизамещенных фуранов из 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов

1,2,3,4,5,14,15,16,20 – мерники; 6,17 – реакторы; 7,10,12,18,22,24 – фильтры; 8,19,26 – ёмкости,

9,21 – мешалки; 11,23 – кристаллизаторы; 13,25 – сушилки;

Полученный продукт загружается в реактор 17 в необходимом количестве, туда же, из мерников 14 и 15, загружается 2-меркаптобензотиазол, и дозируется растворитель, ацетонитрил. Смесь перемешивают до полного растворения, и дозируют катализатор, диазабициклоундецен, из мерника 16. Реакция протекает при нормальных условиях. После выпадения кристаллов, смесь фильтруется на фильтре 18. Отработанный ацетонитрил поступает в резервуар 19, откуда идет на орошение реактора, для отмывки от остатков полученного продукта, и далее на регенерацию, а отфильтрованный осадок отправляют на стадию очистки.

В мешалке 21, при нагревании, растворяют осадок в соответствующем растворителе, который подается из мерника 20. Далее горячая смесь фильтруется через фильтр 22 от смолообразных и твердых загрязняющих веществ, и отправляется в кристаллизатор 23, где происходит охлаждение раствора и кристаллизация полученного фурана. Осадок отфильтровывают на фильтре 24, и отправляют в сушилку 25, для удаления растворителя и осушки продукта, а отработанный при перекристаллизации растворитель, собирается в резервуаре 26 и отправляется на регенерацию.

3.2. Характеристика используемого сырья

4'-Хлорацетофенон – бесцветная маслянистая жидкость. Молярная масса – 154,6 г/моль. Производство Acros Organics. Температура кипения – 232 °С. Температура плавления – 18 °С. Плотность – 1.192 г/см³. Хорошо растворяется в этаноле, диэтиловом эфире, ацетоне, хлороформе, бензоле. Растворимость в воде — 111мг/л (25 °С).

Фенилпропаргиловый альдегид (3-фенил-2-пропиналь, C₉H₆O) – маслянистая жидкость, желтого цвета. Производство Acros

Organics. Молярная масса – 130,14 г/моль. Температура кипения - 118 °С (при 13 мм. рт. ст.) Плотность - 1,064 г/см³.

2-Меркаптобензотиазол – кристаллическое вещество, кремово-жёлтого цвета. Хорошо растворяется в диэтиловом эфире, ледяной уксусной кислоте, этаноле, в водных растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов, плохо растворим в воде. Молярная масса -167,2 г/моль. Температура плавления – 180-181 °С. Т. самовоспл. 2-меркаптобензотиазола 515-520 °С; пылевоздушные смеси взрывоопасны, ниж. КПВ 25 г/м³. Токсичен; ЛД50 2,3-2,7 г/кг (белые мыши, крысы, кролики, перорально).

Ацетонитрил (нитрил уксусной кислоты, этаннитрил, метилцианид) — органическое химическое соединение с формулой CH3CN. Представляет собой бесцветную жидкость со слабым эфирным запахом. Ацетонитрил смешивается с водой, этиловым спиртом, диэтиловым эфиром, ацетоном, CCl4 и другими органическими растворителями. Он образует азеотропные смеси с водой (т. кип. 76,5 °С, 83,7 % ацетонитрила), бензолом (73,0 °С, 34 %), CCl4 (65 °С, 17 %), этанолом (72,5 °С, 44 %), этилацетатом (74,8 °С, 23 %), многими алифатическими углеводородами. Молярная масса – 41,05 г/моль. Плотность 0,7878 г/см³. Температура плавления - -44 °С. Температура кипения – 81,6 °С. Предельно допустимая концентрация в воздухе 10мг/м³. Летальная доза 2460 мг/кг (мыши, перорально). Ацетонитрил токсичен, всасывается через кожу. В концентрации 15% или более является прекурсором.

Триэтиламин – бесцветная жидкость с характерным сильным рыбным запахом, напоминающий аммиачный. Молекулярная масса 101,2 г/моль. Температура плавления - -114,8 °С. Температура кипения -89,5 °С. Плотность 0,7119 г/см³. Хорошо растворим в ацетоне, бензоле, хлороформе. Концентрационный предел воспламенения = 1,2—8 % по объёму. При горении выделяет раздражающие и токсичные вещества. При испарении взрывоопасен. Токсичен. Проникает через кожу. При попадании внутрь

организма вызывает сильное отравление. Раздражает дыхательные пути, глаза и кожу, при прямом контакте может вызвать сильный ожог. ПДК=10 мг/м³.

Этиловый спирт технический - при стандартных условиях летучая, горючая, бесцветная прозрачная жидкость. Молярная масса – 46 г/моль. Температура плавления -114 °С. Температура кипения 78,4 °С. Смешивается с водой. Глицерином, диэтиловым эфиром, ацетоном, метанолом, хлороформом, бензолом. Горюч, легко воспламеняется.

3.3.Расчёт материального баланса

Произведем расчет материального баланса процесса получения 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола из 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она и 2-меркаптобензотиазола. Для этого используем экспериментально полученные данные лабораторного исследования. Сведем известные данные в таблицу 10.

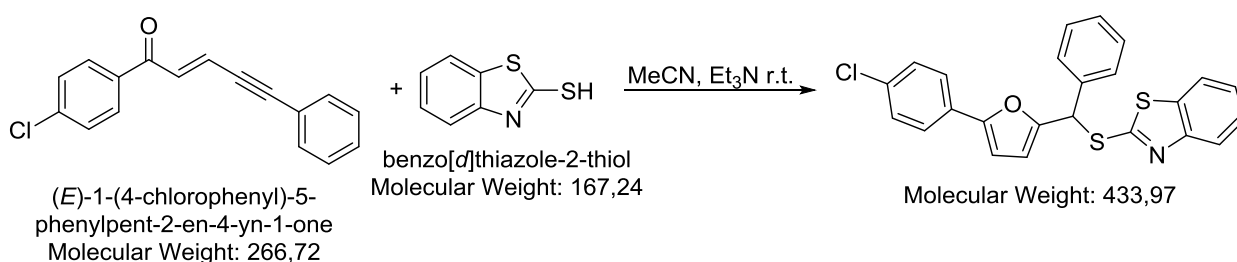


Таблица - 10. Исходные данные для расчета материального баланса реакции получения 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазол

Состав сырья, г	Вещество	Масса, г
	Кетон	0,1002
	2-меркаптобензотиазол	0,0629
	Триэтиламин	0,0408
	Ацетонитрил	2,3580
	Итого:	2,5619

Рассчитаем долю каждого компонента реакционной смеси. Суммарную массу смеси примем за 100%. Для вычисления массовой доли отдельных компонентов будем использовать формулу 1:

$$\omega_{\text{компонента}} = \frac{m_x \times 100}{\sum m_x} = \% \quad (1);$$

$$\omega_{\text{Кетон}} = \frac{0,1002 \times 100}{2,5619} = 3,91\%$$

$$\omega_{\text{2-меркаптобензотиазол}} = \frac{0,0629 \times 100}{2,5619} = 2,46\%$$

$$\omega_{\text{Триэтиламин}} = \frac{0,0408 \times 100}{2,5619} = 1,59\%$$

$$\omega_{\text{Ацетонитрил}} = \frac{2,3580 \times 100}{2,5619} = 92,04\%$$

По данным тонкослойной хроматографии по окончании реакции в реакционной смеси не было обнаружено исходного кетона и 2-меркаптобензотиазола. Но были обнаружены неидентифицированные побочные продукты. По уравнению реакции исходные соединения реагируют в соотношении 1:1. Исходя из этих данных, вычислим количество образовавшегося продукта и образовавшихся побочных продуктов.

Определим количество вещества исходного кетона:

$$N_{\text{Кетон}} = \frac{0,1002 \times 1000}{266,72} = 0,376 \text{ ммоль}$$

Вычислим теоретический выход фурана:

$$m_{\text{Фуран}} = \frac{0,376 \times 433,97}{1000} = 0,1630 \text{ г}$$

По результатам лабораторных исследований, в результате реакции было получено 0,1491 г продукта что составляет 91,4 % от теоретического выхода.

Рассчитаем массу побочных продуктов реакции, как разность между теоретическим и экспериментальным значениями:

$$m_{\text{побочные продукты}} = 0,1631 - 0,1491 = 0,014 \text{ г}$$

Вычислим массовую долю компонентов процесса получения 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил)сульфанил)-1,3-бензотиазола для статьи расхода:

$$\omega_{\text{Фуран}} = \frac{0,1491 \times 100}{2,5619} = 5,82\%$$

$$\omega_{\text{Побочные продукты}} = \frac{0,014 \times 100}{2,5619} = 0,55\%$$

$$\omega_{\text{Триэтиламин}} = \frac{0,0408 \times 100}{2,5619} = 1,59\%$$

$$\omega_{\text{Ацетонитрил}} = \frac{2,3580 \times 100}{2,5619} = 92,04\%$$

Таблица 11 – Материальный баланс процесса получения 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил)сульфанил)-1,3-бензотиазола

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Кетон	0,1002	3,91	Фуран	0,1491	5,82
2-меркаптобензотиазол	0,0629	2,46	Побочные продукты	0,014	0,55
Триэтиламин	0,0408	1,59	Триэтиламин	0,0408	1,59
Ацетонитрил	2,3580	92,04	Ацетонитрил	2,3580	92,04
Итого:	2,5619	100	Итого:	2,5619	100

После процесса синтеза фурана следует процесс очистки методом перекристаллизации. Полученный продукт нагревают в этиловом спирте до полного растворения, после чего в раствор дозируется вода до состояния пересыщенного раствора. Далее раствор охлаждается, и начинается выпадение осадка чистого продукта. Экспериментальные данные процесса перекристаллизации 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил)сульфанил)-1,3-бензотиазола сведены в таблицу 12.

Таблица – 12. Исходные данные процесса перекристаллизации 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола.

Состав сырья, г	Фуран	0,1491
	Этанол	3,88
	Вода	1,5
	Итого:	5,5291

Вычислим массовую долю каждого компонента отдельно для статьи прихода процесса перекристаллизации:

$$\omega_{\text{Фуран}} = \frac{0,1491 \times 100}{5,5291} = 2,70\%$$

$$\omega_{\text{Этанол}} = \frac{3,88 \times 100}{5,5291} = 70,17\%$$

$$\omega_{\text{Вода}} = \frac{1,5 \times 100}{5,5291} = 27,13\%$$

Выход продукта после перекристаллизации составляет 0,1372 г, что составляет 92% от исходной загрузки. Оставшиеся 8% - потери при перекристаллизации. Произведем расчет статьи расхода процесса перекристаллизации:

$$m_{\text{потери}} = 0,1491 - 0,1372 = 0,0119 \text{ г}$$

$$\omega_{\text{Фуран}} = \frac{0,1372 \times 100}{5,5291} = 2,48\%$$

$$\omega_{\text{Потери}} = \frac{0,0119 \times 100}{5,5291} = 0,22\%$$

Полученные данные сведены в таблицу 4:

Таблица – 13. Материальный баланс процесса перекристаллизации 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Фуран	0,1491	2,70	Фуран	0,1372	2,48
Этанол	3,88	70,17	Потери	0,0119	0,22
Вода	1,5	27,13	Этанол	3,88	70,17
			Вода	1,5	27,13
Итого:	5,5291	100	Итого:	5,5291	100

При внедрении способа получения 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил)сульфанил)-1,3-бензотиазола в промышленное производство, главным образом, в фармацевтическую отрасль, произведем расчет на 1 кг готовой продукции по пропорции:

$$m_{\text{расхода}} = \frac{1000 \times 100}{2,48} = 40322,6 \text{ г}$$

Используя рассчитанные ранее массовые доли компонентов, произведем перерасчет масс на новую массу расхода:

$$m_{\text{Фуран}} = \frac{40322,6 \times 2,48}{100} = 1000,0 \text{ г}$$

$$m_{\text{Потери}} = \frac{40322,6 \times 0,22}{100} = 88,7 \text{ г}$$

$$m_{\text{Этанол}} = \frac{40322,6 \times 70,17}{100} = 28294,4 \text{ г}$$

$$m_{\text{Вода}} = \frac{40322,6 \times 27,13}{100} = 10939,5 \text{ г}$$

Аналогично рассчитаем массу фурана, необходимого для получения 1 кг чистого, перекристаллизованного продукта:

$$m_{\text{Фуран}} = \frac{40322,6 \times 2,70}{100} = 1088,7 \text{ г}$$

Таблица – 14. Материальный баланс процесса перекристаллизации 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил)сульфанил)-1,3-бензотиазола в перерасчете на 1 кг готового продукта

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Фуран	1088,7	2,70	Фуран	1000,0	2,48
Этанол	28294,4	70,17	Потери	88,7	0,22
Вода	10939,5	27,13	Этанол	28294,4	70,17
			Вода	10939,5	27,13
Итого:	40322,6	100	Итого:	40322,6	100

Зная количество необходимого продукта для загрузки в процессе перекристаллизации, произведем перерасчет масс компонентов стадии синтеза 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил)сульфанил)-1,3-бензотиазола:

$$m_{\text{расхода}} = \frac{1088,7 \times 100}{5,82} = 18706,2 \text{ г}$$

$$m_{\text{Фуран}} = \frac{18706,2 \times 5,82}{100} = 1088,7 \text{ г}$$

$$m_{\text{Побочные продукты}} = \frac{18706,2 \times 0,55}{100} = 102,9 \text{ г}$$

$$m_{\text{Триэтиламин}} = \frac{18706,2 \times 1,59}{100} = 297,4 \text{ г}$$

$$m_{\text{Ацетонитрил}} = \frac{18706,2 \times 92,04}{100} = 17217,2 \text{ г}$$

Аналогично произведём перерасчет для исходных компонентов 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она и 2-меркаптобензотиазола в статью прихода процесса синтеза целевого фурана:

$$m_{\text{Кетон}} = \frac{18706,2 \times 3,91}{100} = 731,42$$

$$m_{\text{2-меркаптобензотиазол}} = \frac{18706,2 \times 2,46}{100} = 460,22$$

Таблица – 15. Материальный баланс процесса получения 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил)сульфанил)-1,3-бензотиазола

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Кетон	731,4	3,91	Фуран	1088,7	5,82
2-меркаптобензотиазол	460,2	2,46	Побочные продукты	102,9	0,55
Триэтиламин	297,4	1,59	Триэтиламин	297,4	1,59
Ацетонитрил	17217,2	92,04	Ацетонитрил	17217,2	92,04
Итого:	18706,2	100	Итого:	18706,2	100

Зная количество 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она необходимое для получения 1 кг целевого продукта, произведем расчет материального баланса стадии получения исходного кетона. Исходные данные лабораторного опыта приведены в таблице 16.

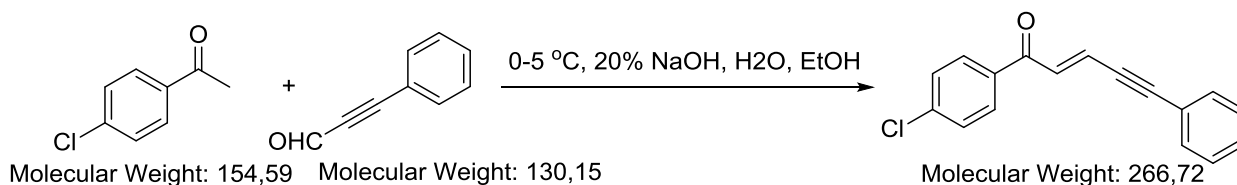


Таблица – 16. Исходные данные для расчета материального баланса реакции получения 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она.

Состав сырья, г	Вещество	Масса, г
	4-хлорацетофенон	1,5459
	Фенилпропаргиловый альдегид	1,3015
	Гидроксид натрия	0,1600
	Этиловый спирт	9,8625
	Вода	13,1400
	Итого:	26,0099

Рассчитаем массовую долю каждого компонента отдельно, приняв сумму всех компонентов за 100%:

$$\omega_{4\text{-хлорацетофенон}} = \frac{1,5459 \times 100}{26,0099} = 5,94\%$$

$$\omega_{\text{ФПА}} = \frac{1,3015 \times 100}{26,0099} = 5,00\%$$

$$\omega_{\text{NaOH}} = \frac{0,16 \times 100}{26,0099} = 0,62\%$$

$$\omega_{\text{Этанол}} = \frac{9,8625 \times 100}{26,0099} = 37,92\%$$

$$\omega_{\text{Вода}} = \frac{13,1400 \times 100}{26,0099} = 50,52\%$$

Выход кетона по окончании реакции составил 2,3738 г, что составляет 89% от теоретически рассчитанного значения. Потеря целевого продукта происходит из-за образования побочных смолообразных продуктов.

Рассчитаем массу потери, как разность между теоретическим и практическим выходом:

$$m_{\text{потери}} = 2,6672 - 2,3738 = 0,2934 \text{ г}$$

Реакция протекает с выделением воды. Вычислим количество воды, образующейся в результате реакции:

$$m_{\text{Вода}} = \frac{2,3738 \times 18.02}{266.72} = 0,1604$$

Рассчитанное количество воды так же отличается от теоретических значений, опять же, по причине образования побочных продуктов. Вычислим разность масс теоретического и практического выхода для расчета массы побочных продуктов:

$$m_{\text{Потери}} = \frac{2,6672 \times 18.02}{266.72} - 0,1604 = 0,0198$$

Суммарная масса потери составляет:

$$m_{\text{потери}} = 0,2934 + 0,0198 = 0,3132$$

Произведем расчеты для блока расхода материального баланса стадии синтеза исходного кетона:

$$\omega_{\text{Кетон}} = \frac{2,3738 \times 100}{26,0099} = 9,13\%$$

$$\omega_{\text{Побочные продукты}} = \frac{0,3132 \times 100}{26,0099} = 1,2\%$$

$$\omega_{\text{NaOH}} = \frac{0,16 \times 100}{26,0099} = 0,62\%$$

$$\omega_{\text{Этанол}} = \frac{9,8625 \times 100}{26,0099} = 37,92\%$$

$$\omega_{\text{Вода}} = \frac{(13,1400 + 0,1604) \times 100}{26,0099} = 51,13\%$$

Таблица - 17. Материальный баланс процесса получения 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она

Приход	Расход
--------	--------

Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
4-хлорацетофенон	1,5459	5,94	Кетон	2,3738	9,13
Фенилпропаргиловый альдегид	1,3015	5,00	Побочные продукты	0,3132	1,2
Гидроксид натрия	0,1600	0,62	Гидроксид натрия	0,16	0,62
Этиловый спирт	9,8625	37,92	Этиловый спирт	9,8625	37,92
Вода	13,1400	50,52	Вода	13,3004	51,13
Итого:	26,0099	100	Итого:	17217,2	92,04

Полученный кетон поступает на очистку перекристаллизацией в водном этаноле. Произведем расчет материального баланса стадии перекристаллизации 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она. Исходные данные приведены в таблице.

Таблица – 18. Исходные данные для расчета материального баланса процесса перекристаллизации 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она.

Состав сырья, г	Кетон	2,3738
	Этанол	28,1
	Вода	12,0
	Итого:	42,4738

В результате процесса очистки часть кетона, вместе с примесями остается в растворе. При начальной загрузке в 2,3738 г, получается 2,1127 г чистого продукта. Произведем расчет потерь для статьи прихода:

$$m_{\text{потери}} = 2,3738 + 2,1127 = 0,2611 \text{ г}$$

Рассчитаем массовые доли каждого компонента для статьи расхода:

$$\omega_{\text{Кетон}} = \frac{2,1127 \times 100}{42,4738} = 4,97\%$$

$$\omega_{\text{Потери}} = \frac{0,2611 \times 100}{42,4738} = 0,62\%$$

$$\omega_{\text{Этанол}} = \frac{28,1 \times 100}{42,4738} = 66,16\%$$

$$\omega_{\text{Вода}} = \frac{12,0 \times 100}{42,4738} = 28,25\%$$

Произведем аналогичные расчеты доли исходного кетона для статьи прихода:

$$\omega_{\text{Кетон}} = \frac{2,3738 \times 100}{42,4738} = 5,59\%$$

Рассчитанные данные сведем в таблицу:

Таблица - 19 . Материальный баланс перекристаллизации 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Кетон	2,3738	5,59	Кетон	2,1127	4,97
Этиловый спирт	28,1	66,16	Потери	0,2611	0,62
Вода	12,0	28,25	Этиловый спирт	28,1	66,16
			Вода	12,0	28,25
Итого:	42,4738	100	Итого:	42,4738	100

Пользуясь полученными данными сделаем перерасчет на 731,4 г. 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она для статьи прихода:

$$m_{\text{расхода}} = \frac{731,4 \times 100}{4,97} = 14716,3 \text{ г}$$

$$m_{\text{Кетон}} = \frac{14716,3 \times 5,59}{100} = 822,6 \text{ г}$$

$$m_{\text{Этанол}} = \frac{14716,3 \times 66,16}{100} = 9736,3\text{г}$$

$$m_{\text{Вода}} = \frac{14716,3 \times 28,25}{100} = 4157,4\text{г}$$

Так же, сделаем перерасчет статьи расхода для перекристаллизованного кетона и потери продукта при очистке:

$$m_{\text{Кетон}} = \frac{14716,3 \times 4,96}{100} = 731,4\text{г}$$

$$m_{\text{Потери}} = \frac{14716,3 \times 0,62}{100} = 91,2\text{г}$$

Таблица - 20. Материальный баланс процесса перекристаллизации 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Кетон	822,6	5,59	Кетон	731,4	4,97
Этиловый спирт	9736,3	66,16	Потери	91,2	0,62
Вода	4157,4	28,25	Этиловый спирт	9736,3	66,16
			Вода	4157,4	28,25
Итого:	42,4738	100	Итого:	42,4738	100

Произведем перерасчет стадии получения 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она, используя полученные данные. Рассчитаем массу расхода для процесса получения кетона

$$m_{\text{расхода}} = \frac{822,6 \times 100}{9,13} = 9009,9\text{г}$$

Используя рассчитанные ранее массовые доли компонентов, пересчитаем массы на 9009,9 г расхода:

$$m_{4\text{-хлорацетофенон}} = \frac{9009,9 \times 5,94}{100} = 535,2 \text{ г}$$

$$m_{\text{ФПА}} = \frac{9009,9 \times 5,00}{100} = 450,5 \text{ г}$$

$$m_{\text{NaOH}} = \frac{9009,9 \times 0,62}{100} = 55,9 \text{ г}$$

$$m_{\text{вода}} = \frac{9009,9 \times 50,52}{100} = 4551,8 \text{ г}$$

$$m_{\text{Этанол}} = \frac{9009,9 \times 37,92}{100} = 3416,5 \text{ г}$$

Аналогично рассчитаем массу компонентов статьи расхода:

$$m_{\text{Кетон}} = \frac{9009,9 \times 9,13}{100} = 822,6 \text{ г}$$

$$m_{\text{побочные продукты}} = \frac{9009,9 \times 1,2}{100} = 108,1 \text{ г}$$

$$m_{\text{Вода}} = \frac{14715,6 \times 51,13}{100} = 4606,8 \text{ г}$$

Полученные результаты сведены в таблице 21:

Таблица – 21. Материальный баланс получения 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
4-хлорацетофенон	535,2	5,94	Кетон	822,6	9,13
Фенилпропаргиловый альдегид	450,5	5,00	Побочные продукты	108,1	1,2
Гидроксид натрия	55,9	0,62	Гидроксид натрия	55,9	0,62
Этиловый спирт	3416,5	37,92	Этиловый спирт	3416,5	37,92
Вода	4551,8	50,52	Вода	4606,8	51,13
Итого:	9009,9	100	Итого:	9009,9	100

Нами был произведен расчет материального баланса всего о производства 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола из 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она и 2-меркаптобензотиазола, включающий в себя 2 процесса синтеза и 2 процесса очистки полученных соединений. Все полученные результаты объединили в таблицу 22.

Таблица 22 – Материальный баланс малотоннажного производства 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола

Процесс получения -(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она					
<i>Приход</i>			<i>Расход</i>		
<i>Вещество</i>	<i>m, г</i>	<i>ω, %</i>	<i>Вещество</i>	<i>m, г</i>	<i>ω, %</i>
4-хлорацетофенон	535,2	5,94	Кетон	822,6	9,13
Фенилпропаргиловый альдегид	450,5	5,00	Побочные продукты	108,1	1,2
Гидроксид натрия	55,9	0,62	Гидроксид натрия	55,9	0,62
Этиловый спирт	3416,5	37,92	Этиловый спирт	3416,5	37,92
Вода	4551,8	50,52	Вода	4606,8	51,13
Итого:	9009,9	100	Итого:	9009,9	100
Процесс перекристаллизации 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она					
<i>Приход</i>			<i>Расход</i>		
<i>Вещество</i>	<i>m, г</i>	<i>ω, %</i>	<i>Вещество</i>	<i>m, г</i>	<i>ω, %</i>
Кетон	822,6	5,59	Кетон	731,4	4,97
Этиловый спирт	9736,3	66,16	Потери	91,2	0,62
Вода	4157,4	28,25	Этиловый спирт	9736,3	66,16
			Вода	4157,4	28,25

Итого:	42,4738	100	Итого:	Итого:	42,4738
Процесс получения 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола					
<i>Приход</i>			<i>Расход</i>		
<i>Вещество</i>	<i>т, г</i>	<i>ω, %</i>	<i>Вещество</i>	<i>т, г</i>	<i>ω, %</i>
Кетон	731,4	3,91	Фуран	1088,7	5,82
2-меркаптобензотиазол	460,2	2,46	Побочные продукты	102,9	0,55
Триэтиламин	297,4	1,59	Триэтиламин	297,4	1,59
Ацетонитрил	17217,2	92,04	Ацетонитрил	17217,2	92,04
Итого:	18706,2	100	Итого:	18706,2	100
Процесс перекристаллизации 2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил](фенил)метил}сульфанил)-1,3-бензотиазола					
<i>Приход</i>			<i>Расход</i>		
<i>Вещество</i>	<i>т, г</i>	<i>ω, %</i>	<i>Вещество</i>	<i>т, г</i>	<i>ω, %</i>
Фуран	1088,7	2,70	Фуран	1000,0	2,48
Этанол	28294,4	70,17	Потери	88,7	0,22
Вода	10939,5	27,13	Этанол	28294,4	70,17
			Вода	10939,5	27,13
Итого:	40322,6	100	Итого:	40322,6	100

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на Фурье-спектрометре ФСМ-1201 в таблетках KBr, использовали кюветы из KBr и CaF₂ с толщиной поглощающего слоя 0.2 мм. Спектры записывали в диапазоне 4000–400 см⁻¹.

Для расшифровки спектров использовали литературу [36,37]. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимали на спектрометрах Bruker Avance (рабочая частота ЯМР ¹H 600.13 МГц и 150 МГц). Растворитель ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ТМС.

Рентгеноструктурный анализ 2-{[Фенил(5-фенилфуран-2-ил)метил]сульфанил}-1,3-бензотиазола (85a)

Монокристалл C₂₄H₁₇NOS₂ (M = 399.50) был получен из смеси диоксан–метанол–вода. Бесцветные кристаллы в форме пластинок триклинные, пространственная группа P-1. Экспериментальный набор отражений получен на дифрактометре Bruker APEX-II CCD при 120 K (λCu-K_α-излучение, 2θ_{max} = 135°) с монокристалла размером 0.32 x 0.18 x 0.01 мм. Поглощение учитывалось с помощью программы SADABS [40].

Структура решена методом варьирования заряда (Charge Flipping), все неводородные атомы локализованы в разностных синтезах электронной плотности и уточнены по F²_{hkl} в анизотропном приближении; все атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены изотропно в модели «наездника» с U_{iso}(H) = 1.2 U_{eq}(C), где U(C) – эквивалентный температурный фактор атома, с которым связан соответствующий атом H.

При кристаллизации соединение образует "слипшиеся" пластинки, в результате наилучший из доступных кристаллов оказался двойником, который удалось разделить с помощью программы PLATON [47] с использованием команд BASF и HKLF 5; к сожалению, полностью разрешить проблемы, связанные с двойникованием, не удалось и факторы

достоверности остались высокими. Все расчеты проведены с помощью комплексов программ SHELXTL [48,49].

Протекание реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil, элюент – этилацетат-циклогексан 1 : 5.

Исследования токсичности по отношению к дафниям

Для исследования токсичности по отношению к дафниям применяли стандартную методику Н.С. Строганова [43].

Среду для экспериментов готовили на основе отстоянной не менее трех суток водопроводной воде, в которую добавляли до необходимых концентраций исследуемое вещество и корм – 1% суспензию пекарских дрожжей.

В сосуд объемом 0,75л сажали по 10 рачков в возрасте до 24 часов из одного поколения. Использовали дафний из имеющейся на кафедре зоологии лабораторной культуры, содержащейся по общепринятой методике [44].

В качестве контроля использовали отстоянную водопроводную воду.

Эксперименты проводились в термостате со стеклянной дверкой при температуре 21-22⁰С и естественном освещении. Дафний кормили суспензией пекарских дрожжей через 1 сутки. Через каждые 4 дня проводили замену среды на вновь приготовленную среду.

В ходе эксперимента учитывали следующие показатели: количество погибших и оставшихся в живых, время появления яиц в выводковых камерах, время выхода молоди из выводковых камер и ее количество. Все эксперименты проводились в трех повторностях. Летальную токсичность оценивали, рассчитывая полулетальную концентрацию за 72 часа по критерию Штабского.

Достоверность различий по размножению оценивали по критерию Вилкоксона – Манна – Уитни [45].

Острая токсичность соединений **85** изучалась на лабораторной культуре *Daphnia magna*, используемой при количественной оценке токсического действия многих органических соединений. Определялись значения полулетальной концентрации (LC50), минимальные концентрации, вызывающие полную гибель дафний, а также концентрации, при которых угнетается и полностью прекращается размножение .

Сначала готовился маточный раствор каждого вещества в диметилсульфоксиде (ДМСО) концентрацией 0,1 мг/л. затем этот раствор добавляли в сосуды с водой в количестве необходимом для получения изучаемых концентраций.

Сначала проводили краткосрочный калибровочный эксперимент для определения летальных концентраций. Затем проводили хронический эксперимент с концентрациями от 20 мг/л до 0,005 мг/л.

Был проведен отдельный эксперимент для определения токсичности растворителя ДМСО в том же диапазоне концентраций.

Триэтиламин сушили над твердым КОН в течение 24 часов и далее перегоняли т. кип. 89–90°C.

Абсолютирование метилового спирта.

В колбу с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, добавляли 50 мл перегнанного спирта, 10 г стружки металлического магния и 0,6 г I₂. Оставили на время при комнатной температуре. За этот промежуток, в колбе начинается бурная реакция. Колбу охлаждают до того момента, пока не растворится весь металлический магний. Далее, полученную реакционную массу переносят в другую колбу, приливают остаток спирта, добавляют в нее пористые пластинки для

равномерного кипения и перегоняют. Отгон собирают в закрытую колбу с хлоркальциевой трубкой.

(Е)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны. Синтезированы из соответствующих арилацетиленов и замещенных ацетофенонов по методике, приведенной в работе [34].

Методика синтеза транс-1-фенилнон-2-ен-4-ин-1-она

2-гептираль медленно прибавляли к смеси фениларбонилметилентрифосфорана в эквимолярном количестве. Смесь перемешивали в течении 5 часов, после чего упаривали. Полученный концентрат растворяли в гексане, отделяли осадок трифенилфосфиноксида, и отгоняли растворитель. Полученный кетон очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент гексан- этилацетат 25-1).

IR (neat) 2959, 2934, 2872, 2210, 1660, 1591, 1448, 1290 cm^{-1} ; ^1H NMR (90 MHz, d, ppm) 0.93 (t, $J_{\text{H}}/6.6$ Hz, 3H, CH_3 –), 1.24–1.57 (m, 4H, $-\text{CH}_2$ –), 2.42 (dt, $J_{\text{H}}/42.3$, 6.8 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$) 6.68 (dt, $J_{\text{H}}/15.6$, 2.3 Hz, 1H, uCCHev), 7.29 (d, $J_{\text{H}}/15.6$ Hz, 1H, vCHCO-), 7.44–7.58 (m, 3H, Ph), 7.89–8.00 (m, 2H, Ph).

Меркаптобензимидазол.

В колбу добавили 15.8 г (0,09 моль) диэтилдитиокарбомата натрия и 10 г (0,09 моль) о-фенилендиамина в 50 мл. Смесь кипятили 3 часа. Использовали HCl для того, чтобы pH среда была нейтральной. Полученный осадок отфильтровывали и промывали дистиллированной водой, далее сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из водного метанола.

2-Меркаптобензтиазол.

Технический 2-меркаптобензотиазол, очищали перекристаллизацией из водного раствора этилового спирта.

Общая методика получения калиевых солей 2-меркаптобензазолов.

В колбу со свежеприготовленным раствором метилата калия, полученным из абсолютированного метанола и металлического калия, добавили эквивалентное количество 2-меркаптобензазола. Полученный раствор нагревали на водяной бане, далее отгоняли растворитель в вакууме.

Получение замещенных фуранов из меркаптобензазолов. Общая методика.

В колбу вносили исходный ениновый кетон и меркаптобензазол в эквивалентном количестве. Исходные соединения растворяли в ацетонитриле, и добавляли катализатор. За ходом реакции следили по ТСХ. Выпавший отфильтрованный осадок отмывали 70% метанолом. Полученные продукты перекристаллизовывали из смеси этилового спирта с водой.

Получение замещённых фуранов из солей 2-меркаптобензазолов и кетонов.

1 ммоль кетона растворили в 5 мл абсолютированного CH_3OH , далее добавили 1 ммоль калиевой соли 2-меркаптобензазола, предварительно растворенного в 2 мл абсолютированного CH_3OH . За ходом реакции следили по ТСХ. полученный осадок отфильтровывали и промывали 70% CH_3OH , и сушили на воздухе.

Определение антиоксидантной активности

Готовили рабочие растворы производных фурана с концентрацией $C=0.005$ моль/л. В качестве стандарта использовали аскорбиновую кислоту аналогичной концентрации. Для измерений в ячейку планшета отбирали 100

мкл EtOH и 100 мкл испытуемого раствора. Последовательным разбавлением рабочих растворов в EtOH в 2 раза готовили 12 растворов с концентрацией от 0.005 до $1.22 \cdot 10^{-6}$ М. Затем добавили 100 мкл раствора радикала DPPH/EtOH (0.00076 ммоль/л) в каждую ячейку планшета, выдержали 30 минут и 60 минут. Затем замерыли оптическую плотность с $\lambda=560$ нм [51].

ВЫВОДЫ

1. Найдена неописанная ранее в литературе циклизация 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов в производные фурана под действием 2-меркаптобензотиазола и 2-меркаптобензимидазола.

2. Методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, а также методом рентгеноструктурного анализа для одного из продуктов, была установлена структура полученных нами соединений. Подтверждено, полученные нами продукты являются 2,5-дизамещенными фуранами.

3. Исследовано токсическое воздействие полученных продуктов на рачков дафний.

4. Выяснено, что 2,5-дизамещенные фураны, полученные на основе енинонов с 2-меркаптобензимидазолом обладают антиоксидантной активностью.

5. Разработана принципиальная технологическая схема промышленного производства производных фурана

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. Лукевиц; Л. Демичева, ХГС. 1993, 291-321.
2. Лукевиц Э.; Кастро И.; Попелис Ю.Ю.; Дипан И.В.; Рожкова Н.Г.; Андреева Е.И.; Кукаленко С.С. , Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.. 1983, 6, 739-744.
3. Trushule M.; Lukevics E., Tag.-Ber. Acad. Landwirtsch. – Wiss. DDR, Berlin. 1990, 439.
4. Krutosikova A.; Korenova A.; Kovac J.; Konecny V., Chem. Papers. 1986, 40, 659.
5. Parker R. A.; Sunkaru S. P. Eur. Pat. 374886; Chem. Abstr. 1990, 113, 191139.
6. Ftorafur. Proceedings of the international Symposium // Riga: Zinaine. 1985.
7. Абовян Л. С.; Шкулев В. А.; Степанян Н. О.; Агаронян А. С.; Миджоян О. Л., Хим.-фарм. Журн. 1983, 6, 658.
8. Джоуль Дж.; Миллс К., Химия гетероциклических соединений. М.: Мир, 2004. 728 с.
9. S. Handya; K. Lavender , Tetrahedron Letters. 2013. Vol. 54. P. 4377–4379
10. Долгов Б.Н. Катализ в органической химии, Госхимиздат:Л., 1959, 810 с
11. Du X.; Song F.; Lu Y.; Chen H.; Liu Y. A, Tetrahedron. 2009, 65, 1839-1845.
12. Du X.; Chen H.; Liu Y., Chemistry -- A European Journal. 2008, 14, 9495-9498.
13. Liu Y.; Song F.; Song Z.; Liu M.; Yan B., Organic Letters. 2005, 24, 5409-5412.

14. McDonald F. E.; Schultz C. C., *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 9363-9364.
15. Xiangwei Du; Haoyi Chen; Yifeng Chen; Jingjin Chen; Yuanhong Liu; *Synlett*. 2011, 7, 1010–1014.
16. Kuroda H.; Hanaki E.; Izawa H.; Kano M.; Itahashi H., *Tetrahedron*. 2004, 60, 1913-1920.
17. Zhang Y.; Herndon J. W., *Organic Letters*. 2003, 5, 2043-2045.
18. Herndon, W. H.; Wang, H., *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4564–4565.
19. Miki, K; Nishino, F.; Ohe, K.; Uemura, S., *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5260–5261.
20. Miki, K.; Yokoi, T.; Nishino, F.; Kato, Y.; Washitake, Y.; Ohe, K.; Uemura, S., *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1557–1564.
21. 4. González, J.; López, L. A.; Vicente, R., *Chem. Commun.* 2014, 50, 8536–8538.
22. 5. Nakatani, K.; Tanabe, K.; Saito, I., *Tetrahedron Let.* 1997, 38, 1207–1210.
23. 6. Nakatani, K.; Adachi, K.; Tanabe, K.; Saito, I., *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 8221–8228.
24. 7. Casey, C. P.; Strotman, N. A., *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2576–2581.
25. 8. Kuroda, H.; Hanaki, E.; Kawakami, M., *Tetrahedron Let.* 1999, 40, 3753–3756.
26. 10. Reddy, C. R.; Reddy, M. D., *J. Org. Chem.* 2014, 79, 106–116.
27. Jun Ma, Huanfeng Jiang, and Shifa Zhu, *Org. Lett.*, 2014, 16 (17), pp 4472–4475
28. María J. González, Luis A. López*, and Rubén Vicente, *Org. Lett.*, 2014, 16 (21), pp 5780–5783
29. Fangdong Hu^{†‡}, Ying Xia[‡], Chen Ma^{*†}, Yan Zhang[‡], and Jianbo Wang, *Org. Lett.*, 2014, 16 (16), pp 4082–4085
30. Ying Xia, Li Chen, Peiyuan Qu, Guojing Ji, Sheng Feng, Qing Xiao, Yan Zhang, and Jianbo Wang, *J. Org. Chem.*, 2016, 81 (21), pp 10484–10490

31. Hejiang Luo, Kai Chen, Huanfeng Jiang, and Shifa Zhu, *Org. Lett.*, 2016, 18 (20), pp 5208–5211;
32. Утехина Н. В. Свойства, реакционная способность и биологическая активность ацетиленовых и винилацетиленовых кетонов: Дис. кан. хим. наук. Тольятти, 1987. 135 с.
33. Зиганшина М. Э. Нуклеофильное тиолирование α,β -непредельных кетонов. Инверсия реакционной способности реагента. Дис. кан. хим. наук. Тольятти, 1989.– 137 с.
34. А. А. Голованов; Д. М. Гусев; А. В. Вологжанина; В. В. Бекин; В. С. Писарева, *Журнал органической химии*. 2014, 50, 21-27
35. Бондарев Г. Н.; Петров А. А., *Ж. орг. хим.* 1968, 4, 27.
36. Сухова Л. Н.; Остроумов И. Г.; Маретина И. А., *ЖОрХ*. 1994, 30, 51-54.
37. Rosiak A.; Christoffers J., *Tetrahedron Letters*. 2006, 47, 5095.
38. Rosiak A.; Muller R. M.; Christoffers J. *Monatshefte fur Chemie*. 2007.
39. Голованов А.А., Лапытова Д.Р., Бекин В.В., Писарева В.С., Вологжанина А.В., Докичев В.А. *ЖОрХ*. 2013, Т. 49, № 9, 1282.
40. Н. А. Барба; Я. Е. Гуцу; А. С.Паскаль, СССР 1527237; МГУ 1989, 972 с.
41. Э. Преч; Ф. Бюльманн; К. Аффольтер, *Определение строения органических соединений*; М. : Мир : Бинум. Лаборатория Знаний, 2006, 439.
42. Тарасевич Б. Н., *ИК спектры основных классов органических соединений*; М.: МГУ, 2012, 54 с.
43. *Справочник химика*; ред. Б.П.Никольский; М-Л.:Химия, 1982, т.1, стр. 352-353
44. Строганов Н.С. Методика определения токсичности водной среды // *Методики биологических исследований по водной токсикологии*. М.: Наука, 1971. С. 14 – 60.

45. Строганов Н.С., Колосова Л.В. Ведение лабораторной культуры и определение плодовитости дафний в ряду поколений // Методики биологических исследований по водной токсикологии. М.: Наука, 1971. С. 210 – 216.
46. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов Л. : Медицина, 1978. – 294с.
47. Sheldrick G.M. (1998). SADABS v.2.01, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.
48. A.L.Spek, Acta Cryst. 2009, D65, 148-155.
49. Sheldrick G.M., Acta Cryst.(2008), A64, 112-122.
50. Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J; Howard, J.A.K; Puschmann, H., 2009, J. Appl. Cryst. 42, 339-341
51. Chemopreventive and antioxidant activity of 6-substituted imidazo[2,1-b] thiazoles / Andreani A.[и др.] // European journal of medicinal chemistry. – 2013. – С. 412-421.