

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ 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)  
04.03.01 Химия  
(код и наименование направления подготовки, специальности)  
Органическая и биорганическая химия  
(направленность (профиль)/ специализация)

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

на тему: Изучение реакций сопряжённых енинонов с 2-меркаптоимидазолами

Студент

П.Н. Ховятская

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

Руководитель

А.А. Голованов

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

Консультанты

О.А. Головач

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

**Допустить к защите**

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

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

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Тольятти 2019

## АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа изложена на 54 страницах, содержит 3 рисунка, 8 таблиц и 28 схем. Список литературы включает в себя 61 источник, в том числе 43 иностранных.

Целью выпускной квалификационной работы является изучение региоселективности реакций сопряжённых енинонов с 2-меркаптоимидазолами. Предметом исследования в данной работе являются 1,5-дизамещённые пент-2-ен-4-ин-1-оны с различными заместителями, в условиях реакции тиолирования 2-меркаптобензазолами, с получением продуктов их циклизации – 2,5-дизамещённых фуранов.

Был проведен и оптимизирован синтез 2,5-дизамещённых фуранов, выходы целевых продуктов варьировались в пределах от 12 до 77%. Структура данных соединений подтверждалась физико-химическими методами анализа: ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Некоторые из синтезированных фурановых сульфидов обладают противоопухолевой активностью.

## ABSTRACT

The title of the graduation work is

“The study of reactions of conjugated eninones with 2-mercaptoimidazoles”. This work is aimed at obtaining 2,5-disubstituted furans under the reaction conditions of the tylation of 1,5-disubstituted pent-2-en-4-in-1-ones with various substitutes with 4,5-disubstituted-2-mercaptoimidazoles.

The aim of the work is to give some information about the regioselectivity of the interaction of acyl derivatives of vinyl acetylene with 2-mercaptoimidazole.

The graduation work consists of an introduction, 3 chapters, a conclusion, list of 61 references, including 43 foreign sources. The text of the work contains 3 figures, 8 tables and 28 schemes.

The first chapter is devoted to the study of the electronic structure of eninones, their reactions with nucleophiles: organo-sulfur and nitrogen-containing compounds. It also give details about the synthesis of furan derivatives from conjugate eninones and sulfur- and nitrogen-containing compounds using various catalysts.

The second part describes the results of the conducted experiments. The obtained compounds were identified by IR spectroscopy and NMR spectroscopy.

The third chapter presents getting productions of 2,5-disubstituted furans by the reaction between conjugated eninones and 2-mercaptoimidazoles.

The results of the study show that the yields of the furan derivatives obtained depend on the reaction conditions and substituents in the initial eninone. Thus, the highest yield is observed when carrying out the reaction in methanol with basic catalysis, triethylamine, and at room temperature. Donor substituents at the carbonyl group in 1,5-disubstituted pent-2-en-4-in-1-ones markedly reduce the product yield. Some of the synthesized furan sulfides have antitumor activity.

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	6
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	8
1.1 Сопряжённые винилацетиленовые кетоны.....	8
1.1.1 Электронное строение сопряжённых винилацетиленовых кетонов....	8
1.2 Нуклеофильное присоединение к сопряжённым енинонам.....	10
1.2.1 Нуклеофильное присоединение серосодержащих соединений к сопряжённым енинонам.....	11
1.2.2 Нуклеофильное присоединение азотсодержащих соединений к сопряжённым енинонам.....	16
1.3 Сопряжённые ениноны в синтезе фурановых производных.....	22
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	30
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	41
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	46
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	47

## Принятые сокращения

В настоящей работе применяются следующие термины с соответствующими определениями:

DBU	диазабициклоундецен
DCE	1,2-дихлорэтен
DMAP	4-диметиламинопиридин
EWG	электрофильные ароматические направляющие группы
Fu	фурановый цикл
Im	имидазольный цикл
Ns	<i>n</i> -нитробензолсульфонил
Piv	пивалильная группа
THF	тетрагидрофуран
ТНТ	тетрагидротиофен
Xantphos	9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен
ДМФА	диметилформаид
ИК	инфракрасный
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

## Введение

Разработка эффективных синтетических подходов к получению новых биологически активных веществ и труднодоступных гетероциклических структур является актуальной задачей органического синтеза. Одним из подходов к решению данной задачи выступает взаимодействие карбо- и гетероциклических систем с полисопряжёнными субстратами. Такие субстраты характеризуются наличием в них реакционных центров разнородных по своей химической природе, что обеспечивает возможность высокоэффективного синтеза на их основе. Часто используемыми подобными субстратами являются сопряжённые ениноны, включающие в себя свойства полиненасыщенных соединений и кетонов.

Ениновый фрагмент встречается в природе, например, в грибах, растениях и морских организмах. На основе сопряжённых ениновых кетонов созданы природные соединения и их аналоги, также селективно получают карбоциклические циклы, азот-, кислород- и серосодержащие структуры. Таким образом, сопряжённые ениноны обладают огромным синтетическим потенциалом. Кроме применения их в качестве реагентов, данные соединения перспективны в качестве материалов для нелинейной оптики.

За последние десять лет количество работ, посвящённых превращениям енинонов возросло, однако к настоящему моменту исследования реакций нуклеофильного присоединения 2-меркаптоимидазолов к сопряжённым ениновым кетонам освещены мало.

Имидазол-2-тионы относятся к амбидентным нуклеофильным соединениям, которые легко вступают в реакцию с электрофильными агентами. В амбидентном анионе, соединённом с тиамидной группой, отрицательный заряд распределяется неравномерно между атомами азота. Возникают вопросы: какой из нуклеофильных центров 2-меркаптоимидазола будет взаимодействовать с ениновым кетоном, какой из трёх реакционных центров в кетоне будет активен.

В связи с этим, целью данной работы является изучение региоселективности реакций сопряжённых енинонов с 2-меркаптоимидазолами.

Для достижения поставленной цели необходимо решить задачи:

- получить продукты реакций тиолирования енинонов с 2-меркаптоимидазолами;

- провести оптимизацию условий реакции;

- оценить влияние заместителей в исходных соединениях на направление тиолирования енинонов;

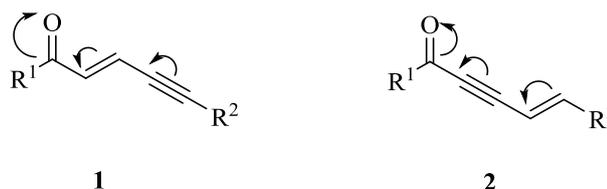
- подтвердить структуры синтезированных соединений путём ИК и ЯМР ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) спектроскопии;

- исследовать противоопухолевую активность полученных веществ.



В линейно-сопряжённых кетонах **1**, **2** неподелённая пара электронов атома кислорода кето-группы сопряжена с кратными связями ацетиленового и винилового фрагментов, а так же с заместителями в бензольных кольцах ( $R^1, R^2 = Ar$ ) [9]. Происходит смещение электронной плотности к кетогруппе по сопряжённой системе кратных связей (схема 2).

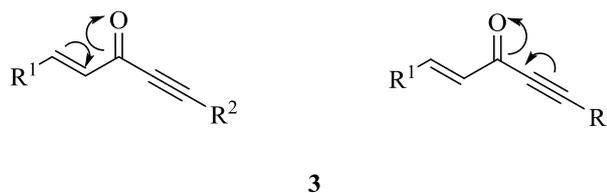
**Схема 2**



Разная реакционная способность ениновых кетонов **1** и **2** связана с различной проводимостью электронных эффектов ацетиленовой и виниленовой связей [10].

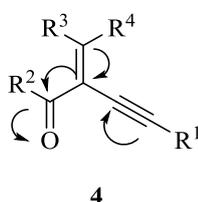
В кросс-сопряжённом кетоне **3** конкурируют кратные связи с кето-группой, находящейся между ними (схема 3), что отражается на физико-химических свойствах данного соединения.

**Схема 3**



Реакционная способность электронодефицитных кетонов **4** отличается от поведения енинонов **1– 3**.

**Схема 4**



Наибольшее смещение будет происходить от двойной С–С связи, так как она менее электроотрицательна, однако распределение электронной плотности будет преимущественно зависеть от заместителей.

Несмотря на наличие электроноакцепторной кетогруппы, которая снижает электронную плотность кратных связей, ениновые кетоны могут вступать в реакции с электрофилами, наибольшее внимание уделяется их превращениям в суперкислых средах [11] и реакциям с комплексами переходных металлов [12].

Реакционную способность соединений, содержащих тройную связь, увеличивают путём введения электроноакцепторных групп к углероду, соседствующему с ацетиленовой связью. Такими группами выступают карбоксамидная, карбонильная, сульфогруппа и другие. Включение выше описанных групп приводит, как следствие, к росту электрофильности.

Рассмотрение теории жёстких и мягких кислот и основания Пирсона даёт представление о том, с какими основаниями будет предпочтительнее реагировать ацетиленовая и этиленовая связи в сопряжённом ениноне. Так молекулы ацетилена и этилена являются мягкими кислотами [13]. Это означает, что ениновые кетоны будут охотно взаимодействовать с мягкими основаниями как по двойной, так и по тройной углерод-углеродным связям.

## 1.2 Нуклеофильное присоединение к сопряжённым ениномам

Нуклеофилы в молекулах винулацетиленовых кетонов могут атаковать такие электрофильные центры, как активированные β-углеродные атомы двойной и тройной связей, так и кетогруппу. Региоселективность присоединения к изомерным ениновым системам **1**, **2** и **3**, **4** зависит от нескольких факторов:

- 1) взаимного расположения кратных связей в сопряжённой пентаде,
- 2) природы атакующего нуклеофила,
- 3) условий проведения реакции.

### 1.2.1 Нуклеофильное присоединение серосодержащих соединений к сопряжённым енинонам

Нуклеофильное присоединение сераорганических соединений протекает с образованием связи C–S и является способом синтеза новых молекул и получения биологически активных соединений. Известны серопроизводные ненасыщенных кетонов, обладающие антибактериальной [14], противотуберкулёзной [15] противогрибковой [16, 17], противоопухолевой, антиоксидантной активностями.

Синтетический интерес к меркаптанам связан с тем, что они обширно распространены в природе. Многие меркаптаны носят растительное или животное происхождение. Например, пропантиол содержится в луке, в момент опасности скунс выделяет смесь тиоспиртов: трансбутиленмеркаптан-1, 2-метилпропилмеркаптан, *транс*-2-бутенилметилсульфид в соотношении 4: 3: 3 [18]. Применение меркаптанов разнородно и широко. Они используются для производства кормовой добавки – метионина [19], в синтезе агрохимических веществ, в качестве присадок к смазочным средствам и регуляторов полимеризации.

Стоит отметить токсичность меркаптанов, которая уменьшается с разветвлённостью и длиной углеводородного радикала. Третичные меркаптаны, например, *трет*-додецилмеркаптан, обладают самой низкой токсичностью [18]. Тиоловая группа характеризуется высокой реакционной способностью [20, 21].

Для присоединения тиола по нуклеофильному механизму необходимо присутствие катализатора основной природы. Это связано с малой полярностью связи S–H, что затрудняет её гетеролитический разрыв.

Рассмотрим известные реакции нуклеофильное присоединение сераорганических соединений к сопряжённым енинонам.

Кросс-сопряжённые ениноны **5** способны к двойному присоединению по обеим ненасыщенным углерод–углеродным связям по Михаэлю, что

используется для получения шестичленных серосодержащих гетероциклических систем. Примером может служить продукт 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-4-он **6**, содержащий различные заместители в положениях 2 и 6, полученный при взаимодействии енинона **5** с сульфидом или гидросульфидом натрия в смеси ТГФ– вода или с гидросульфидом натрия в 2-метоксиэтаноле (схема 5).

Выход дигидропиранонов варьируются в широких пределах и зависит от R<sup>1</sup> в исходном ениноне (таблица 1). В случае, когда в реакцию вступают кросс-сопряжённые ениноны **5** с замещённой винильной группой, выход 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-4-онов **6** повышается. Использование незамещённых исходных соединений приводит к невысокому выходу целевых продуктов, что связано с низкой устойчивостью продуктов. [22, 23].

#### Схема 5

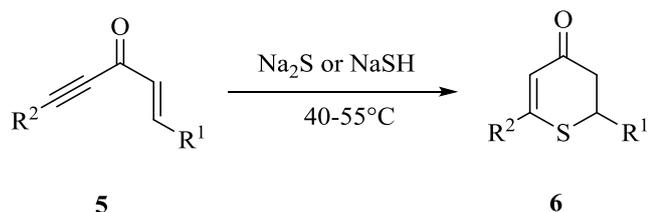


Таблица 1 – Выходы дигидропиранонов **6**.

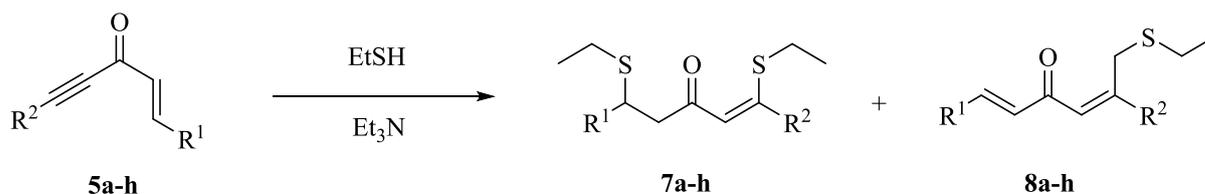
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Условия	Выход, %
Ph	Ph	Na <sub>2</sub> S · 9 H <sub>2</sub> O, THF, H <sub>2</sub> O	94
3-EtO-4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	NaSH · 1.2 H <sub>2</sub> O, MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	92
<i>t</i> -Bu	Ph	NaSH · 1.2 H <sub>2</sub> O, MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	85

Продолжение таблицы 1.

$R^1$	$R^2$	Условия	Выход, %
2,4-F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Ph	Na <sub>2</sub> S · 9 H <sub>2</sub> O, THF, H <sub>2</sub> O	65
2,4-F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Ph	NaSH · 1.2 H <sub>2</sub> O, MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	43
3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	NaSH · 1.2 H <sub>2</sub> O, MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	36
3- EtO-4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	NaSH · 1.2 H <sub>2</sub> O, MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	16
2,4-F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	Na <sub>2</sub> S · 9 H <sub>2</sub> O, THF, H <sub>2</sub> O	8

Кросс-сопряжённые енионы **5a–h**, вступая во взаимодействие с этантиолом, образуют смесь из двух продуктов, образовавшихся в результате присоединения к двойной **7a–h** и тройной **8a–h** связям (схема 6). Реакция реализуется в присутствии основных катализаторов – диметиланилина, триэтиламина, щелочей, а так же дибензоилпероксида [24]. В последнем случае осуществляется радикальное присоединение.

Схема 6

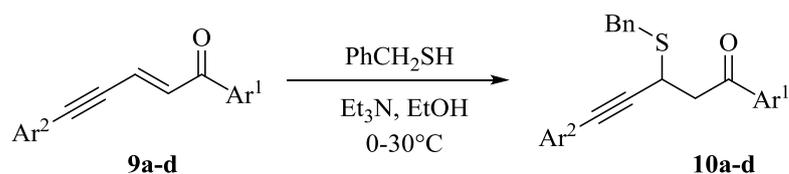


$R^2 = \text{Ph}$ ,  $R^1 = \text{Ph}$  (**a**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**), 2-фуран-2-ил (**f**);  
 $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$  (**g**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**).

При взаимодействии линейно сопряжённых енионов с меркаптанами, в присутствии основного катализатора, происходит образование аддуктов по двойной и тройной связям, без дальнейшей циклизации. В отсутствие катализаторов реакция тиолирования не осуществляется.

Первоначально нуклеофильное присоединение меркаптанов к (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам протекает в положение 2,3, образуя кинетически контролируемый продукт. Данный процесс является обратимым. Это объясняется высокой резонансной устойчивостью арилтиолят-аниона. Увеличение времени реакции приводит к тому, что арилтиолят-анионы необратимо присоединяются в положение 4,5 с образованием термодинамически контролируемых продуктов. Заместитель в реагенте определяет региоселективность. Так, при взаимодействии ениона **9a–d** бензилмеркаптаном в присутствии катализатора триэтиламина из-за отсутствия резонансной стабилизации иона  $\text{PhCH}_2\text{S}^-$  происходит образование лишь аддуктов по двойной связи, 1,5-диарил-3-бензилсульфанилпент-4-ин-1-онов **10a–d** (схема 7) [25, 26].

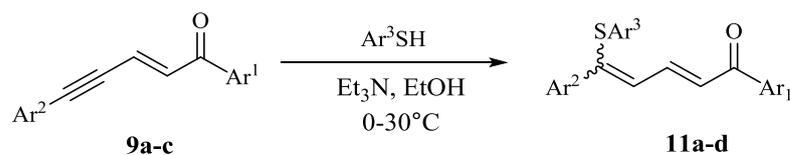
### Схема 7



$\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$  (a), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d).

Заместители  $\text{Ar}^1$  и  $\text{Ar}^2$  не оказывают влияние на направление присоединения меркаптана.

Использование замещённых бензолтиолов ( $\text{R} = \text{Ar}^3$ ) в аналогичных условиях приводит к образованию аддуктов по тройной связи, диеновых кетосульфидов **11a–f** (схема 8) [26].



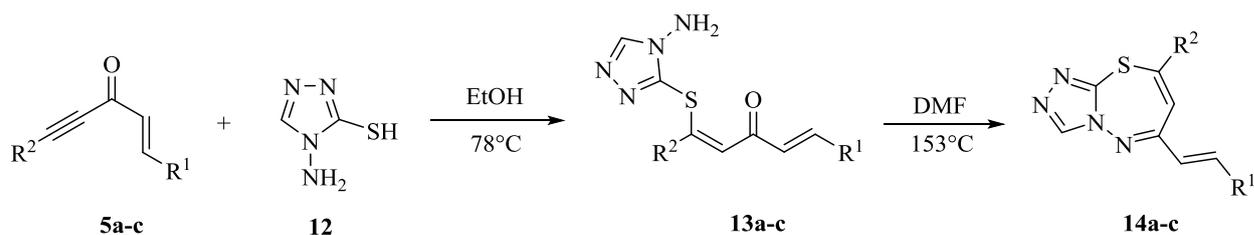
$\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$  (**a**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**);  $\text{R}^3 =$  4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**, **b**), Ph (**c**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**).

**Таблица 2 – Выходы сульфидов 10a–g, 11a–g.**

Продукт	Выход, %
<b>10a</b>	57
<b>10b</b>	75
<b>10c</b>	89
<b>10d</b>	90
<b>11a</b>	63
<b>11b</b>	82
<b>11c</b>	82
<b>11d</b>	66

Кросс-сопряжённые енионы способны к циклоконденсации с *N,S*-динуклеофилами, присоединяющимися по ацетиленовому фрагменту в енионе. Результатом взаимодействия являются серосодержащие гетероциклы с ненасыщенными заместителями. На первой стадии реализуется присоединение к енионам **5a–c** 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **12** при кипячении в спирте, образуются аддукты **13a–c**. Циклизация полученных аддуктов протекает при нагревании в ДМФА с образованием 1,2,4-триазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тиадиазепинов **14** (схема 9) [27].

## Схема 9



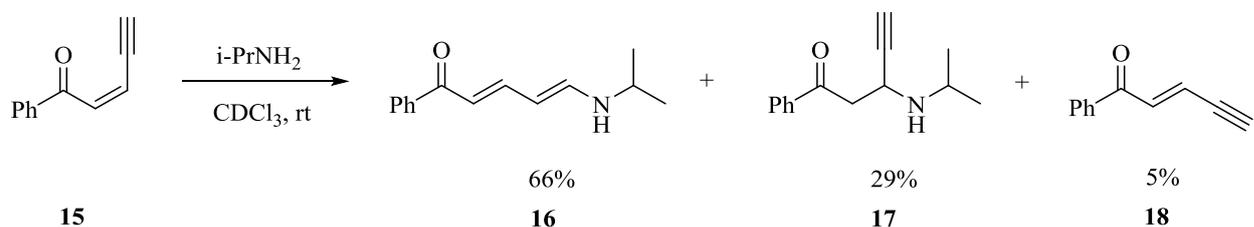
14: R<sup>2</sup>= Ph, R<sup>1</sup>= Ph (**a**, выход 50%), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 44%), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 39%)

### 1.2.2 Нуклеофильное присоединение азотсодержащих соединений к сопряжённым енинонам

Как и в случае с меркаптанами, присоединение первичного амина к енинону может реализоваться либо по тройной, либо по двойной связям, что зависит от условий проведения реакции.

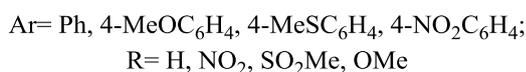
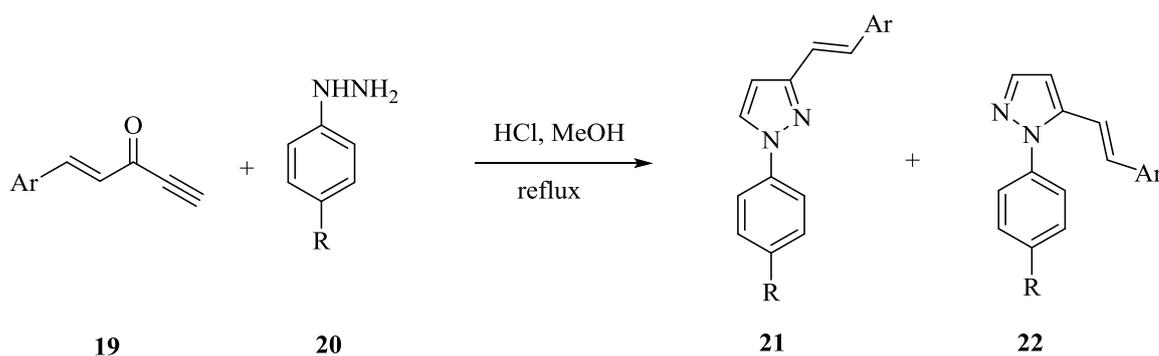
Это иллюстрируется взаимодействием 1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она **15** с первичным амином, например, 2-аминопропаном. Присоединение протекает по обеим углерод-углеродным кратным связям. Продуктами реакции являются: диеновый аминокетон **16**, ацетиленовый аддукт **17**, в качестве побочного продукта обнаруживается изомер исходного енинона **18** (схема 10) [28].

## Схема 10



Ениноны как 1,3- диэлектрофилы находят своё применение в реакциях с гидразинами и амидинами для получения гетероциклических систем. В работе [29] показано, что в результате взаимодействия моноарилзамещённых енинонов **19** с арилгидразинами **20** образуются стирилпиразолы **21** и **22** с хорошими выходами (схема 11).

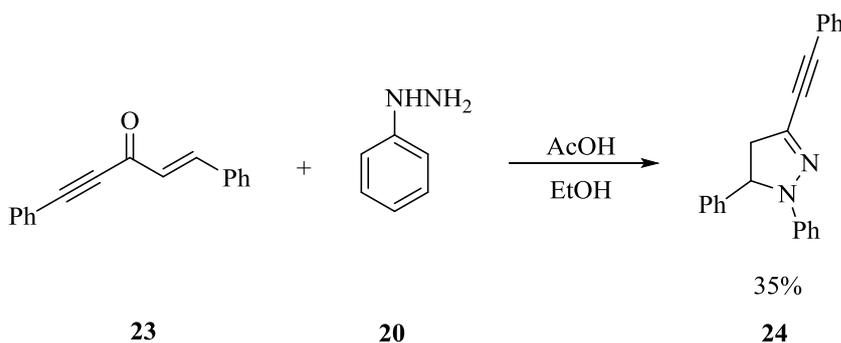
## Схема 11



Было установлено, что реакция подчиняется кинетическому и термодинамическому контролю. Могут быть получены 1,5-дизамещённые пиразолы **22** (выход 66-87%) или же смесь продуктов **21** и **22** (общий выход до 85%).

Введение в аналогичную реакцию 1,5-дизамещённого енинона **23** приводит к образованию 3-алкинил-2-пиразолина **24** (схема 12) [30].

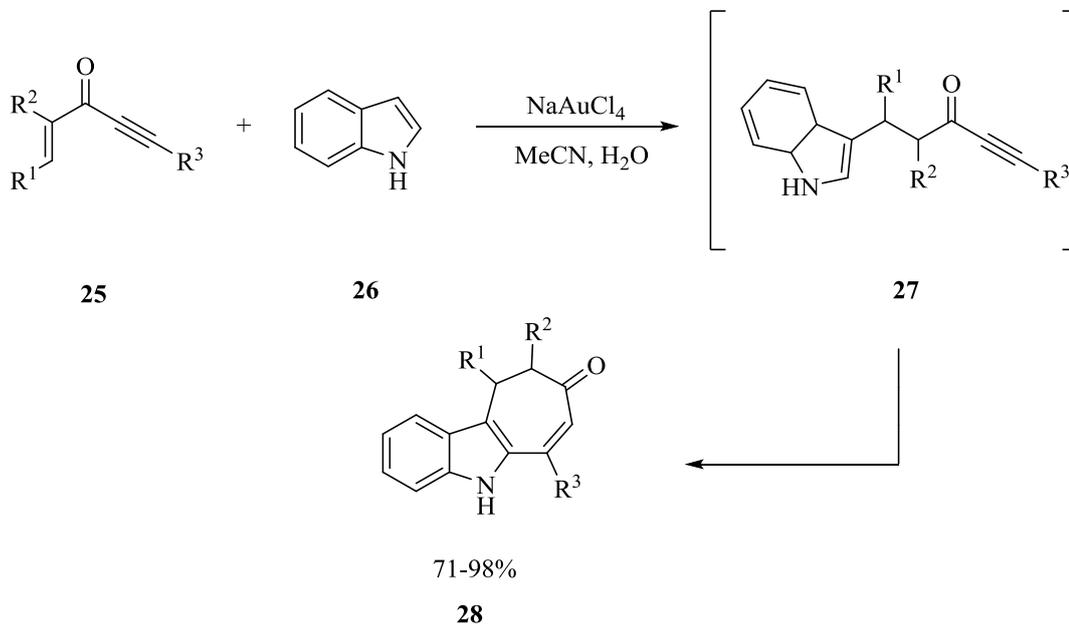
## Схема 12



Кросс-сопряжённые ениноны структуры **25**, выступая в качестве 1,5-дизэлектрофилов, реагируют с индолами **26** при катализе тетрахлоуратом (III) натрия (NaAuCl<sub>4</sub>). Взаимодействие реализуется по двойной связи. Первоначально образуются аддукты **27**, подвергающиеся внутримолекулярной циклизации в ходе каскадного процесса. Продуктами

являются конденсированные трициклические соединения – 9,10-дигидроциклогепта[*b*]индол-8(5*H*)-оны **28** (схема 13) [31].

Схема 13



$\text{R}^1 = \text{Me, Ph, H, } i\text{-Pr; } \text{R}^2 = \text{H, Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-NaPh, } n\text{-Bu; } \text{R}^3 = \text{H, Me.}$

В рассмотренную реакцию не вступают кетоны, в которых  $\text{R}^3 = \text{H}$ . Для них не наблюдается взаимодействие с индолом. Это объясняют образованием неактивных ацетиленидов золота.

Присоединение к линейно-сопряжённым енинонам **29** вторичных аминов, представленных пиперидином **30** и морфолином **31**, является хорошо изученным процессом, протекающим региоселективно.

В первом случае кипячение енинона **29** с аминами **30** и **31** в течение получаса в смеси EtOH– 1,4-диоксан при комнатной температуре приводит к продукту, являющимся аддуктом по двойной связи **32**. (схема 13).

Во втором случае это же взаимодействие, но в полярных растворителях (например, MeCN, MeOH, EtOH, *t*-BuOH) и при увеличении времени реакции реализуется присоединение по тройной связи с образованием диенонов **33** (схема 14).

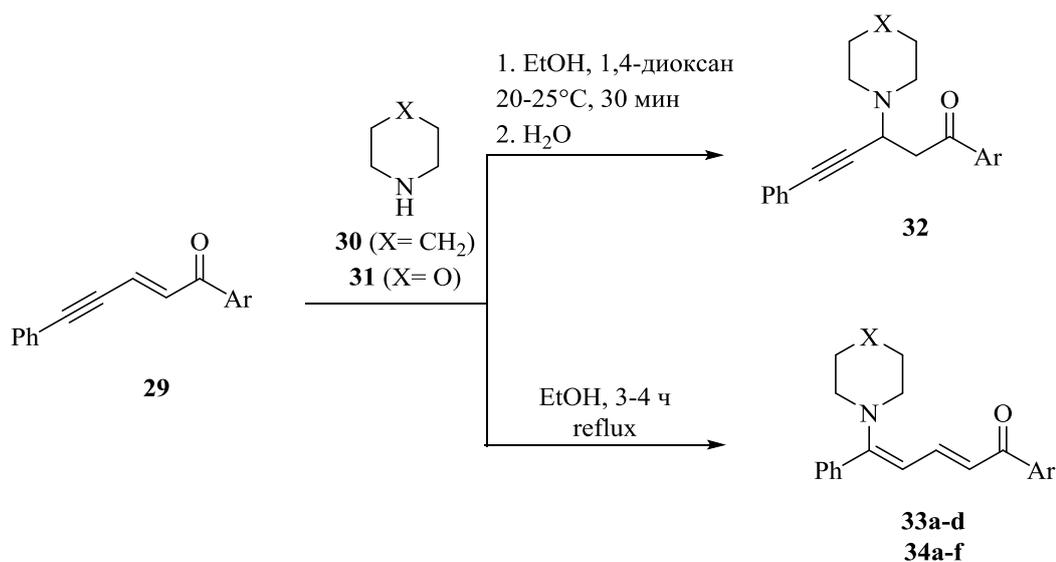


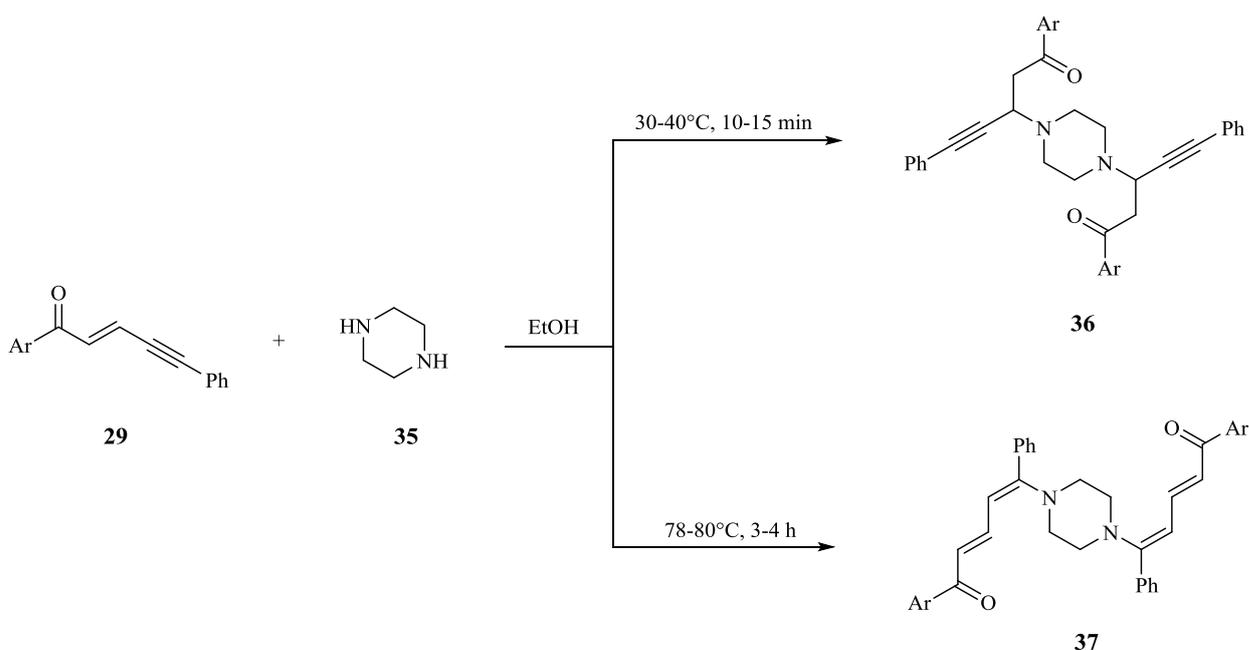
Таблица 3– Выходы продуктов 32, 33a-d, 34a-f.

Ar	Реагент	Продукт	Выход, %
Ph	31	32	89
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	33a	83
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	33b	65
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	33c	89
4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	33d	87
Ph	31	34a	91
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	31	34b	90
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	31	34c	64
4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	31	34d	62
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	31	34e	93
4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	31	34f	86

Как видно, региоселективность в данном случае зависит от условий реакций, природы амина и заместителей в положениях 1,5 [32].

При взаимодействии ениновых кетонов **29** с пиперазином **35** присоединяются две молекулы енинона (схема 15). Так же, как и в предыдущем случае, на региоселективность оказывают влияние условия реакции и заместители в арильных кольцах, находящихся в положениях 1,5 пентанады. Если заместитель обладает электроноакцепторными свойствами, то присоединение протекает по ацетиленовой связи. В случае, когда заместитель является электронодонорным, присоединение осуществляется по двойной углерод-углеродной связи [33].

**Схема 15**



**Таблица 4** – Выходы продуктов **36** и **37**.

Ar	Продукт	Выход, %
Ph	<b>36a</b>	75
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>36b</b>	64

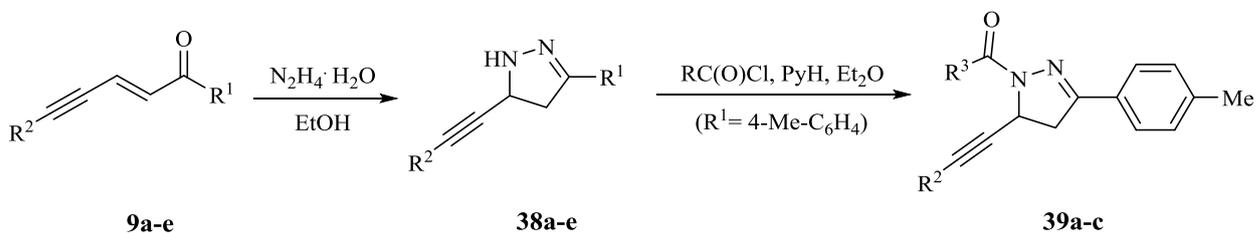
Продолжение таблицы 4.

Ar	Продукт	Выход, %
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>36с</b>	71
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37а</b>	47
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37б</b>	46

Таким образом, на основе рассмотренных реакций, отображённых на схемах 13 и 14, можно сделать вывод о том, что линейно-сопряжённые ениноны **29** взаимодействуют с тиолами и аминами по общему механизму, в котором 2,3-присоединение является обратимым кинетически контролируемым процессом, а 4,5-присоединение реализуется необратимо как термодинамически контролируемый процесс.

В работе [34] показано, что взаимодействие линейных диарилзамещённых пентенинонов **9а–е** с гидразином протекает по пропенному фрагменту. В процессе реакции образуются пиразолины **38а–е**, которые легко ацилируются хлорангидами карбоновых кислот до ацилпроизводных – соединений **39а–с** (схема 16). В качестве возможного побочного продукта аддукты гидразина по тройной связи енинонов **9а–е** не образуются.

Схема 16



**38:** R<sup>2</sup>= Ph, R<sup>1</sup>= Ph (**a**, выход 84%), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 81%), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 46%),  
4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**, 83%), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**, 81%);  
**39:** R<sup>2</sup>= Ph, R<sup>3</sup>= Me (**a**, 84%), Ph (**b**, 81%), 2-Fu (**c**, 46%).

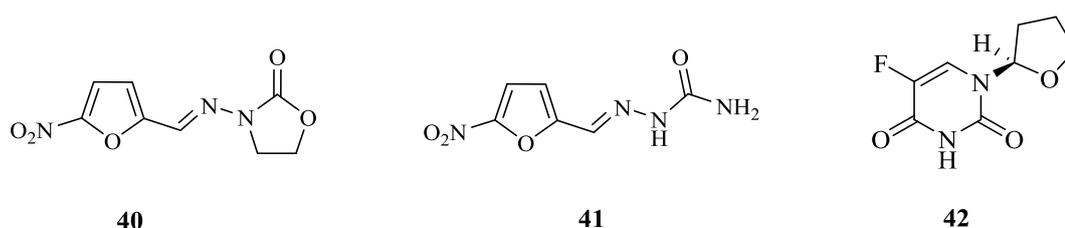
### 1.3 Сопряжённые енионы в синтезе фурановых производных

Многие фурановые производные обладают биологической активностью и используются в агрохимии, ветеринарии и медицине.

В работе [35] освещаются такие ценные свойства, как антибактериальная, противовоспалительная, противовирусная, психотропная активности. Наиболее важными высокоэффективными антисептиками с XX века являются производные 5-нитрофурурола, представленные фуразолидоном **40** и фурацилином (нитрофуралом) **41** (схема 17).

Работы [36–38] посвящены детальному изучению антифунгальных свойств производных 5-нитрофурана.

#### Схема 17



Патент [39] описывает значительное для медицины биологическое свойство карбонильных производных фурана – высокую активность по отношению к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ). Также стоит отметить тегафур (1-(2-тетрагидрофурил)-5-фторурацил) **42**, являющийся противоопухолевым препаратом (схема 17). Его действие обусловлено 5-фторурацилом, освобождающимся в организме в результате метаболизма тегафура [40].

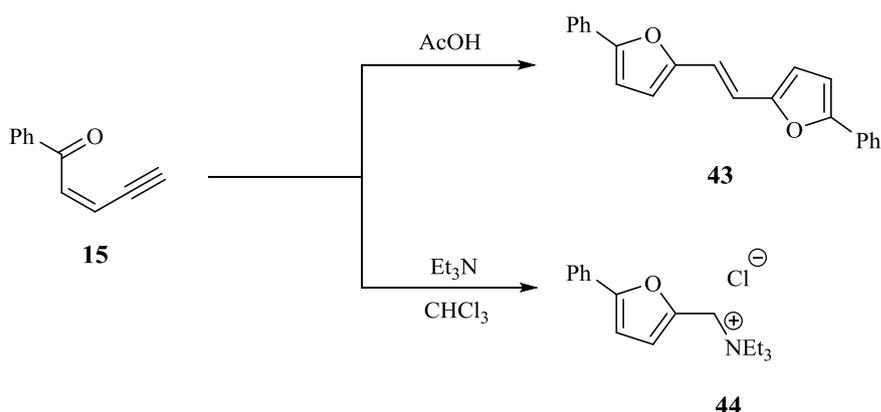
Тиенильные производные фуранов являются строительными блоками для получения препаратов, обладающих антиноцицептивными, гипоглимическими свойствами. Было отмечено, что такие производные являются менее токсичными, чем Ортофен [41].

Кроме классически известных способов синтеза фуранового кольца по реакциям Пааля-Кнорра, Фейста-Бенари, Ю.К. Юрьева с недавних пор

популяризацию получили методы, базируемые на внутримолекулярной циклизации активированных ениновых производных: вторичных карбинолов [42–46], карбонильных соединений [47] и сложных эфиров [48].

В работе [49] обнаружен ряд особенностей, зависящих от условий проведения реакции, образования фурановых соединений из сопряжённых ениновых. При проведении циклизации (*Z*)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она **15** в уксусной кислоте предпочтительно образование димерного продукта в *транс*-конфигурации **43**, что объясняется стерическими факторами. При замене слабой кислоты на триэтиламин и трихлорметан картина меняется – продуктом циклизации в основном оказывается монозамещённый фурановый цикл **44** (схема 18).

Схема 18



В данном разделе будут рассмотрены методы циклизации сопряжённых енинонов под действием *N*-,*S*- нуклеофилов в функциональные производные фурана.

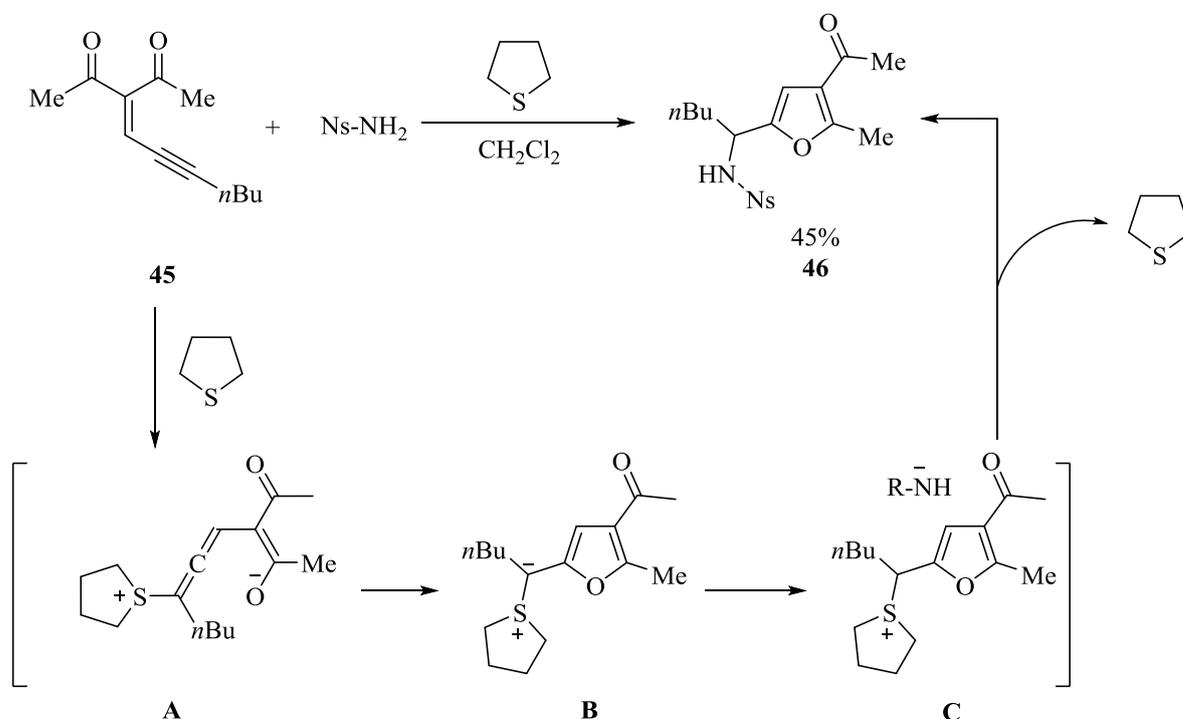
Циклизация енинонов в производные фурана реализуется при взаимодействии с первичными аминами под действием диалкилсульфидов как катализатора, в частности, ТНТ (схема 19) [50].

Авторами работы был предложен вероятный механизм данной реакции. На первой стадии осуществляется атака ТНТ ацетиленовой связи енинона **45**, в результате которой образуется енолят **A**. Далее ионный интермедиат циклизуется с образованием фуранового цикла **B**, рядом с которым илид

серы. Ирид депротонирует кислоту, давая сульфоний-ион **С** и нуклеофил. Каталитический цикл завершается взаимодействием интермедиата с нуклеофилом с образованием продукта **46** и освобождением ТНТ в реакционную среду.

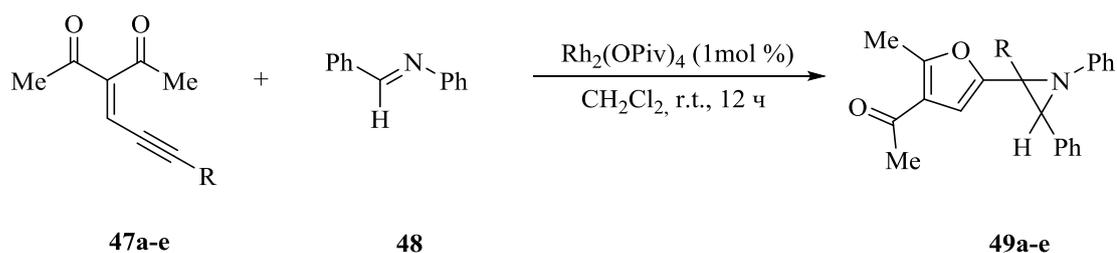
При проведении реакции с транс-монокарбонильными енинами образование продуктов не наблюдалось. Таким образом, рассмотренное взаимодействие осуществляется селективно по карбонильной группе, расположенной в цис-положении по отношению к ацетиленовой связи.

Схема 19



Результатом взаимодействия ениновых дикетонов **47** с имидами **48** оказываются полизамещённые азиридины **49** (схема 20) [51]. Данное превращение реализуется благодаря образованию карбеновых промежуточных соединений, получаемых *in situ* из циклизации енинов. Имины далее реагируют с полученными промежуточными соединениями. Полизамещённые азиридины – хорошие 1,3-диполи, которые захватываются диполярфилами, что приводит к получению пятичленных гетероциклов.

## Схема 20

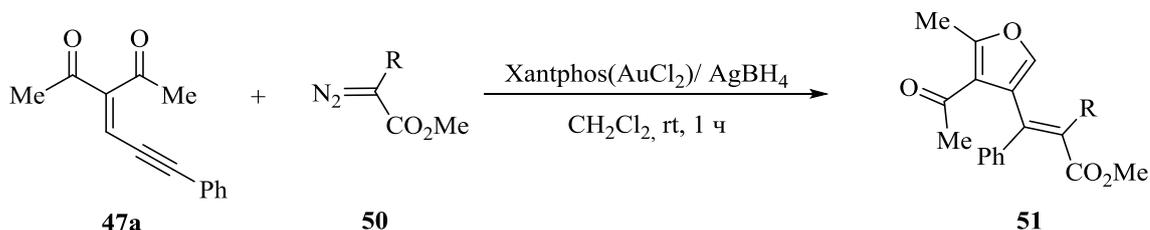


**49:** R= Ph (**a**, выход 86%), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 82%), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 85%), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**, 86%), 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**, 74%).

Вариантом проведения данной реакции является использование неметаллических катализаторов [52].

Подобным образом протекает взаимодействие енина **47a** с диазосоединениями **50**, приводящие к фурилкетонам **51E**-конфигурации (схема 21) [53].

## Схема 21



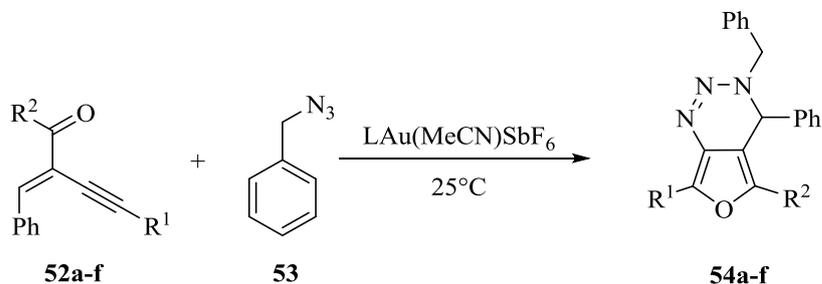
**51:** R= Ph (**a**, выход 75%), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 78%), 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 31%), нафтил (**d**, 55%), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**, 68%), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**, 63%).

Применение соединений, содержащих золото, в качестве катализаторов объясняется их возможностью активировать углерод-углеродные  $\pi$ -системы. Это позволяет получать из относительно простых реагентов молекулы с более сложной архитектурой.

Так, реакция азидов с алкинами с применением комплекса с золотом используется для получения 1,2,3 – триазольного кольца. Замена алкина на енинон позволяет получать фуротриазины. Так, региоселективное циклоприсоединение, осуществляемое между енинонами **52** и азидами **53**,

приводит к фууро[3,4-*d*][1,2,3]триазинам **54** (схема 22). Полученные соединения обладают флуоресцентной активностью [54].

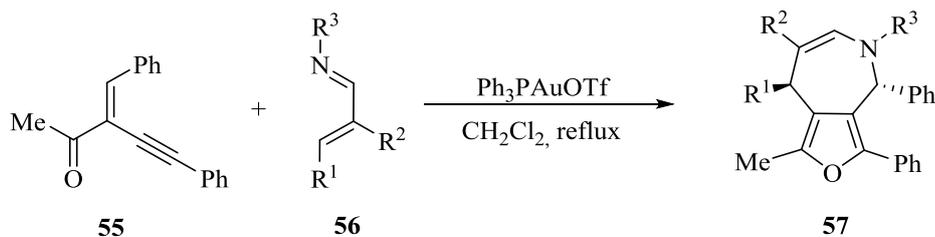
### Схема 22



**54**:  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Ph}$  (**a**, выход 84%), 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (**b**, 64%), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (**c**, 82%);  
 $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  (**d**, 80%), 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (**e**, 68%), 2- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (**f**, 76%).

Под действием катализатор, содержащих золото, осуществляется циклоприсоединение между сопряжёнными енинами **55** и  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенными имидами **56**, результатом взаимодействия оказываются замещённые фууро[3,4-*c*]азепины **57** (схема 23). Реакция характеризуется высокой стереоселективностью [55].

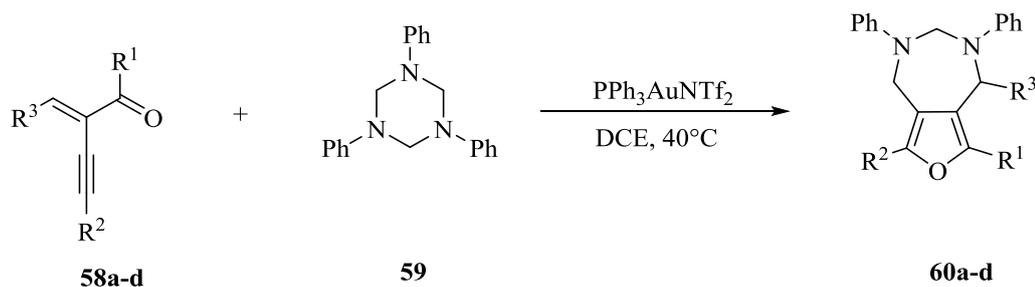
### Схема 23



**57**:  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Me}$  (**a**, выход 85%), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (**b**, 80%), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**c**, 86%);  
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  (**d**, 88%);  
 $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  (**e**, 86%), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**f**, 75%).

Двойная гетероциклизация енинона **58a-d** с 1,3,5-триазином **59** также возможна при катализе комплексом с золотом. Реакция протекает с образованием фуранового производно **60a-d** (схема 24). Установлено, что механизм включает ступенчатое [3+3+2] циклоприсоединение [56].

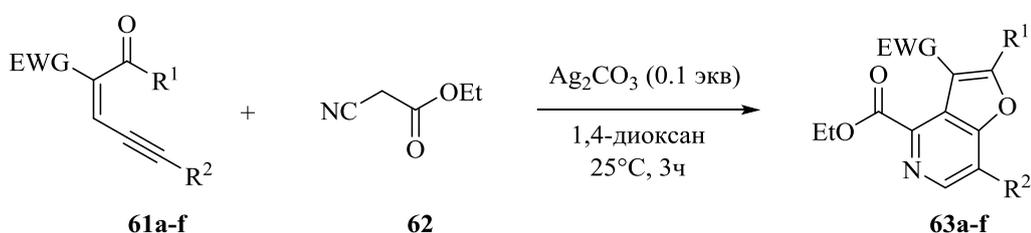
## Схема 24



**60**:  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$  (**a**, выход 86%);  $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Ph}$  (**b**, 94%);  
 $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Ph}$  (**c**, 92%);  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^3 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (**d**, 89%).

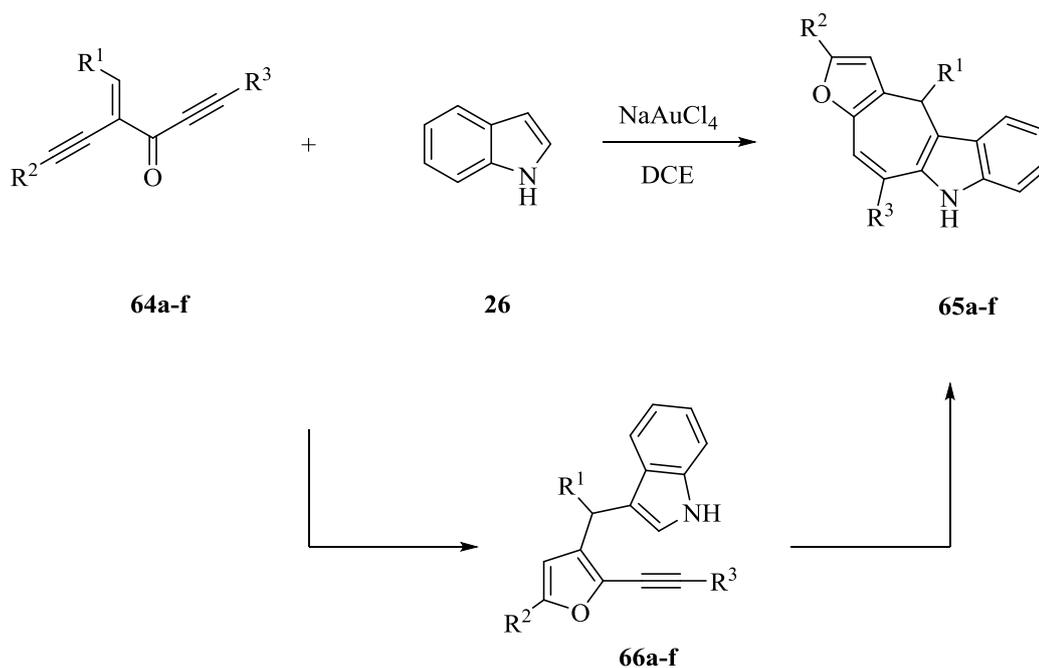
Известна реакция взаимодействия енинонов, обладающих заместителями EWG типа, **61a-f** с активными метиленовыми изоцианидами **62**, результатом которой являются важные биологически активные фуоро[3,2-*c*]пиридины **63a-f** (схема 25). Превращение реализуется через межмолекулярное присоединение по Михаэлю, инициированного движением аниона через связь и пространство [57].

## Схема 25



**63**:  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ , EWG = COMe (**a**, выход 90%);  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ , EWG = COEt (**b**, 81%);  
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ , EWG = CPh (**c**, 73%);  $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ , EWG = CN (**d**, 62%);  
 $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ , EWG = CO<sub>2</sub>Et (**e**, 64%);  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ , EWG = COMe (**f**, 55%).

Ранее была описана катализируемая тетрахлоуратом (III) натрия реакция кросс-сопряжённых енинонов с производными индола, продуктом которой являются конденсированные трициклические соединения (схема 12). Кросс-сопряжённые ениноны **64a-f**, которые содержат в своей структуре два ацетиленовых фрагмента, также вступают в реакцию с индолами **26**, давая соединения **65a-f** (схема 26) [58].



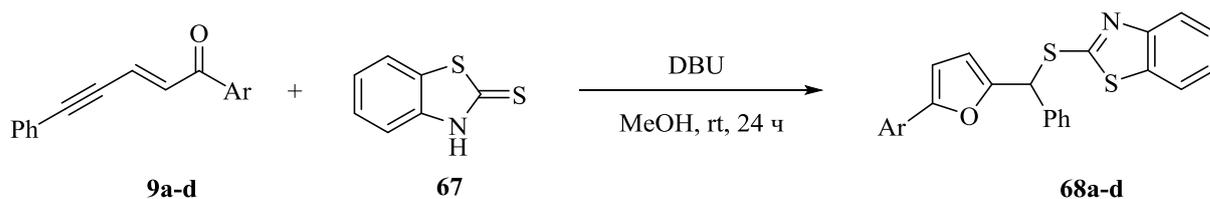
**65:** R<sup>1</sup>= R<sup>2</sup>= R<sup>3</sup>= Ph (**a**, выход 92%); R<sup>1</sup>= R<sup>3</sup>= Ph, R<sup>2</sup>= 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 56%); R<sup>1</sup>= R<sup>3</sup>= Ph, R<sup>2</sup>= 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 75%); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= Ph, R<sup>3</sup>= 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**, 70%); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= Ph, R<sup>3</sup>= 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**, 80%); R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>= R<sup>3</sup>= Ph (**f**, 47%).

Промежуточным продуктом являются производные фуранов **66**, которые были зафиксированы с помощью анализа реакционных смесей методом ЯМР.

Взаимодействие (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов **9a–d** с бензтиазол-2-тионом **67** в условиях основного катализа ведёт к образованию функциональных производных фурана – бензотиазолилфурфурилсульфидов **68a–d** (схема 27), представляющих собой мелкие светло-жёлтые кристаллы [59]. Условиями проведения данной реакции являются: комнатная температура и абсолютный MeOH как растворитель. Изученными катализаторами являются такие основания, как триэтиламин, DBU, N-метилморфолин, а также карбонат калия и гидроксид калия. Сопряжённые ениноны **9c,d**, которые имеют электрооакцепторные заместители в арильном цикле, дают более высокие выходы. Получаемые фурановые производные обладают потенциальной фунгицидной активностью.

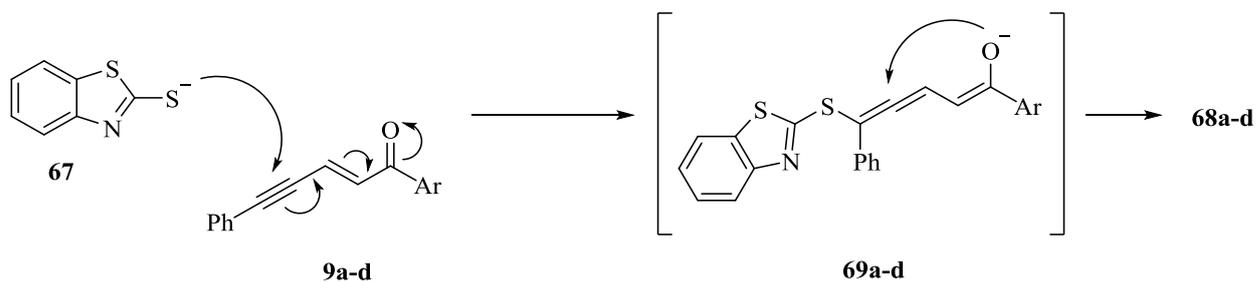
Возможный механизм циклизации ениновой пентады кетонов **9a–d** протекает через образование промежуточных ионов **69a–d** (схема 28).

### Схема 27



**68:** Ar= Ph (**a**, выход 56%), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 50%), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 90%), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**, 87%).

### Схема 28



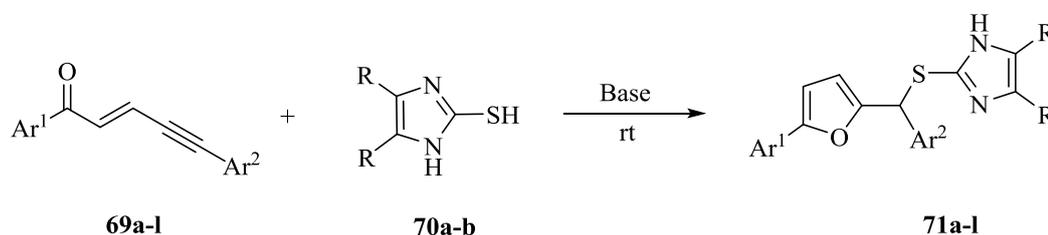
Таким образом, взаимодействие сопряжённых енионов с азот- и серосодержащими соединениями является перспективной областью для получения биологически активных веществ и функциональных производных фурана.

## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сопряжённые енионы содержат три электрофильных центра, в их реакциях с бинуклеофилами можно ожидать образования различных продуктов. Например, из литературных данных известно, что тиолирование линейно-сопряжённых енионов типа **1** протекает как с образованием продуктов по двойной и тройной связям [25, 26], так и с образованием функциональных производных фурана [59]. Опираясь на результаты последней работы, можно предположить, что продуктам взаимодействия енионов типа **1** с 2-меркаптоимидазолами также будут производные фурана.

При проведении изучаемой реакции (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов **69a-l** с 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2-тиолом **70a** и 1*H*-имидазол-2-тиолом **70b** были обнаружены 2,5-дизамещённые фураны **71a-l** (схема 28).

Схема 28



**69**: Ar<sup>2</sup> = Ph, Ar<sup>1</sup> = Ph (**a**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**),  
4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**), 4,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**f**), 2-нафтил (**g**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**);  
Ar<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**i**), Ph (**j**); Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**k**);  
Ar<sup>2</sup> = Ph, Ar<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**l**).

**70**: R = Ph (**a**), H (**b**).

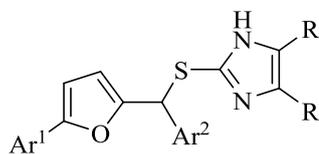
**71**: Ar<sup>2</sup> = Ph, R = Ph, Ar<sup>1</sup> = Ph (**a**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**),  
4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**), 4,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**), 2-нафтил (**g**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**);  
Ar<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**i**), Ph (**j**); Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**k**);  
Ar<sup>2</sup> = Ph, R = H, Ar<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**l**).

Сопряжённые енионы легко взаимодействуют с 2-меркаптоимидазолами в эквивалентных количествах в абсолютном метаноле при комнатной температуре. Время протекания реакции контролировалось

методом тонкослойной хроматографии с момента добавления триэтиламина как катализатора.

Производные фурана выделяются из реакционной смеси в виде объёмных творожистых осадков, в случае донорных заместителей в бензольном кольце при карбонильной группе ( $Ar^1$ ) – в виде мелких кристаллов. Для полученных продуктов были определены выходы, температуры плавления (таблица 5).

**Таблица 5–** Выходы и температуры плавления 2,5-дизамещённых фуранов **71a-l**.



**71a-l**

Продукт	$Ar^1$	$Ar^2$	R	Выход, %	$T_{пл.}^*$ , °C
<b>71a</b>	Ph	Ph	Ph	77	166-167
<b>71b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	58	189-190
<b>71c</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	74	189-190
<b>71d</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	57	150-151
<b>71e</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	63	180-181
<b>71f</b>	4,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	55	160-161
<b>71g</b>	2-нафтил	Ph	Ph	12	145-146
<b>71h</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	72	193-194
<b>71i</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	26	203-205 <sup>**</sup>

<b>71j</b>	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	20	160-161
<b>71k</b>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	38	150-151

Продолжение таблицы 5.

Продукт	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R	Выход, %	T <sub>пл.</sub> <sup>*</sup> , °C
<b>71l</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	49	134-135 <sup>**</sup>

\* В качестве растворителя для перекристаллизации использовалась смесь толуол-гексан.

\*\* Из реакционной смеси.

Полученные соединения представляют собой порошкообразные белые и светло-жёлтые вещества устойчивые к длительному хранению. Их очистка проводилась перекристаллизацией из такой смеси органических растворителей как толуол-гексан.

Для проведения высокоэффективного синтеза была реализована оптимизация условий с помощью серии тестовых реакций для (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он **69a** и 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-тионом **70a** в масштабе 1 ммоль. Изучались влияния различных катализаторов, растворителей и температуры на выход продуктов реакций (таблица 6).

**Таблица 6** – Оптимизация условий взаимодействия енинона **69a** с 2-меркаптоимидазолом **70a**.

№	Катализатор	Растворитель	T, °C	Выход, %
<b>I</b>	Et <sub>3</sub> N	MeOH	20	77
<b>II</b>	Et <sub>3</sub> N	<i>t</i> -BuOH	20	54
<b>III</b>	MeONa	MeOH	20	42

<b>IV</b>	<i>t</i> -BuONa	<i>t</i> -BuOH	20	41
<b>V</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	20	38
<b>VI</b>	NaOH	MeOH	20	29
<b>VII</b>	DMAP	MeOH	20	21

Продолжение таблицы 6.

<b>№</b>	<b>Катализатор</b>	<b>Растворитель</b>	<b>Т, °С</b>	<b>Выход, %</b>
<b>VIII</b>	Et <sub>3</sub> N	MeOH	40	18
<b>IX</b>	PyH	MeOH	20	9

Сначала анализировалась зависимость выхода продукта от катализаторов, в роли которых были испытаны неорганические и органические основания. Использование сильных оснований таких, как карбоната кальция и гидроксида калия, менее эффективно по сравнению с метилатом натрия и *трет*-бутилатом натрия. Применение пиридина для катализа процесса является нецелесообразным, так как выход продукта очень низок. Наилучшим катализатором процесса оказался широкоиспользуемый триэтиламин.

При проведении реакции, катализируемой триэтиламином, наилучший выход наблюдается при использовании абсолютного метанола. Его замена на *трет*-бутиловый спирт приводит к снижению выхода продукта в 0,7 раз. Обнаружено, что повышение температуры до 40°C также отражается негативно, что характеризуется резким уменьшением выхода продукта реакции.

Обобщение результатов серии тестовых реакций позволило определить условия высокоэффективного синтеза (таблица 6, строка I), характеризующиеся наибольшим выходом продукта реакции.

Заместители в 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онах влияют на соотношение реагентов и время протекания реакции. Соотношение реагентов не зависит от нуклеофильности функциональных групп в заместителях Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> в сопряженном ениноне. Оптимальное соотношение определялось экспериментальным путём. Время же протекания реакции зависит от заместителей. Так, алкильные и арильные заместители при фенильном кольце в Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> замедляют течение реакции (таблица 7).

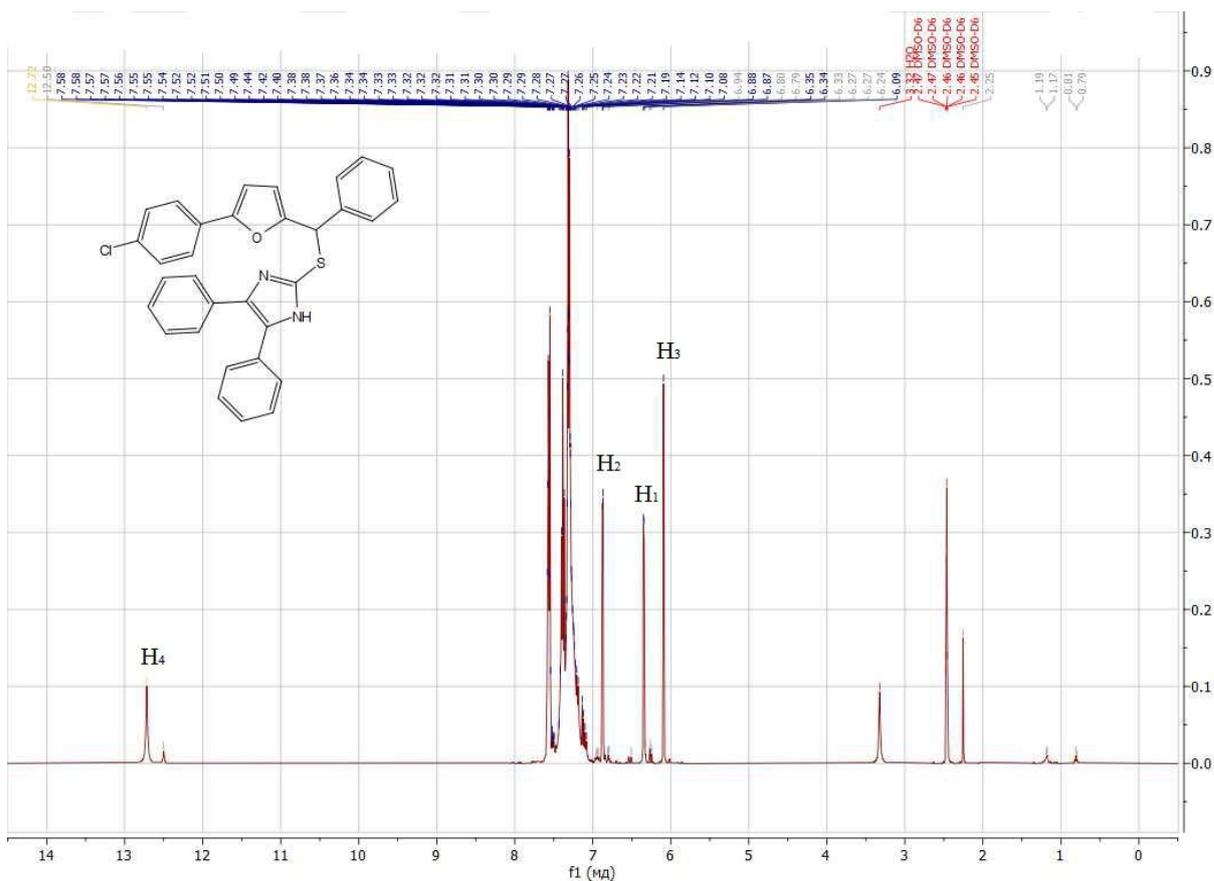
**Таблица 7 – Соотношение реагентов 69a-и 70a-b и время реакции.**

<b>Продукт</b>	<b>Соотношение реагентов (кетон : 2-меркаптоимидазол)</b>	<b>Время, ч.</b>
<b>71a</b>	1:1	24
<b>71b</b>	1:1	24
<b>71c</b>	1:1	24
<b>71d</b>	1:1	24
<b>71e</b>	1:2	48
<b>71f</b>	1:1	24
<b>71g</b>	1:1	72
<b>71h</b>	1:1	24
<b>71i</b>	1:2	24
<b>71j</b>	1:1	48

<b>71k</b>	1:1	24
<b>71l</b>	1:1	24

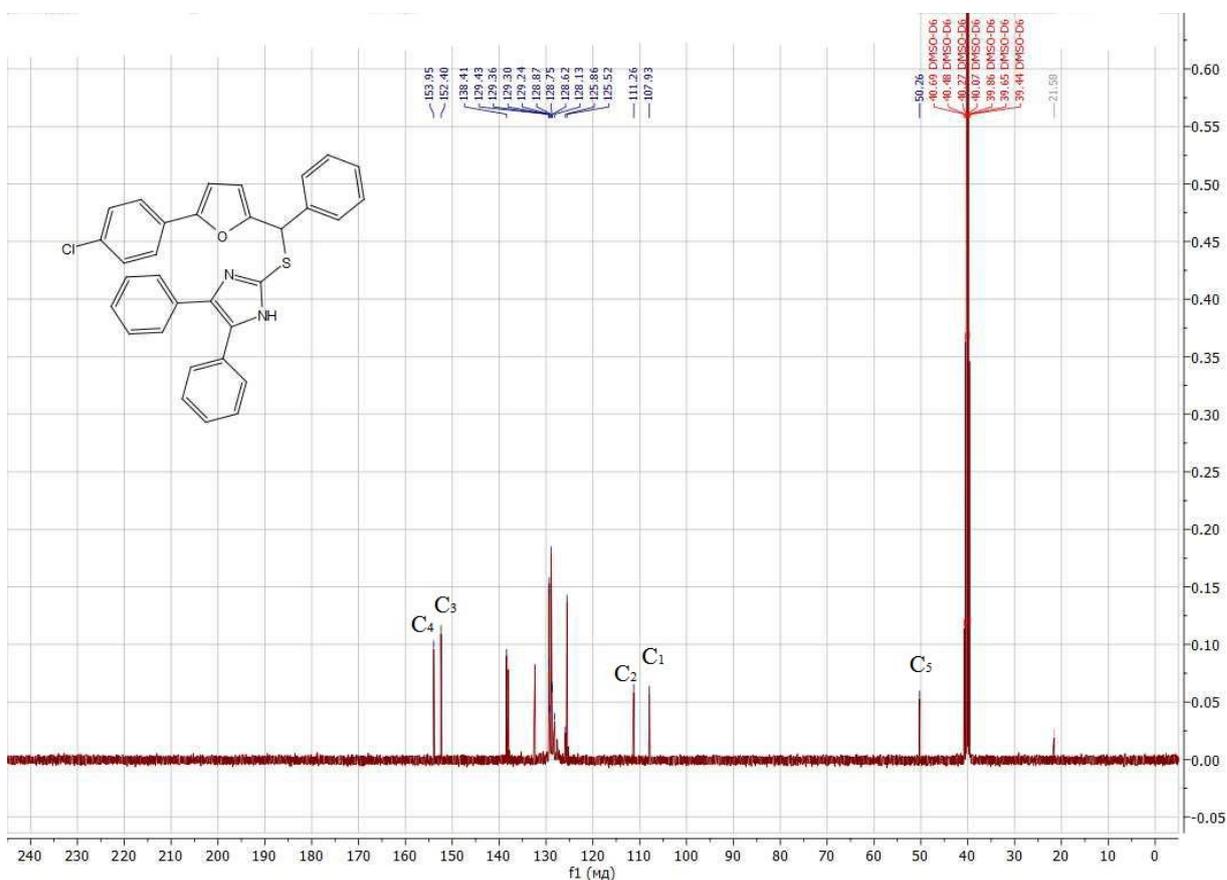
Полученные производные фурана охарактеризованы с помощью современных физико-химических методов анализа: ИК, ЯМР ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ )-спектроскопии.

В спектре ЯМР $^1\text{H}$  продуктов **71a-l** (рисунок 1, таблица 8) находятся два дублета при 6.35 м.д. ( $J$  3.3 Гц) и 6.87 м.д. ( $J$  3.5 Гц), соответствующие сигналам двух протонов фуранового кольца  $\text{H}_1$  и  $\text{H}_2$ . Это согласуется с литературными данными для фурановых циклов [60]. Метиленовый протон  $\text{H}_3$  появляется в виде синглета при 6.09 м. д. Также в слабом поле находится синглет при 12.72 м.д., что соответствует протону  $\text{H}_4$  NH-группы имидазольного цикла.



**Рисунок 1** – Спектр ЯМР $^1\text{H}$  2-(((5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил)(фенил)метил)тио)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол **71b**  
400 МГц, растворитель –  $\text{DMSO-}d_6$ .

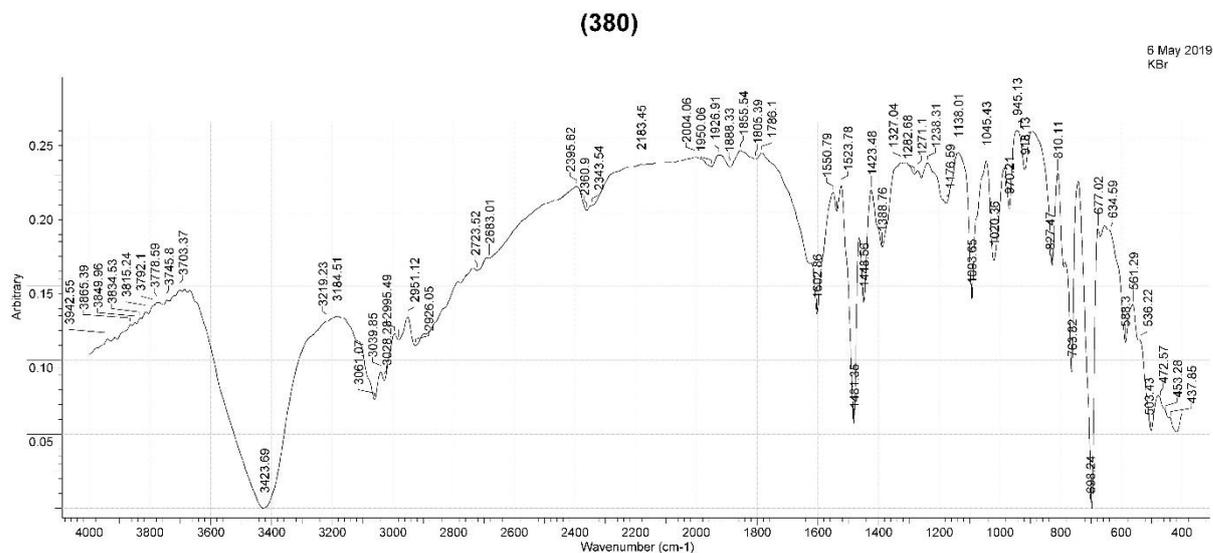
В спектре ЯМР<sup>13</sup>C(рисунок 2) находятся атомы углеродов фуранового кольца C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> при 107.92 м. д., 111.25 м. д., 152.38 м. д., 153.93 м. д., синглет углерода C<sub>5</sub> при 50.26 м. д. В спектре <sup>13</sup>C отсутствует сигнал атома углерода карбонильной группы (≈ 195 м. д.).



**Рисунок 2** – Спектр ЯМР <sup>13</sup>C 2-(((5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил)(фенил)метил)тио)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол**71b**  
101 МГц, растворитель – DMSO-*d*<sub>6</sub>

В ИК спектре продуктов **71a-l**(рисунок 3) находятся полосы поглощения валентных и деформационных колебаний С–Н связей в областях 3100-3000 см<sup>-1</sup> и 990–725 см<sup>-1</sup> соответственно. Несколько полос переменной интенсивности в диапазонах 1610-1560 см<sup>-1</sup> и 1510-1475 см<sup>-1</sup> соответствуют характерны колебаниям цикла фурана. Полосы поглощения средней интенсивности в области 1190-990 см<sup>-1</sup> характерны колебаниям валентных СО–С связей, что подтверждает образование фуранового цикла.

Отсутствие полос поглощения карбонильной группы в области 1705-1660  $\text{см}^{-1}$  и ацетиленовой связи в диапазоне 2260-2190  $\text{см}^{-1}$  доказывает вступление данных групп в исходном ениноне в реакцию.



**Рисунок 3** – ИК спектр 2-(((5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил)(фенил)метил)тио)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол **71b** в таблетке KBr.

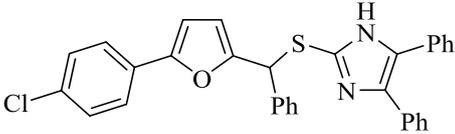
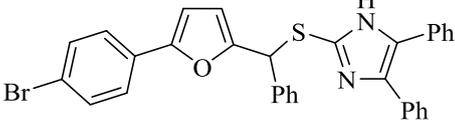
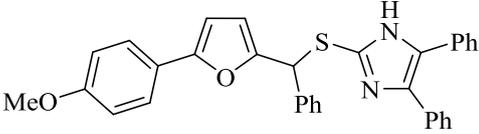
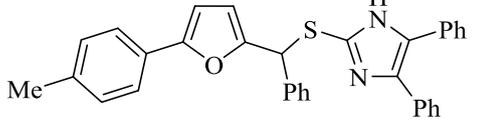
На основе полученных данных ИК и ЯМР спектроскопии можно сделать вывод, что региоселективность взаимодействия линейно-сопряжённых енинонов структуры **1c** с 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2-тиолом **70a** и 1*H*-имидазол-2-тиолом **70b** не зависит от заместителей в исходных соединениях. Продуктами реакций являются 2,5-дизамещённые фураны.

Некоторые полученные производные фурана были исследованы на цитотоксичность с применением МТТ-теста по отношению к нескольким клеточным линиям: рак молочной железы – MCF-7, карцинома мочевого пузыря – T24, эпидермоидная карцинома – A431, колоректальный рак – HCT 116 (таблица 8). Время инкубации с исследуемыми веществами составляло 48 часов, концентрация исследуемых соединений 30  $\mu\text{M}$ .

Из исследуемых соединений наибольшую противоопухолевую активность показали вещества **71d, f, h**, содержащие метокси-группу и фтор в арильных заместителях.

По отношению к клеточной линии НСТ 116 ни один из синтезированных 2,5-дизамещённых фуранов не оказался токсичным.

**Таблица 8 – Цитотоксическая активность соединений 71b-f,h,j-l.**

Соединение	Структура	Клеточная линия	Доля выживших клеток, %
<b>71b</b>		МCF-7	71.97
		T24	72.85
		A431	67.75
		НСТ 116	100.19
<b>71c</b>		МCF-7	99.35
		T24	109.06
		A431	92.35
		НСТ 116	106.43
<b>71d</b>		МCF-7	21.47
		T24	62.05
		A431	79.21
		НСТ 116	106.19
<b>71e</b>		МCF-7	75.71
		T24	75.54

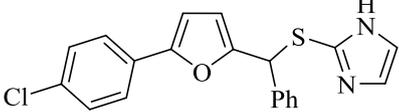
		A431	98.45
		НСТ 116	113.27

Продолжение таблицы 8.

Соединение	Структура	Клеточная линия	Доля выживших клеток, %
<b>71f</b>		MCF-7	23.62
		T24	6.76
		A431	15.98
		НСТ 116	110.02
<b>71h</b>		MCF-7	39.86
		T24	26.47
		A431	24.26
		НСТ 116	112.44
<b>71j</b>		MCF-7	74.17
		T24	93.73
		A431	89.96
		НСТ 116	101.26
<b>71k</b>		MCF-7	60.92
		T24	79.64

		A431	109.26
		НСТ 116	111.47

Продолжение таблицы 8.

Соединение	Структура	Клеточная линия	Доля выживших клеток, %
<b>711</b>		MCF-7	88.44
		T24	79.23
		A431	117.91
		НСТ 116	107.03

Таким образом, дальнейшее получение производных фурана, содержащих метокси-группу и фтор в арильных заместителях, перспективно для исследования, направленного на лечение онкологических заболеваний.

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе ФСМ-1201 с Фурье-преобразованием в таблетке KBr. Спектры записывали в диапазоне 4000–400 см<sup>-1</sup>. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Jeol ECX-400A (400 и 100 МГц соответственно) в растворе DMSO-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Ход реакций и чистоту получаемых соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинах Sorbfil в системе этилацетат–гексан (1:5), пластины проявлялись в йодной камере.

Исходные реагенты: (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны **69a**-**69c**. Получены конденсацией Кляйзена-Шмидта из соответствующих арилацетиленов и замещенных ацетофенонов по методике, описанной в работе [4], 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2-тиол **70a** синтезирован из бензоина и тиомочевины по методике, описанной в статье [61]. 1*H*-имидазол-2-тиол **70b** чистотой 98% коммерчески доступен от Sigma-Aldrich.

#### **Общая методика синтеза (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов 69a-1.**

К раствору 20.35 ммоль соответствующего арилацетилена и 20,35 ммоль замещённого ацетофенона в 64 мл 50% водном этаноле при 0-5 °С медленно по каплям добавляли 2.0 мл 20% водного NaOH. Смесь тщательно перемешивали до появления осадка, затем прибавляли еще 1.2 мл щёлочи. Для завершения реакции смесь выдерживали при комнатной температуре 10 часов. Выпавший осадок отделяли и перекристаллизовывали из водного этанола.

#### **4,5-Дифенил-1*H*-имидазол-2-тиол 70a.**

К 7.33 г (34.50 ммоль) бензоина в 95 мл DMF было добавлено 2.89 г (37.95 ммоль) тиомочевины. Кипячение полученной смеси продолжалось ≈12 часов. Раствор остывал при комнатной температуре, затем был вылит в 950 мл воды. Выпавший осадок отделяли и промыли водой и холодным этиловым спиртом.

#### **Общая методика синтеза 2,5-дизамещённых фуранов 70a-1.**

К 1 ммоль исходного 2-меркаптоимидазола в 5 мл абсолютированного метанола при постоянном перемешивании было добавлено 25 мг триэтиламина. После растворения 2-меркаптоимидазола добавляли 1 ммоль сопряжённого енинона. Время реакции контролировалось методом тонкослойной хроматографии. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным 70% метанолом. Полученные продукты перекристаллизовывали из смеси толуол-гексан.

**4,5-Дифенил-2-((фенил(5-фенилфуран-2-ил)метил)тио)-1*H*-имидазол 71a**

Светло-жёлтый порошок, выход 77%, т.пл. 166–167 °С (из толуола-гексана). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1587, 1664 и 1487 (Fu), 3057 и 758 (C–H), 1010 (CO–C).

**2-(((5-(4-Хлорфенил)фуран-2-ил)(фенил)метил)тио)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол 71b**

Светло-жёлтый порошок, выход 58%, т.пл. 189–190 °С (из толуола-гексана). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1602, 1550 и 1481 (Fu), 3061 и 763 (C–H), 1093 (CO–C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.09 (1H, с, S–CH), 6.35 (1H, д, H Fu,  $J = 3.4$ ), 6.87 (1H, д, H Fu,  $J = 3.4$ ), 7.11 (1H, дд, HAr,  $J = 14.3, 7.1$ ), 7.16 – 7.37 (9H, м, HAr), 7.38 (4H, дд, HAr,  $J = 8.3, 6.6$ ), 7.47 – 7.61 (5H, м, HAr), 12.72 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 50.26 (S–CH), 107.93 (C-3Fu), 111.26 (C-4Fu), 125.52 (C-2,64-Ph, C-2,6 5-Ph), 125.86 (C-3,5 Ar, C-3,4 4-Ph) 128.12 (C-1 4-Ph), 128.75 (C-4 Ph), 128.87 (C-5Im, C-3,4,5 5-Ph), 129.24 (C-1 5-Ph, C-4Im), 129.30 (C-1,4 Ar, C-3,5 Ph), 129.36 (C-2,6 Ar, C-2,6 Ph), 129.43 (C-1 Ph), 138.41 (C-2Im), 152.40 (C-2Fu), 153.95 (C-5Fu).

**2-(((5-(4-Бромфенил)фуран-2-ил)(фенил)метил)тио)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол 71c**

Жёлтый порошок, выход 74%, т.пл. 189–190 °С (из толуола-гексана). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1587, 1550 и 1485 (Fu), 3061 и 763 (C–H), 1072 (CO–C).

**2-(((5-(4-Метоксифенил)фуран-2-ил)(фенил)метил)тио)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол 71d**

Светло-жёлтый порошок, выход 57%, т.пл. 150–151 °С (из толуола-гексана). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1608, 1560 и 1496 (Fu), 3059 и 765 (C–H), 1024 (CO–C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.72 – 3.82 (3H, м, CH<sub>3</sub>–O), 6.12 (1H, с, S–CH), 6.24 – 6.34 (1H, м, H Fu), 6.89 (1H, д, HFu,  $J = 3.4$ ), 7.10 – 7.20 (2H, м, H Ar), 7.16 – 7.45 (11H, м, HAr), 7.46 (2H, дд, HAr,  $J = 12.0, 6.3$ ) 7.48 – 7.58 (2H, м, HAr), 7.60 (1H, д, HAr,  $J = 7.3$ ), 12.72 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 49.78 (S–CH), 55.08 (CH<sub>3</sub>–O), 110.87 (C-3Fu), 114.16 (C-4 Fu), 144.24 (C-3,5 Ar), 125.32 (C-2,6 Ar), 127.53 (C-1,6Ph, C-3,5 4-Ph, C-2,6 5-Ph), 127.70 (C-4 Ph), 128.52 (C-3,5 Ph), 128.04 (C-1,6,4-Ph), 128.45 (C-4 5-Ph), 128.63 (C-3,5 5-Ph), 129.14 (C-4,4-Ph), 131.43 (C-5 Im), 131.75 (C-1 4-Ph, C-1 5-Ph), 138.02 (C-2 Im), 138.55 (C-1 Ph, C-4 Im), 152.45 (C-2 Fu), 153.95 (C-5 Fu), 159.16 (CH<sub>3</sub>–O).

**4,5-Дифенил-2-(((фенил(5-(*p*-толил)фуран-2-ил)метил)тио)-1*H*-имидазол 71e**

Светло-жёлтый порошок, выход 63%, т.пл. 180–181 °С (из толуола-гексана). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1602, 1554 и 1492 (Fu), 3043 и 761 (C–H), 1051 (CO–C).

**2-(((5-(3,4-Диметоксифенил)фуран-2-ил)(фенил)метил)тио)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол 71f**

Светло-жёлтый порошок, выход 55%, т.пл. 160–161 °С (из толуола-гексана). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1600, 1562 и 1498 (Fu), 3057 и 767 (C–H), 1022 (CO–C).

**2-(((5-(Нафт-2-ил)фуран-2-ил)(фенил)метил)тио)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол 71g**

Светло-жёлтый порошок, выход 12%, т.пл. 145–146 °С (из толуола-гексана). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1587, 1562 и 1490 (Fu), 3055 и 763 (C–H), 1045 (CO–C).

**2-(((5-(4-Фторфенил)фуран-2-ил)(фенил)метил)тио)-4,5-дифенил-1H-имидазол 71h**

Белый порошок, выход 72%, т.пл. 193–194 °С (из толуола-гексана). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1600, 1558 и 1490 (Fu), 3055 и 761(C–H), 1085 (CO–C).

**2-(((5-(4-Фторфенил)фуран-2-ил)(*p*-толил)метил)тио)-4,5-дифенил-1H-имидазол 71i**

Ярко-жёлтый порошок, выход 26%, т.пл. 203–204 °С (из реакционной смеси). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1614, 1531 и 1467 (Fu), 3055 и 761(C–H), 1085 (CO–C).

**4,5-Дифенил-2-(((5-фенилфуран-2-ил)(*p*-толил)метил)тио)-1H-имидазол 71j**

Белый порошок, выход 20%, т.пл. 160–161 °С (из толуола-гексана). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1610, 1577 и 1498 (Fu), 3016 и 759 (C–H), 872 (CO–C).

**2-(((4-Хлорфенил)(5-фенилфуран-2-ил)метил)тио)-4,5-дифенил-1H-имидазол 71k**

Белый порошок, выход 38%, т.пл. 150–152 °С (из толуола-гексана). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1602, 1523 и 1489 (Fu), 3061 и 759 (C–H), 1089 (CO–C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.16 (1H, с, S–CH), 6.41 (1H, д, HFu,  $J = 3.4$ ), 6.86 (1H, д, HFu,  $J = 3.5$ ), 7.08 (1H, д, HAr,  $J = 7.6$ ), 7.18 – 7.39 (9H, м, HAr), 7.32 – 7.52 (6H, м, HAr), 7.36 – 7.53 (3H, м, HAr), 12.51 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 49.48 (S–CH), 107.19 (C-3 Fu), 111.23 (C-4 Fu), 128.06 (C-2,6 Ar, C-2,6 5-Ph, C-2,3,5,6 4-Ph), 128.56 (C-2,3,5,6Ph, C-3,4,5 5-Ph), 128.83 (C-5,6 Ar), 129.15 (C-4 Ph), 129.31 (C-4 4-Ph), 130.69 (C-1 Ph, C-1 4-Ph, C-1 5-Ph, C-5 Im), 133.07 (C-4 Ar), 137.62 (C-1 Ar, C-4Im), 149.57 (C-2 Im), 152.74 (C-2 Fu), 153.64 (C-5 Fu).

**2-(((5-(4-Хлорфенил)фуран-2-ил)(фенил)метил)тио)-1H-имидазол 71l**

Белый порошок, выход 49%, т.пл. 133–135 °С (из реакционной смеси). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1558, 1504 и 1463 (Fu), 3049 и 740 (C–H), 1093 (CO–C).

### **Проведение скрининга цитотоксичности на опухолевых клетках.**

**Культивирование клеток:** опухолевые клетки A431, MCF-7, T24 и HCT-116 культивировались в полной ростовой среде (DMEM, DMEM/F12 или RPMI-1640), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1% раствор глютамина и антибиотиков-антимикотиков (пенициллин, амфотерицин В и гентамицин), в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (5% CO<sub>2</sub>) при температуре 37 °С и 90% влажности.

**Скрининг:** в 384-х луночные планшеты высевались клетки в полной ростовой среде из расчета  $2 \cdot 10^3$  клеток/30 мкл на лунку, после чего клеткам давали возможность прикрепиться в течение 24 ч в условиях культивирования. Далее в каждую ячейку, в трипликатах, вносили растворы исследуемых соединений в полной ростовой среде, в количестве 30 мкл на лунку, для достижения конечной концентрации исследуемого соединения 30 мкмоль/л. Далее планшеты инкубировали в течение 48 ч в условиях культивирования. После в каждую ячейку добавляли 20 мкл раствора МТТ-красителя с концентрацией 5 мкг/мл и продолжали культивирование в течение 4 часов. По окончании образования фармаза, среду из ячеек аспирировали и добавляли ДМСО из расчета 60 мкл на лунку. После растворения фармазана, раствор фотометрировали при 560 нм.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Взаимодействие 1,5-дизамещённые пент-2-ен-4-ин-1-онов в условиях тиолирования с 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2-тиолом и 1*H*-имидазол-2-тиолом протекает с образованием 2,5-дизамещённых фуранов.

2. Высокоэффективный синтез реализуется при комнатной температуре, при использовании в качестве катализатора триэтиламина, растворителя– абсолютированного метанола.

3. Региоселективность присоединения 2-меркапроимидазолов к сопряжённым енинонам не зависит от заместителей в исходных соединениях.

4. Структуры полученных производных фурана подтверждено путём ИК и ЯМР ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) спектроскопии.

5. Некоторые из синтезированных фурановых сульфидов противоопухолевой активностью.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коновалов Д.А. Природные полиацетиленовые соединения / Д.А. Коновалов // Фармация и фармакология. – 2014. – Т. 5. – № 4. – С 23-47.
2. Gao P. Activity of the botanical aphicides 1,5-diphenyl-1-pentanone and 1,5-diphenyl-2-penten-1-one on two species of Aphididnae / P. Gao, T. Hou, R. Gao, Q. Cui, S. Liu // Pest Management Science. – 2001. – Vol. 3. – № 57. – P. 307-310.
3. Sardjiman S.S. 1,5-Diphenyl-1,4-pentadiene-3-ones and cyclic analogues as antioxidative agents. Synthesis and structure-activity relationship / S. S. Sardjiman, M. S. Reksohadiprodjo, L. Hakim [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 1997. – Vol. 32. – № 7-8. – P. 625-630.
4. Голованов А. А. Синтез 1,5-дизамещенных (*E*)-пент-2-ен-4-ин-1-онов / А. А. Голованов, Д. Р. Латыпова, В. В. Бекин [и др.] // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49. – №. 9. – С. 1282-1286.
5. Chinta B. S. Stereoselective, Cascade Synthesis of trans-Enynones through Coupling-Isomerization Reaction / B.S. Chinta, B. Baire // J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 80. – № 20. – P. 10208-10217.
6. Geyer M. Synthesis and Olfactory Characterization of Novel Silicon-Containing Acyclic Dienone Musk Odorants / M. Geyer, J. Bauer, C. Burschka, P. Kraft [et al.] // Eur. J. Inorg. Chem. – 2011. – Vol. 2011. – №. 17. – P. 2769-2776.
7. Manikanta G. Stereoselective total synthesis of ent-Hyptenolide/ G. Manikanta, G. Raju, P.R. Krishna // RSC Advances. – 2015. – Vol. 11. – № 5. – P. 7964-7969.
8. Wen M. Cu (II)-catalyzed one-pot synthesis of fully substituted dihydrothiophenes and thiophenes from thioamides and enynones / M. Wen, P.P. Sun, X. Luo, W.P. Deng // Tetrahedron Lett. – 2018. – Т. 74. – №. 31. – P. 4168-4173.

9. Голованов А. А. Оценка электрофильности 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов квантово-химическим методом / А.А. Голованов, В.В. Бекин, В.С.Писарева // Баш. хим. ж. – 2012. – Т. 19. – № 1. – С. 130-134.
10. Гусев Б.П. Реакции нуклеофильного присоединения в ряду замещенных диацетиленов. / Б.П. Гусев, Е.А. Эльперина, В.Ф. Кучеров // В сб.: Химия ацетилена. – М.: Наука, 1968 – С. 105-109.
11. Saulnier S. Bronsted Acid Promoted Cyclization of Cross-Conjugated Enynones Into Dihydropyran-4-Ones / S. Saulnier, S.V. Lozovskiy, A. A. Golovanov [идр.] // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 2017. – № 25. – P. 3635-3645.
12. Ciesielski J. Gold(III) Chloride-Catalyzed 6-endo-trig Oxa-Michael Addition Reactions for Diastereoselective Synthesis of Fused Tetrahydropyranones / J. Ciesielski, D. Labuf, H.A. Stern, A.J. Frontier // Adv. Synth. Catal. – 2013. – Vol. 355. – № 10. – P. 2077-2082.
13. Пирсон Р.Дж. Жесткие и мягкие кислоты и основания / Р.Дж. Пирсон // Успехи химии. – 1971. – Т. 40. – № 7. – С. 1259-1282.
14. Menta D. 4-thiazolidinone-a new profile of various pharmacological activities / D.P. Mehta, N.P.S. Sengar, A.K. Pathak // Oriental J Chem. – 2008. – Vol. 24. – № 2. – P. 441-454.
15. Chatrabhuji P.M. Synthesis and antimicrobial activity of some 2-aryl-3-[(4-methyl cinnamoyl amino)-4-oxo-thiazolidines with synthesis and antimicrobial activity of some 2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(4-methyl cinnamoyl amino)-4-oxo-thiazolidines // P.M Chatrabhuji, K.S Nimavat, K.B Vyas [et al.] // Res. J. Pharm., Biol., Chem. Sci. – 2010. – Vol. 1. – № 3. – P. 451-455.
16. Vartale S.P. Synthesis, Characterization and antimicrobial activity of 6/7-Substituted Quinolines-4-thiazolidinones / S.P. Vartale, A.V. Pawde, N.K. Halikar [et al.] // Res. J. Pharm., Biol., Chem. Sci. – 2010. – Vol. 1. – № 4. – P. 1061-1067.

17. Capan. G. Synthesis and Antimicrobial Evaluation Of Some Novel Optically Active 4-Thiazolidinones Derivatives / G. Capan, N. Ulusoy, N. Ergenc [et al.] // *Monatsh. Chem.* – 1999. – Vol. 130. – P. 1399-1407.
18. Оаэ С. Сера в природе и лаборатории / С. Оаэ // *Наука и человечество*. М.: Знание, 1983. – С. 275-281.
19. Мазаев В.Е., Коршунов М.А. // XV науч. сессия по химии и технологии орг. серы и сернистых нефтей. Уфа, 1979. с. 45.
20. Оаэ С. Химия органических соединений серы. / С. Оаэ; Пер. с яп. – М.: Химия, 1975. – 512 с.
21. Соколовский В.В. Тиоловые соединения в биохимических механизмах жизнедеятельности. / В.В. Соколовский // *Тиоловые соединения и биохимические механизмы патологических процессов*. // *Труды ЛСГМИ Л.* – 1979. – Т. 125. – С. 5–9.
22. Rosiak A. Synthesis of unsymmetrically 2,6-disubstituted 2,3-dihydrothiopyran-4-ones / A. Rosiak, J. Christoffers // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47. – № 29. – P. 5095-5097.
23. Rosiak A. Synthesis of 2,3-Dihydrothiopyran-4-ones from 3-Oxo-1-pentene-4-ynes / A. Rosiak, R.M. Müller, J. Christoffers // *Monatsh. Chem.* – 2007. – Vol. 138. – № 1. – P. 13-26.
24. Бондарев Г. Н. Закономерности в реакциях присоединения к сопряжённому ениновому кетонам / Г.Н. Бондарев, А.А. Петров // *ЖОрХ.* – 1968. – Т. 4. – №. 1-6. – С. 27.
25. Kowalczyk R. Stereoselective thia-Michael 1,4-Addition to Acyclic 2,4-Dienones and 2-En-4-ynones/ R. Kowalczyk, P.J. Boratyński // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – Vol. 358. – № 8. – P. 1289-1295.
26. Golovanov A.A. Nucleophilic sulfanylation of 1,5-disubstituted pent-2-en-4-yn-1-ones / A.A. Golovanov, D.M. Gusev, A.V. Vologzhanina [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 50. – №. 1. – P. 21-28.

27. Kolos N.N. Condensed systems based on 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole / N.N. Kolos, V.D. Orlov, E.K. Slobodina [et al.] // Chem. Heterocycl. Compd. – 1992. – Vol. 28. – № 2. – P. 222-227.
28. Casey C.P. Furan Forming Reactions of cis-2-Alken-4-yn-1-ones / C.P. Casey, N.A. Strotman // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70. – № 7. – P. 2576-2581.
29. Miller R.D. The Synthesis of Electron Donor-acceptor Substituted Pyrazoles / R.D. Miller, O. Reiser // J. Heterocycl. Chem. – 1993. – Vol. 30. – № 3. – P. 755-763.
30. Ботвинник Е.В. Взаимодействие дибензальацетона и 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она с монозамещенными гидразинами / Е.В. Ботвинник, А.Н. Бландов, М.А. Кузнецов // ЖОрХ. – 2001. – Т. 37. № 3. – С. 446-450.
31. Heffernan S.J. Double Gold-Catalysed Annulation of Indoles by Enynones / S.J. Heffernan, J.P. Tellam, M.E. Queru [et al.] // Adv. Synth. Catal. – 2013. – Vol. 355. – № 6. – P. 1149-1159.
32. Golovanov A.A. Synthesis of 5-amino-1,5-diarylpenta-2,4-dien-1-ones / A.A. Golovanov, I.S. Odin, A.V. Vologzhanina [et al.] // Russ. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 50. – № 7. – P. 963-967.
33. Golovanov A.A. Nucleophilic Addition of Heterocyclic Amines to Conjugated Enyne Ketones / A.A. Golovanov, V.V. Bekin, I.S. Odin [et al.] // Russ. J. Org. Chem. – 2015 – Vol. 51. – № 12. – P. 1688-1692.
34. Odin I.S. Synthesis and Acylation of 3-Aryl-5-(2-phenylethynyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazoles / I.S. Odin, A.A. Golovanov, V.V. Bekin [et al.] // Chem. Heterocycl. Compd. – 2014. – Vol. 49. – № 11. – P. 1687-1690.
35. Лукевиц Э.Я. Биологическая активность производных фурана / Э.Я. Лукевиц, Л.Е. Демичева // ХГС. – 1993. – Т. 29. – № 3. – С. 243-267.
36. Новиков О.О. Формирование новых подходов к анализу и дальнейшему использованию лекарственных средств группы 5-нитрофурана :

автореферат дис. ... доктора фармацевтических наук : 15.00.02 : защищена 06.06.2003 / Новиков Олег Олегович. – Рязань, 2003. – 36 с.

37. Алексеева Л.Н. Антибактериальные препараты производные 5-нитрофурана / Л.Н. Алексеева // Изд. АН Латв. ССР. – Рига, 1963. – 237 с.

38. Venter K. Screening furan derivatives for novel pesticides / K. Venter, M. Trushule, N. Rozhkova, E. Lukevits // Izv. Latv. Akad. Nauk. – 1990. – № 10. – P. 116-119.

39. Пат. RU 2 247 123 C2 (2000). Гексагидрофурано [2,3-*b*] фуран-3-ил-*n*-{3-[(1,3-бензодиоксол-5-илсульфонил)(изобутил)амино]-1-бензил-2-гидроксипропил} карбамат, фармацевтическая композиция на их основе, способ ингибирования и способ лечения / П. Т. Вигеринк [и др.]. – Заявл. 10.12.2003 ; опубл. 27.02.2005.

40. Самотруева М.А. Фармакологическая активность производных пиримидинов / М.А. Самотруева, А.А. Цибизова, А.Л. Ясенявская [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10. – №1. – С. 12-29.

41. Шипиловских, С.А. Синтез биологически активных веществ на основе химических превращений 3(2)-(2-тиенил)иминофуран-2(3)-онов / С.А. Шипиловских, Р.Р. Махмудов, А.О. Панченко, А.Е. Рубцов // Современные аспекты химии: материалы 1-й студентов школы-конф. – Пермь, 2012. – С. 76-78.

42. Du X. A general and efficient synthesis of substituted furans and dihydrofurans via gold-catalyzed cyclization of (Z)-2-en-4-yn-1-ols / X. Du, F. Song; Y. Lu, H. Chen // Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 65. – № 9. – P. 1839-1845.

43. Du X. New Synthetic Approach for the Construction of Multisubstituted 2-Acyl Furans by the IBX-Mediated Cascade Oxidation/Cyclization of cis-2-En-4-yn-1-ols (IBX=2-Iodoxybenzoic Acid) / X. Du, H. Chen, Y. Liu // Chem. Eur. J. – 2008. – Vol. 14. – № 31. – P. 9495-9498.

44. Liu Y. Gold-Catalyzed Cyclization of (Z)-2-En-4-yn-1-ols: Highly Efficient Synthesis of Fully Substituted Dihydrofurans and Furans / Y. Liu, F.

Song, Z. Song, M. Liu, B. Yan // *Organic Letters*. – 2005. – Vol. 7. – № 24. – P. 5409-5412.

45. McDonald F.E. Mechanism of Molybdenum Pentacarbonyl-Catalyzed Cyclizations of Alkynols and Epoxyalkynes / F.E. McDonald, C.C. Schultz // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – Vol. 116. – № 20. – P. 9363-9364.

46. Du X. Highly Efficient Synthesis of Multisubstituted 2-Acyl Furans via PIFA/I<sub>2</sub>-Mediated Oxidative Cycloisomerization of cis-2-En-4-yn-1-ols / X. Du, H. Chen, Y. Chen, Y. Liu [et al.] // *Synlett*. – 2011. – Vol. 2011. – № 7. – P. 1010-1014.

47. Zhang Y. Synthesis of Pyrroles through Coupling of Enyne Hydrazones with Fischer Carbene Complexes / Y. Zhang, J. Herndon // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5. – № 12. – P. 2043-2045.

48. Kuroda H. A convenient method for the preparation of  $\alpha$ -vinylfurans by phosphine-initiated reactions of various substituted enynes bearing a carbonyl group with aldehydes / H. Kuroda, E. Hanaki; H. Izawa, M. Kano, H. Itahashi // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 60. – № 18. – P. 1913-1920.

49. Casey C.P. Furan Forming Reactions of cis-2-Alken-4-yn-1-ones/ C.P. Casey, N.A. Strotman // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – № 7. – P. 2576-2581.

50. Clark J.S. Organocatalytic Synthesis of Highly Substituted Furfuryl Alcohols and Amines / J.S. Clark, A. Boyer, A. Aimon [ et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – Vol. 51. – № 48. – P. 12128-12131.

51. Luo H. A Route to Polysubstituted Aziridines from Carbenes and Imines through a Nondiazo Approach / H. Luo, K. Chen, H. Jiang, S. Zhu // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18. – № 20. – P. 5208-5211.

52. Kuroda H. A Convenient Method for the Preparation of Furans by the Phosphine-Initiated Reactions of Enynes Bearing a Carbonyl Group / H. Kuroda, E. Hanaki, M. Kawakami // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40. – № 19. – P. 3753-3756.

53. Liu P. Stereoselective Synthesis of Tetrasubstituted Furylalkenes via Gold-Catalyzed Cross-Coupling of Enynones with Diazo Compounds / P. Liu, J. Sun // *Org. Lett.* – 2017. – Vol. 19. – №. 13. – P. 3482-3485.
54. Siva Kumari A. L. Gold-Catalyzed Concomitant [3+ 3] Cycloaddition/Cascade Heterocyclization of Enynones/Enynals with Azides Leading to Furanotriazines / A. L. Siva Kumari, K. C. Kumara Swamy // *J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 81. – №. 4. – P. 1425-1433.
55. Gao H. Highly Substituted Furo [3,4-*c*] azepines by Gold (I)-Catalyzed Diastereoselective Tandem Double Heterocyclizations and 1, 2-Alkyl Migration / H. Gao, X. Zhao, Y. Yu, J. Zhang // *Chem. Eur. J.* – 2010. – Vol. 16. – №. 2. – P. 456-459.
56. Zheng Y. Gold-Catalyzed Tandem Dual Heterocyclization of Enynones with 1, 3, 5-Triazines: Bicyclic Furan Synthesis and Mechanistic Insights / Y. Zheng, Y. Chi, M. Bao, L. Qiu, X. Xu // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – №. 4. – P. 2129-2135.
57. Dong J. A new Anion Relay Enabled [3+3]-Annulation of Active Methylene Isocyanides and Ene-Yne-Ketones / J. Dong, L Bao, Z Hu, S Ma [et al.] // *Org. Lett.* – 2018. – Vol. 20. – №. 4. – P. 1244-1247.
58. Xie X. One-Pot Synthesis of Indole-Fused Scaffolds via Gold-Catalyzed Tandem Annulation Reactions of 1,2-Bis(alkynyl)-2-en-1-ones with Indoles / X. Xie, X. Du, Y. Chen, Y. Liu // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76. – №. 21. – P. 9175-9181.
59. Golovanov A.A. A new example of cyclization of (*E*)-1,5-diaryl-pent-2-en-4-yn-1-one of functionalized furan derivatives / A.A. Golovanov, V.V. Bekin., S.S. Zlotskii, Yu.A. Kunavin [et al.] // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – Vol. 51. – №. 10. – P. 929-932.
60. Преч, Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер. - М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 439 с.: ил.

61. Harris N.V. Acyl-CoA: cholesterol O-acyl transferase (ACAT) inhibitors. 1,2-(Alkylthio)-4,5-diphenyl-1H-imidazoles as potent inhibitors of ACAT / N.V. Harris, C. Smith, M.J. Ashton, A.W. Bridge [et al.] // J. Med. Chem. – 1992. – Vol. 35. – №. 23. – P. 4384-4392.