

Д.Т. Кожич¹, С.В. Слонская¹, С.М. Арабей¹, М.С. Абрамович²

¹Белорусский государственный технологический университет, г. Минск

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

НОВЫЕ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА 2,5-ДИФЕНИЛТИОФЕНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ, КАК ПРЕКУРСОРОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ БИОПЕСТИЦИДОВ

Рецензент: канд. биол. наук Войтка Д.В.

Аннотация. Осуществлены усовершенствованные двухстадийная и препаративная «*one-pot*» методики синтеза 2,5-дифенилтиофена и его метокси- и бромпроизводных из соответствующих терминальных арилацетиленов. С учетом условий и принципов «зеленой» химии синтеза реализованны с такими важными критериями, как экономия атомов, доступность и дешевизна реагентов. Полученные соединения могут быть использованы для синтеза аналогов биопестицидов.

Ключевые слова: дифенилтиофен, терминальный ацетилен, пятичленные гетероциклы, «*one-pot*» синтез, катализатор, биопестицид.

Введение. Современное сельскохозяйственное производство невозможно представить без использования большого набора пестицидов, как химических препаратов для защиты растений от болезней, насекомых, сорняков и разнообразных воздействий внешней среды. Пестициды являются органическими соединениями, как правило, синтетического происхождения и в большинстве своем не разрушаются ни ферментативными системами растений, ни физическими и химическими воздействиями извне. Эта особенность приводит к их накоплению в почве и воде, и, как следствие, в собираемом урожае, а значит и в организмах животного происхождения. Таким образом, широкое применение традиционных пестицидов вызывает потенциальную опасность для человека и окружающей среды. Поэтому в настоящее время в мире существует острая необходимость разработки пестицидов нового поколения – препаратов, позволяющих получать экологически чистые продукты питания. Одним из способов уменьшения вредного воздействия пестицидов является использование биопестицидов, т. е. пестицидов биологического происхождения, полученных из таких природных материалов, как животные, растения, бактерии и некоторые минералы [1].

Известно, что многие растения самостоятельно синтезируют собственные защитные натуральные вещества (биопестициды), способные защитить их от вредителей и стрессовых условий внешней среды [2]. Они не загрязняют окружающую среду и сельхозпродукцию, поскольку действуют в малых концентрациях, а их действие направлено исключительно на определенную группу вредителей (избирательность, селективность воздействия). Более того, в отличие от традиционных пестицидов, к которым быстро привыкают живые организмы, биопестициды отличаются отсутствием резистентности растений и насекомых к их действию, что усиливает эффективность их защитных мер. Таким образом, применение биопестицидов логически вписывается в концепцию «зелёной» химии в отношении устойчивого сельского хозяйства – это стратегия наращивания производства продовольствия с сохранением чистоты почвы, воды, флоры и фауны, т.е. без ущерба для окружающей среды и населения. К сожалению, скорость наработки растениями таких природных веществ в нужном количестве не всегда достаточна для их эффективной защиты. Поэтому дополнительное выделение биопестицидов из другого природного сырья или получение их синтетическим путем могут служить одним из эффективных путей повышения устойчивости и урожайности сельскохозяйственных культур с минимизацией экологических последствий.

Как правило, большинство известных биопестицидов имеют структуру, содержащую гетероциклический компонент. Например, известен целый ряд биопестицидов тиафенового ряда, выделенных из растений [3, 4]. Цель настоящего исследования – разработка препаративных и простых методик синтеза 2,5-дифенитиафена (2,5-ДФТ) и его производных из доступных и дешевых реактивов, которые не требуют сложного химического оборудования и отвечающие принципам и критериям «зеленой» химии [5]. Эти соединения тиафенового ряда могут стать ключевыми компонентами (прекурсорами) для получения синтетических аналогов биопестицидов. Настоящая работа является продолжением исследований по синтезу производных пятичленных гетероциклических соединений и их испытаний на растениях, показавших их ростстимулирующую активность [6, 7].

Существует два варианта реального планирования и реализации конкретного синтеза: первый – когда определено исходное соединение (прекурсор) и нужно выбрать оптимальный путь его превращения в конечный продукт; второй – когда известен конечный продукт и нужно определиться, какие исходные соединения потребуются для его синтеза и какими способами можно его получить.

Сформулированная в работе цель требует того, что для получения конечных продуктов (производных тиафена) нужно выбрать исходные соединения и определиться с методиками их превращения в конечные. Анализ литературных источников показал, что наиболее доступными и предпочтительными исходными соединениями для получения пятичленных гетероциклических соединений являются терминальные ацетилены (см. рисунок 1).

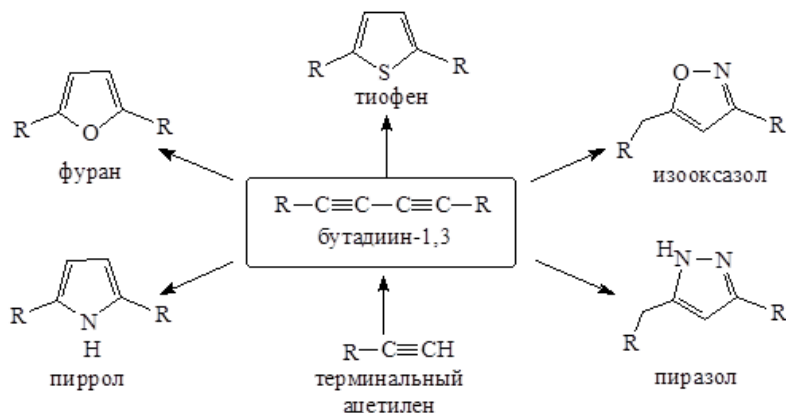


Рисунок 1 – Схема основных стадий синтеза замещенных пятичленных гетероциклических соединений

Две стадии синтеза замещенных пятичленных гетероциклических соединений, изображенные на рисунке 1, могут быть реализованы следующим образом. Первоначально, путем окислительной димеризации в присутствии катализаторов, исходный терминальный ацетилен образует производное бутадиена-1,3 (первая стадия). Далее путем циклизации бутадиена-1,3 (вторая стадия) получают конечный продукт. Например, с помощью серы или ее производных получается конечное соединение – тиафен и его производные. Рисунок 1 отражает универсальность использования терминальных ацетиленов для синтеза других замещенных пятичленных гетероциклических соединений пиррола, фурана, изоксазола, пиразола и др., которые могут потенциально обладать биологической активностью.

Методики синтеза 2,5-ДФТ и его производных. Несмотря на то, что в литературе описан ряд методов реализации двух описанных выше стадий синтеза 2,5-ДФТ [8], в данной работе на основе принципов «зеленой» химии разработаны новые методики синтеза этого соединения и его производных (2,5-ди(4-метоксифенил)тиофена и 2,5-ди(4-бром-

фенил)тиофена), которые упростили осуществление литературных синтетических подходов.

Двухстадийная методика синтеза 2,5-ДФТ и его производных на основе реакции циклизации соответствующих сопряженных бутадиinov была реализован по схеме, изображенной на рисунке 2.

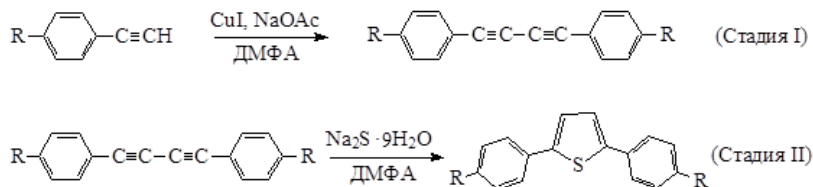


Рисунок 2 – Схема двухстадийного синтеза 2,5-ДФТ и его диметокси- и дибромпроизводных

На стадии I получен 1,4-дифенилбутадиин-1,3 или, соответственно, 1,4-ди(4-метоксифенил)бутадиин-1,3 и 1,4-ди(4-бромфенил)бутадиин-1,3. Для этого к перемешиваемому раствору 4-фенилацетилена (4-метоксифенилацетилена или 4-бромфенилацетилена) (5 ммоль) в 10 мл ДМФА добавляли CuI (1 ммоль) как катализатор и плавленный ацетат натрия NaOAc (5 ммоль). Полученная смесь перемешивалась при 90°C на открытом воздухе в течение ~8 часов (~9 и ~6 часов для соответствующих производных). Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). После охлаждения реакционная смесь профильтровывалась через небольшой слой окиси алюминия. К образованному элюату добавляли воду до прекращения выделения осадка. Полученный осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой на фильтре. Сырой продукт подвергался очистке с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир или дихлорэтан). После перекристаллизации из изопропилового спирта (или хлороформа) выход целевого продукта стадии I составил 85 % (67 % и 65 % для соответствующих производных).

На стадии II получен 2,5-ДФТ (2,5-ди(4-метоксифенил)тиофен и 2,5-ди(4-бромфенил)тиофен). Для этого к перемешиваемому раствору 1,4-дифенилбутадиина-1,3 (1,4-ди(4-метоксифенил)бутадиина-1,3 и 1,4-ди(4-бромфенил)бутадиина-1,3) (1 ммоль) в 10 мл ДМФА добавляли Na₂S · 9H₂O (3 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали 10 часов (12 и 3 часа для соответствующих производных) при 90°C. Затем при перемешивании к реакционной смеси добавляли воду до прекращения выделения осадка. Полученный осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой на фильтре. Сырой продукт

подвергался очистке с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – этилацетат или дихлорэтан). После перекристаллизации из петroleйного эфира (или хлороформа) выход конечного продукта составил 86 % (76 % и 74 % для соответствующих производных). Чистота полученных веществ, отсутствие изомерных и побочных продуктов на стадиях I и II подтверждена методом ТСХ и совпадением их температур плавления с литературными данными.

«One-pot» методика синтеза. Современная стратегия органического синтеза стремится к эффективности, простоте и экологичности предлагаемых синтетических методов с соблюдением основополагающих принципов «зеленой» химии. Среди них широкое распространение получил синтетический метод «one-pot» (синтез в «одном сосуде»), который позволяет осуществить несколько превращений в одной реакционной емкости без выделения промежуточных продуктов [9]. В результате апробации этого метода в настоящей работе две стадии синтеза 2,5-ДФТ и его производных были реализованы без выделения и очистки промежуточных 1,4-дифенилбутадиина-1,3, а также 1,4-ди(4-метоксифенил)бутадиина-1,3 и 1,4-ди(4-бромфенил)бутадиина-1,3 (с применением в качестве растворителя ДМСО).

К примеру, «one-pot» методика синтеза 2,5-ДФТ состояла в следующем. К перемешиваемому раствору (11 мл фенилацетилена в 80 мл ДСМО) добавляли 1,9 г CuI как катализатора (в отличие от экзотических и дорогостоящих палладиевых или иридиевых катализаторов [10]) и 8,2 г плавленного ацетата натрия. Полученная смесь перемешивалась при 90°C на открытом воздухе в течение 9 часов. После охлаждения реакционная смесь профильтровывалась через небольшой слой окиси алюминия, а сама окись алюминия дополнительно промывалась ДСМО так, чтобы общий объем элюата достиг 210 мл. К полученному элюату добавляли 72 г сульфида натрия $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ и полученную реакционную смесь перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Для выделения конечного продукта исключена стадия его экстракции, которая заменена простым добавлением воды к реакционной смеси, приводящей к высаждению продукта в виде осадка, что позволило в итоге сократить затраты времени и реактивов на проведение синтеза. Полученный осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой на фильтре. После перекристаллизации из изопропилового спирта выход конечного продукта (2,5-ДФТ) составил 81 %.

При аналогичных условиях «one-pot» методикой также были получены диметокси- и дибромзамещенный 2,5-ДФТ. Контроль над полнотой протекания «one-pot» синтеза и чистотой полученных веществ осуществлялся с помощью тонкослойной хроматографии, а также совпадением температуры плавления ($T_{\text{пл}} = 147\text{-}149^\circ\text{C}$) с литературными

данными. Дополнительным подтверждением достоверности структуры полученных соединений является соответствие их спектрально-люминесцентных свойств (максимумы полос поглощения синтезированных соединений в н-гексане лежат в области 325-335 нм) литературным.

Результаты и их обсуждение. Анализ литературных источников показывает, что для синтеза структур, содержащих в своем составе тиюфен, по-прежнему наиболее широкое распространение имеют реакции кросс-сочетания самого тиюфена или его производных с использованием дорогих и трудно доступных реактивов и катализаторов [10]. Для сравнения полученных в работе результатов из 16 известных и описанных в литературе «one-pot» методов получения 2,5-ДФТ выбраны пять, в которых выход конечного продукта был не менее 60 %, но которые обладали рядом существенных недостатков (схематически отмечены на рисунке 3).

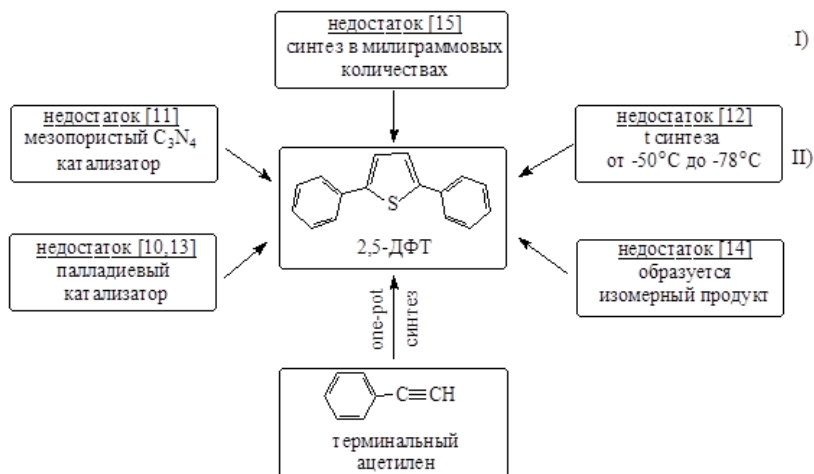


Рисунок 3 – Недостатки известных «one-pot» синтезов 2,5-ДФТ

Методики синтеза 2,5-ДФТ и его производных, реализованные и описанные в настоящей работе, имеют ряд преимуществ по сравнению с описанными в литературе:

- исключено использование экзотических и дорогостоящих катализаторов на основе переходных металлов (палладий или иридий) путем их замены на доступные, менее токсичные и более дешевые соли меди;
- реакции проведены при комнатной температуре или при нагревании не более чем 100 °C;
- не требуется проведения реакций в абсолютных (обезвоженных) средах;
- использована замена стадии экстракции конечных продуктов на их высаживание водой;

- стадии синтеза исключают образование изомерных и побочных продуктов;
- выходы продуктов на обеих стадиях не менее 60 %;
- техническая реализация синтетических процедур реализуется без использования сложного химического оборудования.

Важно отметить, что апробированный в работе «one-pot» метод синтеза дифенилтиофенов можно рассматривать в качестве альтернативного метода, наиболее соответствующего принципам и критериям «зеленой» химии.

Заключение. В работе предложена и экспериментально реализована двухстадийная методика синтеза 2,5-ДФТ и его производных из соответствующих терминальных фенилацетиленов, обладающая рядом преимуществ по сравнению с известными. Для учета критериев и принципов «зеленой» химии была также апробирована препаративная «one pot» методика синтеза 2,5-ДФТ с учетом важных критериев экономии атомов, доступности и дешевизны реагентов. Показано, что осуществленные синтетические превращения позволили избежать применения дорогостоящих и чувствительных к воздуху и влаге палладиевых и иридиевых катализаторов. Кроме того, «one-pot» методика позволила исключить стадию выделения промежуточного продукта и достичь высокого выхода конечного продукта. Предложенные и реализованные двухстадийная и «one-pot» методики получения производных 2,5-дифенилтиофена с электронодонорными (2,5-ди(4-метоксифенил)тиофен) или электроноакцепторными (2,5-ди(4-бромфенил)тиофен) заместителями, сводящиеся к замене стадии экстракции конечных продуктов на их высаживание водой и приводящие к существенному сокращению времени получения конечного продукта, уменьшению количества отходов и объемов потребляемых растворителей. С целью развития работ в этом направлении планируется реализовать синтез терминальных ацетиленов гетероароматических соединений для получения новых производных тиофена и других пятичленных гетероциклов, способных заменить ряд традиционных пестицидов.

Список литературы

1. What are Biopesticides? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/what-are-biopesticides>.
2. Соколов, Ю. А. Элиситоры и их применение в сельском хозяйстве / Ю. А. Соколов. – Минск: «Беларуская навука», 2016. – 201 с.
3. Antifungal Activity of Thiophenes from *Echinops ritro* / N.Fokialakis [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2006. – Vol. 54, № 5. – P. 1651–1655.
4. Novel Substituted Thiophenes and Sulf-Polyacetylene Ester from *Echinops ritro* L. / L.-B. Li [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, №4. – P. 805.
5. Anastas, P. T. Green chemistry: theory and practice / P. T. Anastas, J. C. Warner. – Oxford University Press, 2000. – 135 p.

6. 5-R-тиофен-2-карбоновые кислоты, содержащие пиррольный цикл: пат. Украина 46050 / О. С. Пелипец, Е. Й. Михе́дькина, Е. В. Би́бик, В. Г. Диндорого, Л. А. Луценко, Д. Т. Кожич, С. С. Крамаренко. – Оpubл. 10.12.2009.
7. Синтез полизамещенных тиенилпирролов и их исследование в качестве регуляторов роста растений / Е. И. Михе́дькина [и др.] // Журнал органической и фармацевтической химии. – 2019. – Т. 17, №2. – С. 18–25.
8. A Saddle-shaped Macrocyclic Comprising 2,5-Diphenylthiophene Units / T. Iwanaga [et al.] // Chemistry Letters. – 2018. – Vol.47, №6. – P. 760–762.
9. Hayashi, Y. Pot economy and one-pot synthesis / Y. Hayashi // Chemical Science. – 2016. – Vol. 7, №2. – P. 866–880.
10. Pd-Catalyzed β -Selective C-H Arylation of Thiophenes with Triarylantimony Difluorides / Y. Kitamura [et al.] // Asian Journal of Organic Chemistry. – 2019. – Vol. 8, №1. – P. 138–143.
11. Copper Nanoparticles on Ordered Mesoporous Carbon Nitride Support: a Superior Catalyst for Homo and Cross Coupling of Terminal Alkynes under Base Free Conditions / H. Xu [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2019. – Vol. 2019, №39. – P. 6690–6696.
12. Nishiyama, H. Transformation of Regioregular Organotitanium Polymers into Group 16 Heterole Containing π Conjugated Materials / H. Nishiyama, T. Kino, I. Tomita // Macromolecular Rapid Communications. – 2012. – Vol. 33, №6-7. – P. 545–549.
13. Silver Catalyzed Regio and Stereoselective Thiocyanation of Haloalkynes: Access to (Z) Vinyl Thiocyanates / G. Jiang [et al.] // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2017. – Vol. 359, №7. – P. 1208–1212.
14. Darabi, H. R. Development of a Synthesis of Diphenylthiophenes via a One-Pot Reaction of Phenylacetylene and Sulfur / H. R. Darabi, K. Aghapoor, F. Mohsenzadeh // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements – 2005. – Vol. 180, №11. – P. 2483–2489.
15. A general approach to arylated furans, pyrroles, and thiophenes / Q. Zheng [et al.] // Tetrahedron. 2014. – Vol. 70, №44. – P. 8252–8256.

D.T. Kozhich¹, S.V. Slonskaya¹, S.M. Arabey¹, M.S. Abramovich²

¹Belarusian State Technological University, Minsk

²Lomonosov Moscow State University

NEW METHODS OF 2,5-DIPHENYLTHIOPHENE AND ITS DERIVATIVES SYNTHESIS AS PRECURSORS FOR GETTING THE SYNTHETIC BIOPESTICIDES ANALOGUES

Annotation. The improved two-stage and preparative “one-pot” methods for the synthesis of 2,5-diphenylthiophene and its methoxy and bromo derivatives from the corresponding terminal arylacetylenes have been realized. Taking into account the conditions and principles of “green” chemistry, the syntheses are implemented with such important criteria as saving of atoms, availability and low cost of reagents. The resulting compounds can be used for the synthesis of biopesticide analogues.

Key words: diphenylthiophene, terminal acetylene, five-membered heterocycles, “one-pot” synthesis, catalyst, biopesticide.