

VILNIAUS UNIVERSITETAS  
CHEMIJOS FAKULTETAS  
POLIMERŲ CHEMIJOS KATEDRA

Vaida Jelinskaitė

## 2,5-DITIENILFURANO DARINIŲ SINTEZĖ

Baigiamasis darbas bakalauro laipsniui įgyti

Vadovai:

Dr. Asta Zubrienė

Doc. Saulutė Budrienė

Prof. habil. dr. G. Dienys

VILNIUS, 2006

# Turinys

<b>Santrumpos</b>	3
<b>Įvadas</b>	4
<b>1. Literatūros apžvalga</b>	5
1.1. Politiofenai	5
1.2. Tritiofenas ir jo dariniai	5
1.2.1. Sintezės būdai	6
1.2.2. Savybės	8
1.3. Ditenilfurano dariniai	10
<b>2. Naudoti prietaisai, medžiagos ir eksperimentų metodikos</b>	13
2.1. Naudoti prietaisai	13
2.2. Naudotos medžiagos	14
2.3. Eksperimentų metodikos	14
2.3.1. 1,4–bis(2–tienil)butan-1,4-diono (1) sintezė	14
2.3.2. 2,5–bis(2-tienil)furano (2) sintezė	14
2.3.3. 2-(5-formil-2-tienil)furano (3) sintezė ir 2,5-bis(5-formil-2-tienil)furano (4) sintezė	15
2.3.4. 2-(5-hidroksimetil-2-tienil)furano (5) sintezė	16
2.3.5. 2,5-bis(5-hidroksimetil-2-tienil)furano (6) sintezė	17
<b>3. Rezultatų aptarimas</b>	20
<b>4. Išvados</b>	21
<b>5. Literatūros sąrašas</b>	22

## Santrumpos

DHP	3,4-dihidro-2H-piranas
Dme	dimetilo eteris
DMF	dimetilformamidas
IC <sub>50</sub>	inhibitoriaus koncentracija, kurios reikia inhibuoti fermentą 50%
LDA	ličio diizopropilamidas
MsCl	metansulfonilchloridas
NHBE	normali žmogaus bronchų epitelinė ląstelė
PKC	proteino kinazė C
PPTS	piridino p-toluensulfonatas
TBE	transformuota žmogaus bronchų epitelinė ląstelė
TEA	trietanolaminas
THF	tetrahidrofuranas
THP	tetrahidropiranas
TMEDA	tetrametiletilendiaminas

## Ivadas

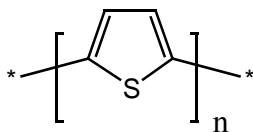
p53 yra baltymas, kurio geno mutacijos, manoma, susiję su vėžiu. Baltymo p53 aktyvumą ląstelėse reguliuoja kitas baltymas HDM2. HDM2 jungiasi prie p53 transaktyvacijos domeno, blokuoja p53 transkripsijos aktyvumą, ko pasekoje, p53 siunčiamas proteosominei degradacijai. Iki 7 % vėžio atvejų, stebima HDM2 geno padidėjusi ekspresija, skatinanti transformaciją ir nekontroliuojamą vėžio augimą. HDM2-p53 sąveikos inhibitoriai, tikimasi, atstato normalų p53 aktyvumą ir sąlygoja priešvėžinį efektą.

Jau seniai yra žinoma, kad augaluose paplitę tiofeno dariniai turi vaistinių savybių. Kai kurie gamtiniai ir sintetiniai tritiofenai pasižymi baktericidinėmis, priešvėžinėmis ir priešvirusinėmis savybėmis. 2,5-bis(5-hidroksimetil-2-tienil)furanas (RITA) identifikuotas kaip efektyvus HDM2-p53 sąveikos inhibitorius, kuris jungiasi prie p53 ir indukuoja jo kaupimąsi vėžinėse ląstelėse. Šis junginys gali būti pagrindinis, plėtojant ir tobulinant priešvėžinių vaistų, kurių taikinytis p53 baltymas, kūrimą.

# 1.Literatūros apžvalga

## 1.1. Politiofenai

Politiofenai – heterocikliniai junginiai, gaunami vykdant tiofeno polimerizaciją.



monomero, pasikartojanti grandis

Politiofenai pasižymi optinėmis savybėmis ir fluorescuoja palaikius po UV lempa. Tai elektrai laidūs polimerai, naudojami tranzistoriams, saulės baterijos elementams, elektroluinescenciniuose ir optiniuose prietaisuose, dioduose. [1].

Kai kurie politiofenai pasižymi priešvėžinėmis, priešuždegiminėmis, priešvirusinėmis, antibakterinėmis savybėmis. Pvz:  $\alpha$  padėtyse pakeisti politiofeno junginiai yra aktyvūs PKC inhibitoriai. Jų atradimas leidžia tirti ir analizuoti ar  $\beta$  padėtyse pakeisti politiofeno junginiai taip pat yra aktyvūs PKC inhibitoriai [2].

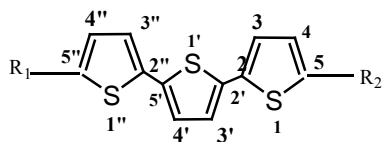
Medicinoje naudojami hidroksimetilpolitiofeno dariniai pasižymi priešuždegiminėmis, priešvėžinėmis savybėmis [3].

Labiausiai gamtoje paplitę di-, tri-, ir tetratiofenai. Jie randami Compositae šeimos augaluose ir jūros organizmuose [4].

## 1.2. Tritiofenas ir jo dariniai

Tritiofenas - triciklinis junginys, kitaip vadinamas ditieniltiofenu, 2, 2': 5', 2'' - tritiofenu arba  $\alpha$ -2, 2': 5', 2'' - tritiofenu.

Bendra formulė:



$R_1 = R_2 = H, CH_2OH, CH_3, CHO, CH_2NH_2, CH_2NHCH_3, CH_2N(CH_3)_2.$

Gamtoje randami tritiofeno dariniai iki šiol nėra naudojami kaip vaistai. Tačiau augalai, kurių sudėtyje yra šių junginių, naudojami tradicinėje medicinoje. Pvz: Eclipta alba lapų sultys Indijoje naudojamos baltmės, trichopilijos, kai kurių chroninių odos ligų gydymui [5].

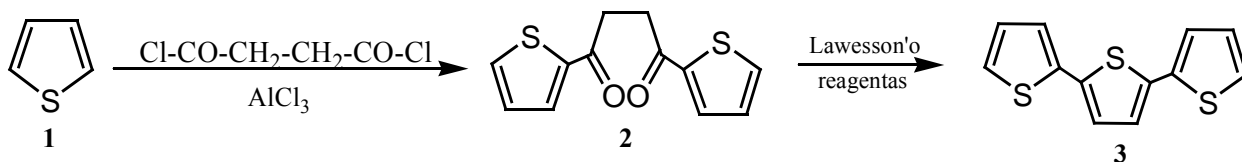
### 1.2.1. Sintezės būdai [2, 5]

Įvairūs tritiofeno dariniai gali būti gaunami dviem būdais:

1) Pirmiausia susintetinamas tritiofenas, po to įvedami pakaitai (1-4 schemas). Šis sintezės metodas naudojamas  $\alpha$  - pakeistų darinių gavimui.

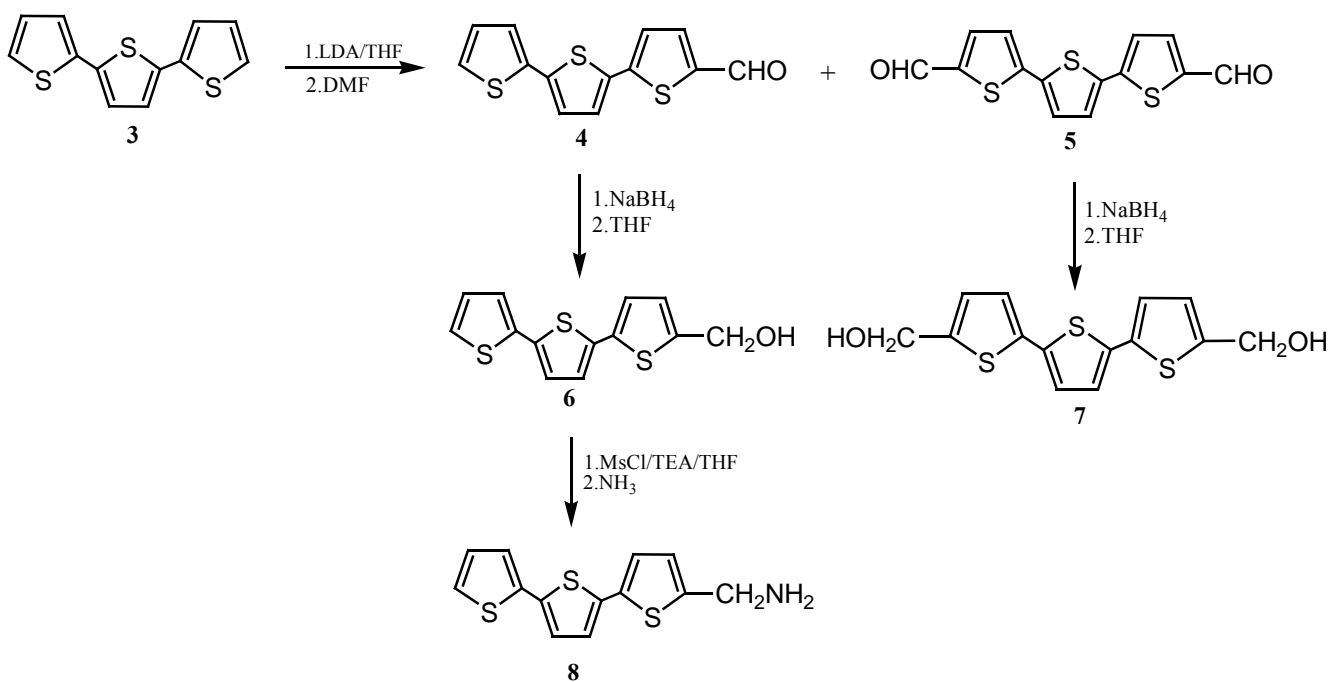
2) Stille ir Suzuki metodai

Šiais metodais gaunami  $\alpha$  ir  $\beta$  pakeisti tritiofeno dariniai. Du monoheterocikliniai junginiai sujungiami susidarant naujam C-C ryšiui, katalizuojant  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (Stille metodas) ar  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (Suzuki metodas) junginiais. Vienas iš komponentų turi tributilstanil grupę, o antras vieną ar du halogeno atomus  $\alpha$  ar  $\beta$  padėtyse (5-6 schemas).



1 schema

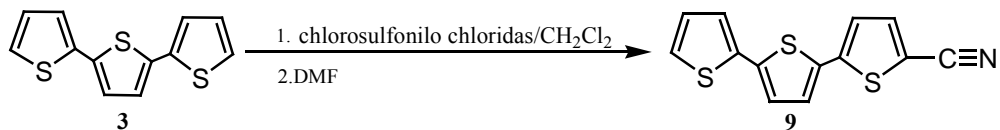
Pagal pirmą būdą reaguojant tiofeni su sukcinilchloridu, gaunamas 1,4-bis(2-tienil)butan-1,4-dionas (2), kuris naudojant Lawesson'o reagentą ciklizuojamas susidarant tritiofeni (1 schema).



2 schema

Junginį 3 formilinant, susidaro 5-formil-tritiofenas (4) ir 5,5'-diformil-tritiofenas (5), kuriuos redukuojant natrio borhidridu susidaro hidroksimetil grupes turintys junginiai 6 ir 7. 6 junginį veikiant su metansulfonilchloridu susidaro 5-aminometiltritiofenas (8) (2 schema).

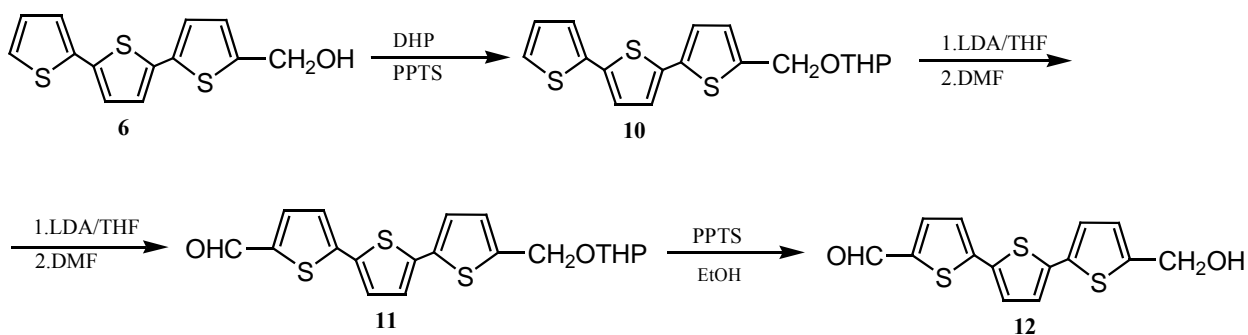
Junginį 3 veikiant su chlorosulfonilchloridu ir dimetilformamidu, gaunamas 5-ciano-tritiofenas (9).



3 schema

4 schemeje parodoma kaip gaunamas 5'-formil-5-hidroksimetil-tritiofenas (12).

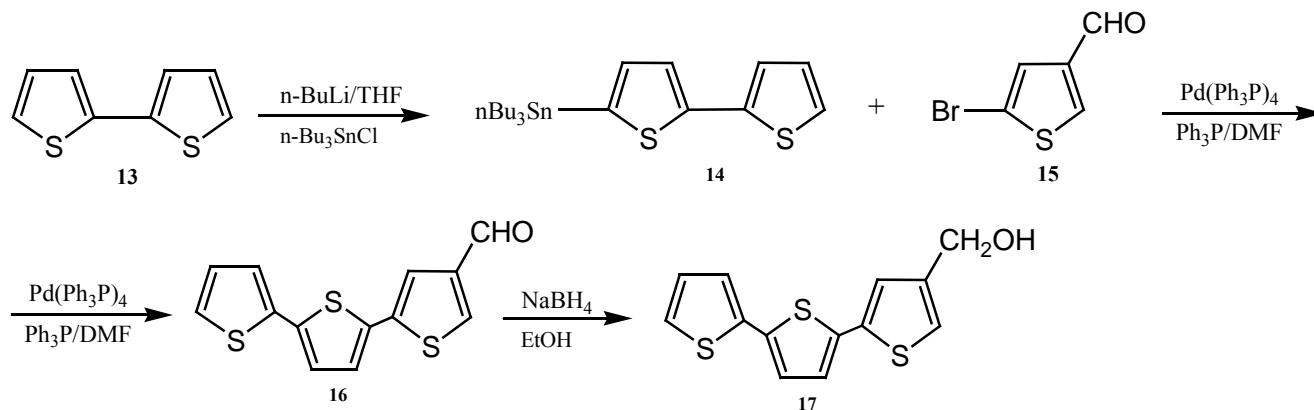
Pirmiausia hidroksimetilo grupė blokuojama veikiant DHP. Gautą junginį 10 formilinant LDA ir DMF, susidaro vieną formil grupę turintis junginys 11, kurio 5 padėtyje esanti grupė etanolyje lengvai hidrolizuoja, susidarant hidroksimetilo grupei.



4 schema

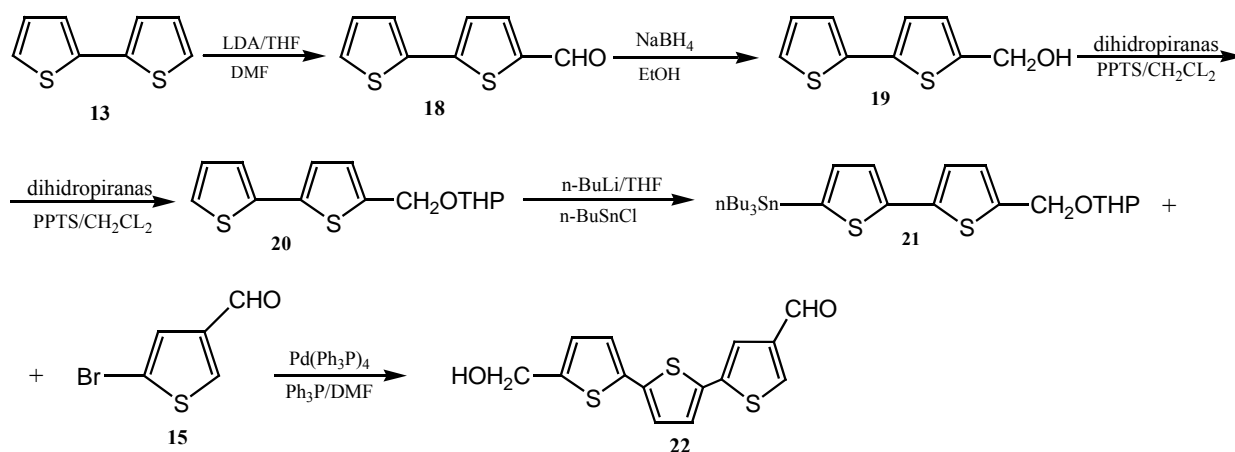
Sintetinant  $\beta$  - pakeistus tritiofeno darinius Suzuki ar Stille metodu, kaip pradiniai junginiai naudojami halogeninti  $\beta$  - pakeisti tiofeno ar ditiono dariniai, bei tributilstaniltiofenas ar tributilstanilditionas. Esant paladžio katalizatoriui gaunami tricikliniai  $\beta$  - pakeisti tritiofeno dariniai (5-6 schemas).

Ditioneni reaguojant su butiličiu ir tributilstanilchloridu susidaro 14 junginys, kurį veikiant su 2-bromo-4-formiltiofenu (15) susidaro 4-formil-tritiofenas (16). 14 junginį redukuojant natrio borhidridu, susidaro 4-hidroksimetil-tritiofenas (17).



5 schema

Pirmiausia iš ditiono per 4 stadijas gaunamas junginys (21). Jį veikiant su 2-bromo-4-formiltiofenu (15), susidaro 4-formil-5''-hidroksimetil-tritiofenas (22).



6 schema

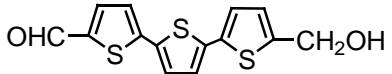
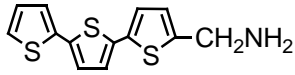
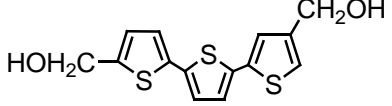
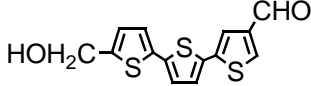
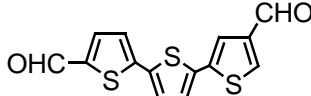
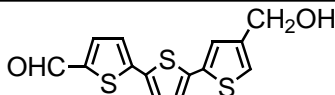
### 1.2.2. Savybės

Tritiofeno dariniai pasižymi fototoksiniu aktyvumu prieš moskitų lervas, nematodus, bakterijas, vabzdžių kiaušinėlius, dumblis, pelėsius ir virusus, todėl tikimasi, kad gali turėti praktinį panaudojimą kontroliuojant šių organizmų įvairovę. Unikali tritiofeno savybės skatina daugelį mokslininkų plėsti tritiofeno darinių sintezės ir praktinio panaudojimo galimybes [4].

Tritiofenas ir jo dariniai yra PKC inhibitoriai. Formil ir hidroksimetil grupes turintys tritiofeno dariniai (1 lentelė, Nr. 2, 4, 7, 11, 12) yra stipriausi šio fermento inhibitoriai, nes jų  $IC_{50}$  reikšmė yra  $10^{-7}$ M eilės [2,5].

1 lentelė. Proteino kinazės inhibitoriai

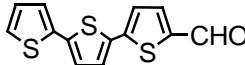
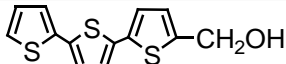
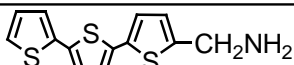
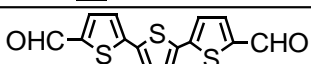
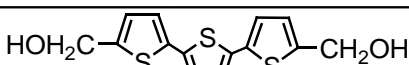
Nr.	Junginys	$IC_{50}$ (M)
1.	<chem>C1=CC=C(S1)CC2=CC=CS2</chem>	$1 \times 10^{-5}$
2.	<chem>C1=CC=C(S1)CC2=CC=CC(=O)S2</chem>	$7 \times 10^{-7}$
3.	<chem>C1=CC=C(S1)CC2=CC=CC(O)S2</chem>	$4 \times 10^{-6}$
4.	<chem>O=C1C=CC(S1)CC2=CC=CC(=O)S2</chem>	$3 \times 10^{-7}$
5.	<chem>C1=CC=C(S1)CC2=CC=CC(=N)S2</chem>	$2 \times 10^{-6}$
6.	<chem>C1=CC=C(S1)CC2=CC=CC(O)S2</chem>	$2 \times 10^{-4}$

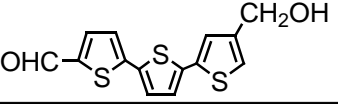
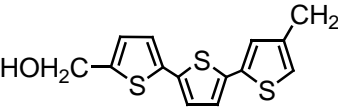
7.		$7 \times 10^{-7}$
8.		$7 \times 10^{-6}$
9.		$3 \times 10^{-4}$
10.		$3 \times 10^{-5}$
11.		$7 \times 10^{-7}$
12.		$3 \times 10^{-7}$

Kad tritiofeno dariniai pasižymi priešvėžiniu citotoksinium aktyvumu parodyta patente [6]. Citotoksinis aktyvumas išreiškiamas  $GI_{50}$ . Tai efektyvi inhibitoriausia koncentracija, kurios reikia sustabdyti ląstelių augimą 50%.

Autoriai tyrė tritiofeno darinių citotoksiškumą vėžinėse ir normaliose ląstelėse. 2 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad susisintetinti tritiofeno dariniai pasižymi žymiai didesniu citotoksiškumu transformuotoms žmogaus ląstelėms nei normalioms žmogaus ląstelėms.

2 lentelė. Tritiofeno darinių citotoksiškumas transformuotoms ir normalioms žmogaus bronchų epitelinėms ląstelėms

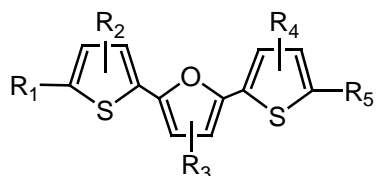
Junginys	$GI_{50}(\mu\text{g/ml})$	
	TBE	NHBE
	0,03	0,2
	0,02	3,0
	0,001	0,01
	0,01	0,2
	0,02	1,0

	0,004	6,2
	0,002	8,0

### 1.3. 2,5-Ditienilfurano dariniai

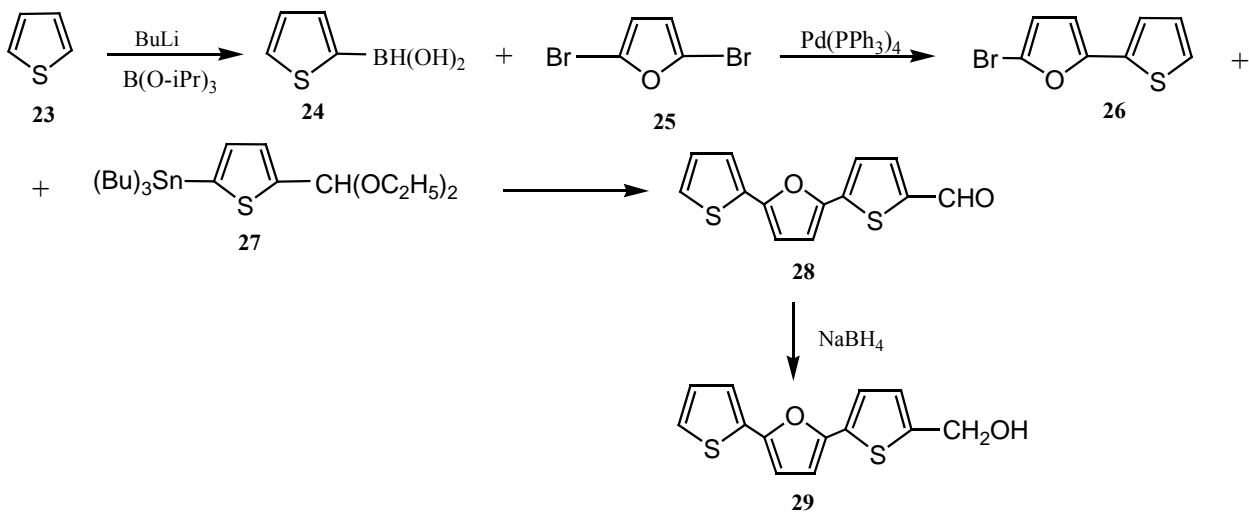
Yra žinoma, kad ditienilfuranas, difuriltiofenas bei tritiofenas pasižymi dideliu fototoksiniu aktyvumu. Šviesos poveikyje šie junginiai pasižymi priešvirusiniu ir citotoksiniu aktyvumu. Manoma, kad tiofeno darinių fototoksiškumą lemia toksinio singletinio deguonies susidarymas [7].

Literatūroje aprašyta ditienilfurano darinių sintezė Stille bei Suzuki metodais, reaguojant di- ar monobromfurano dariniams su tributilstanil grupę turinčiais tiofeno junginiais (7-8 schemos), gaunami junginiai, kurių bendra formulė:



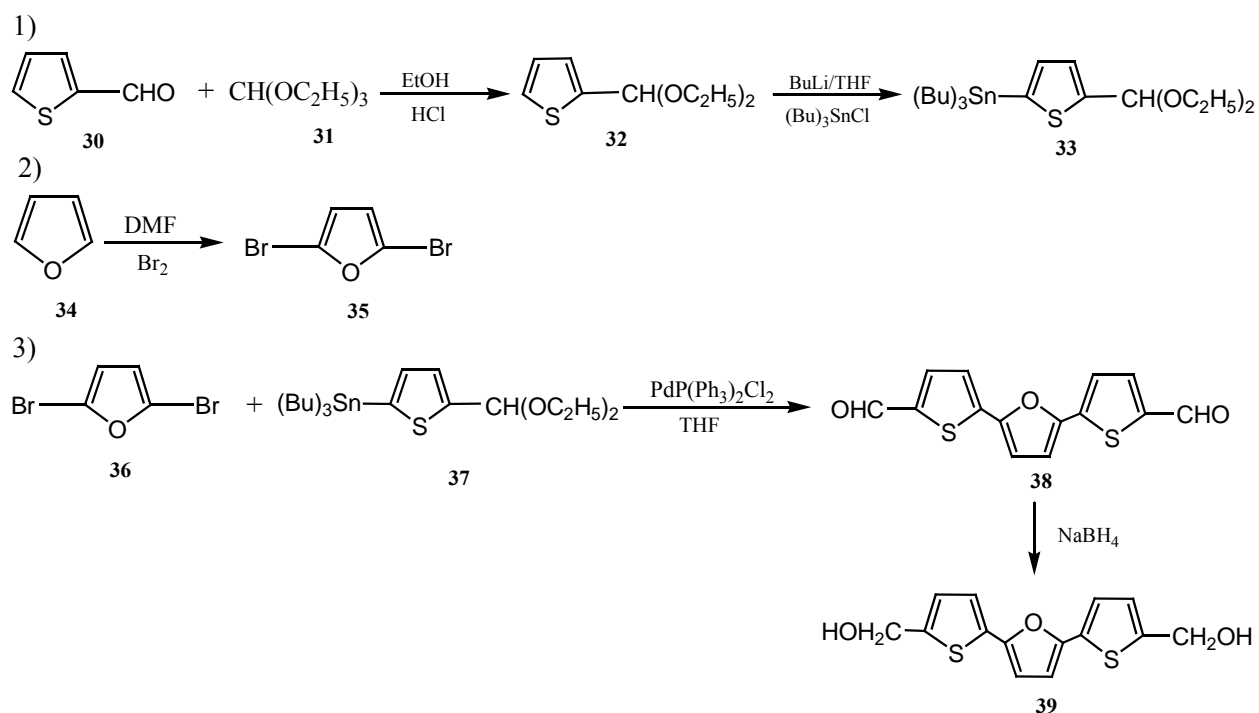
$R_1, R_2, R_4, R_5$  yra H, halogenas, CN,  $\text{NO}_2$ , OR, COOR,  $\text{CH}(\text{OR})_2$

$R_3$  yra H, CHO,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$



7 schema

Vienas iš ditenilfurano darinių 2,5-bis(5-hidroksimetil-2-tienil)furanas (RITA) identifikuotas kaip efektyvus baltymų p53-HDM2 sąveikos inhibitorius. RITA sintezė pavaizduota 8 schemeje [8].



8 schema

Augliuose, kuriuose yra laukinio tipo p53, baltymas p53 atlieka auglio slopinimo funkciją. Tačiau jo funkciją silpnina kitas baltymas HDM2, kuris jungiasi prie p53 ir nukreipia jį proteosominei degradacijai. Įvairūs streso signalai aktyvuoja p53, ląstelės ciklas yra sustabdomas, pažeistos DNR replikacija nevykdoma ir ląstelė žūsta. Manoma p53 reaktyvacija (HDM2-p53 sąveikos suardymas) galėtų sukelti vėžinių ląstelių mirtį (apoptozę), o normalios ląstelės, neturinčios proapoptozinio signalo, išliktų sveikos.

RITA jungiasi prie p53, indukuoja p53 kaupimąsi vėžinėse ląstelėse, sukelia apoptozę įvairiose vėžinių ląstelių linijose [9,10].

Taigi ditenilfurano dariniai yra perspektyvūs priešvėžiniai vaistai.

## 2. Naudoti prietaisai, medžiagos ir eksperimentų metodikos

### 2.1. Naudoti prietaisai

$^1\text{H}$  BMR spektrai užrašyti 300 MHz dažnio spektrometru Varian Unity Inova 300, vidiniu standartu naudojant tetrametilsilaną; cheminių poslinkių reikšmės pateikiamos  $\delta$  skalėje.  $^1\text{H}$  BMR spektrų aprašymuose įvesti pažymėjimai: s – singletas, d - dubletas, dd – dubletų dupletas, t – tripletas, k - kvartetas, m – multipletas. Reakcijų eiga ir medžiagų grynumas buvo sekami chromatografiškai, naudojant Silikagelio plokšteles (Fluka) (ryškinama UV spinduliais ar jodo garais). Apytikslės junginių lydymosi temperatūros nustatytos termometru ir yra nekoreguotos.

Vakuuminė chromatografija atliekama dviem būdais.

1 būdas: 7 cm aukščio ir 2,5 cm skersmens filtras vakuuojant ir suslegiant užpildomas 5 cm aukščio silikagelio sluoksniu. Atskirinėjama arba gryninama medžiaga ištirpinama lakiamame tirpiklyje, pridedama silikagelio tiek pat, kiek chromatografuojamos medžiagos, ir tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Sausas silikagelis su medžiaga lygiu sluoksniu paskirstomas ant paruoštos kolonėlės ir suslegiamas, prijungus vakuumą. Tada, prijungus vakuumą, pilama eliuento ir renkamos frakcijos po 10 ml. Frakcijų grynumas tikrinamas plonasluoksne chromatografija. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu.

2 būdas: 15 cm aukščio ir 1 cm skersmens kolonėlė užpildoma drėgnu silikageliu. Naudojant prietaisą Peristaltic pump P-3 siurbiamas tirpiklis, slegiantis silikagelį. Gryninama medžiaga ištirpinama eliuente ir lygiu sluoksniu paskirstoma ant silikagelio. Pajungus prietaisą medžiaga su silikageliu slegiama ir renkamos frakcijos po 10 ml. Frakcijų grynumas tikrinamas plonasluoksne chromatografija. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu.

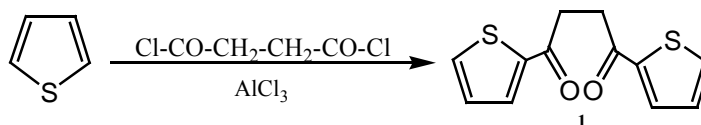
## 2.2. Naudotos medžiagos

Medžiaga, gamintojas	Savybės	Pastabos
Acto rūgšties anhidridas. Reachim	M=102g/mol; d=1,082	Perdistiliuotas
Chloroformas. Lach-Ner, s.r.o.	M=119,38; T <sub>vir.</sub> =59,5-62°C;	
Dichlormetanas. Lach-Ner, s.r.o.	M=84,93g/mol; T <sub>vir.</sub> =42°C;	Perdistiliuotas, laikomas ant molekuliųjų sietų
Dimetilformamidas, Reachim	M=73g/mol; T <sub>vir.</sub> =152-154°C; d=0,9460-0,9500; n <sub>d</sub> <sup>20</sup> =1,4290-1,4310;	Perdistiliuotas, laikomas ant molekuliųjų sietų
Etilacetatas. Penta	M=88,11g/mol; T <sub>vir.</sub> =76,5-77,5°C; d=0,902; n <sub>d</sub> <sup>20</sup> =1,3720	
Fosforilchloridas. Aldrich	M=153g/mol; Labai nuodingas; d=1,645;	
Heksanas. Lach-Ner, s.r.o.	M=86,18g/mol; T <sub>vir.</sub> =69°C; d=0,659; n <sub>d</sub> <sup>20</sup> =1,3750;	
Sukcinilchloridas, Aldrich	M=154,98g/mol; d=1,407; T <sub>vir.</sub> =190°C;	
Tetrahydrofuranas. Fluka	M=72,11g/mol; T <sub>vir.</sub> =67°C; d=0,89; n <sub>d</sub> <sup>20</sup> =1,407;	
Tiofenas. Fluka	M=84,14g/mol; T <sub>vir.</sub> =82-84°C; d=1,063	Perdistiliuotas

## 2.3. Eksperimentų metodikos

### 2.3.1. 1,4-bis(2-tienil)butan-1,4-diono (1) sintezė [11]

Reakcijos schema:



24g (0,18 mol) AlCl<sub>3</sub> ištirpinti 24ml dichlormetano ir maišyti kambario temperatūroje. Į tirpalą 40 min laikotarpyje sulašinti mišinį iš 14,4ml tiofeno, 8,3ml sukcinilchlorido ir 3ml dichlormetano. Mišinį kartu maišyti 8 valandas. Atšaldžius iki 0°C sulašinti 7,5ml koncentruotos HCl ir dar maišyti 3 valandas. Po to atskirti organinę fazę ir ekstrahuoti vieną kartą 2M HCl tirpalu, vieną kartą H<sub>2</sub>O, du kartus 0,2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> vandeniniu tirpalu. Išdžiovinus virš MgSO<sub>4</sub> tirpiklį nudistiliuoti rotaciniu garintuvu, sausą liekaną ištirpinti dichlormetano ir heksano

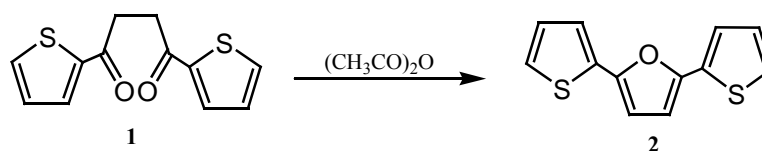
mišinyje (1:1) ir atlikti chromatografiją (eliuentas: dichlormetano ir heksano (1:1) mišinys). Išeiga: 2,95g (16%), lyd.t. 133-135°C,

R<sub>f</sub> 0,27 (SiO<sub>2</sub> plokštelė, eliuentas: heksanas-dichlormetanas (1:1))

<sup>1</sup>H BMR spektras (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,43 (4H, s, 2 (CH<sub>2</sub>)); 7,18 (2H, k, J = 3,78 ir J = 4,96 Hz, 4-H); 7,68 (2H, dd, J = 1,13 ir 4,96 Hz, 3-H); 7,85 (2H, dd, J = 1,15 ir 3,79 Hz, 5-H)

### 2.3.2. 2,5 –bis(2'-tienil)furano (2) sintezė [11]

Reakcijos schema:



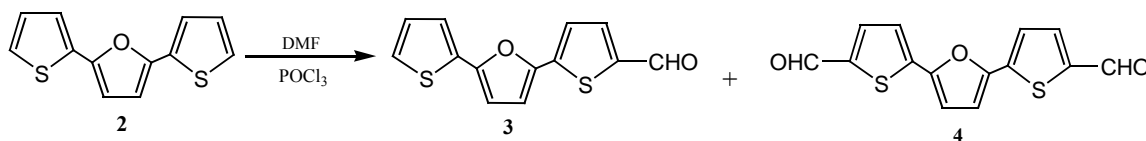
2,87g (0,01mol) 1 ištirpinti 100ml acto rūgšties anhidrido ir atšaldyti iki 0°C. Tirpalą maišant sulašinti 5ml HCl (konc.) ir maišyti 48 valandas. Po maišymo mišinį pilti į ledą ir neutralizuoti 129g (1,2mol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ekstrahuoti dichlormetanu (3x50ml) ir vieną kartą H<sub>2</sub>O. Ekstraktą džiovinti virš MgSO<sub>4</sub> tirpiklį nudistiliuoti rotaciniu garintuvu, sausą liekaną ištirpinti ir atlikti vakuuminę chromatografiją (eliuentas: dichlormetano ir heksano (1:1) mišinys. Išeiga: 1,41g (53%), lyd.t. 85-87°C.

R<sub>f</sub> 0,88 (SiO<sub>2</sub> plokštelė, eliuentas: heksanas-dichlormetanas (1:1))

<sup>1</sup>H BMR spektras (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,58 (2H, s, 3-H, 4-H); 7,09 (2H, t, J = 3,9 Hz, 4'-H); 7,28 (2H, dd, J = 1,1 ir 5,0 Hz, 3'-H); 7,35 (2H, dd, J = 1,1 ir 3,8 Hz, 5'-H).

### 2.3.3. 2-(5'-formil-2'-tienil)-5-(2''-tienil)furano (3) ir 2,5-bis(5'-formil-2'-tienil)furano (4) sintezė [5]

Reakcijos schema:



5ml DMF atšaldyti iki 0°C. Į jį argono atmosferoje, lėtai sulašinti 1ml fosforilchlorido ir maišyti 1 valandą. 1g (0,004mol) 2 ištirpinti 5ml DMF ir 10 min. laikotarpyje sulašinti į atšaldytą

mišinį. Viską kartu šaldant maišyti 1 valandą, ir 30 min. kambario temperatūroje. Po to šildyti 4 valandas 60°C temperatūroje ir pakėlus temperatūrą iki 80°C šildyti dar 4 valandas. Po reakcijos mišinį atšaldyti iki kambario temperatūros ir neutralizuoti NaHCO<sub>3</sub> vandeniniu tirpalu. Ekstrahuoti chloroformu. Ekstraktą džiovinti virš MgSO<sub>4</sub> tirpiklį nudistiliuoti rotaciniu garintuvu, sausą liekaną tirpinti chloroforme ir atlikti chromatografiją (eliuntas-chloroformas).

(3) Išeiga: 0,25g (22 %), lyd. 140-142°C

R<sub>f</sub> 0,61 (SiO<sub>2</sub> plokštelė, eliuntas: chloroformas)

<sup>1</sup>H BMR spektras (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,646 (1H, d, J = 3,55 Hz, 3-H); 6,841 (1H, d, J = 3,58 Hz, 4-H); 7,121 (1H, k, J = 3,66 ir 5,03 Hz, 4''-H); 7,345 (1H, dd, J = 1,14 ir 5,04 Hz, 5''-H); 7,392-7,418 (2H, m, 3'-H, 3''-H); 7,737 (1H, d, J = 4,02 Hz, 4'-H); 9,928 (1H, s, COH).

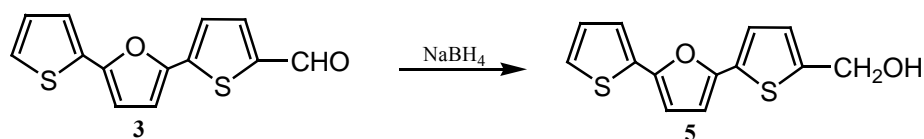
(4) Išeiga: 0,02g (1,6 %)

R<sub>f</sub> 0,37 (SiO<sub>2</sub> plokštelė, eliuntas: chloroformas)

<sup>1</sup>H BMR spektras (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,854 (2H, s, 3-H, 4-H); 7,425 (2H, d, J = 4,06 Hz, 3'-H); 7,731 (2H, d, J = 4,03 Hz, 4'-H); 9,902 (2H, s, 2(COH)).

#### 2.3.4. 2-(5'-hidroksimetil-2'-tienil)-5-(2''-tienil)furano (5) sintezė [5]

Reakcijos schema:



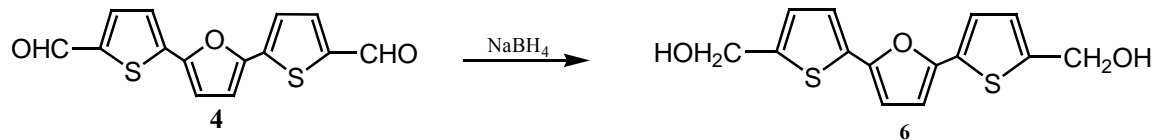
0,1g (0,0004mol) 3 ištirpinti 20ml EtOH, maišant suberti 0,1g (0,003mol) NaBH<sub>4</sub> ir kambario temperatūroje maišyti 2 valandas. Įpilti 10ml vandens, kad sureaguotų likęs NaBH<sub>4</sub>, tirpiklį nudistiliuoti rotaciniu garintuvu, ekstrahuoti (3x5ml) chloroformu. Ekstraktą džiovinti virš MgSO<sub>4</sub> tirpiklį nudistiliuoti rotaciniu garintuvu, sausą liekaną ištirpinti chloroforme ir atlikti chromatografiją (eliuntas-chloroformas). Išeiga: 0,04g (40%), lyd.t. 156-158°C

R<sub>f</sub> 0,22 (SiO<sub>2</sub> plokštelė, eliuntas: chloroformas)

<sup>1</sup>H BMR spektras (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4,763 (1H, s, 1(OH)); 4,869 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 6,57 (2H, d, J = 1,44 Hz, 3-H, 4-H); 6,989 (1H, d, J = 3,66 Hz, 4'-H); 7,09 (1H, k, J = 3,64 ir 5,07 Hz, 4''-H); 7,206 (1H, d, J = 3,62 Hz, 3'-H); 7,279 (1H, dd, J = 1,17 ir 5,05 Hz, 3''-H); 7,343 (1H, dd, J = 1,15 ir 3,61 Hz, 5''-H).

### 2.3.5. 2,5-bis(5'-hidroksimetil-2'-tienil)furano (6) sintezė [5]

Reakcijos schema:



20mg (0,00007mol) 4 ištirpinti 20ml EtOH ir 7ml THF, maišant suberti 40mg (0,001mol) NaBH<sub>4</sub> ir kambario temperatūroje maišyti 2 valandas. Įpilti 14ml vandens, kad sureaguotų likęs NaBH<sub>4</sub>, tada tirpiklį nudistiliuoti rotaciniu garintuvu, ekstrahuoti (3x5ml) etilacetatu. Ekstraktą džiovinti virš MgSO<sub>4</sub> tirpiklį nudistiliuoti rotaciniu garintuvu, sausą liekaną ištirpinti etilacetate ir atlikti chromatografiją (eliuentas: chloroformo ir etilacetato (1,5:1) mišinys). Išeiga: 6,5mg (33%), lyd.t. 145-147°C

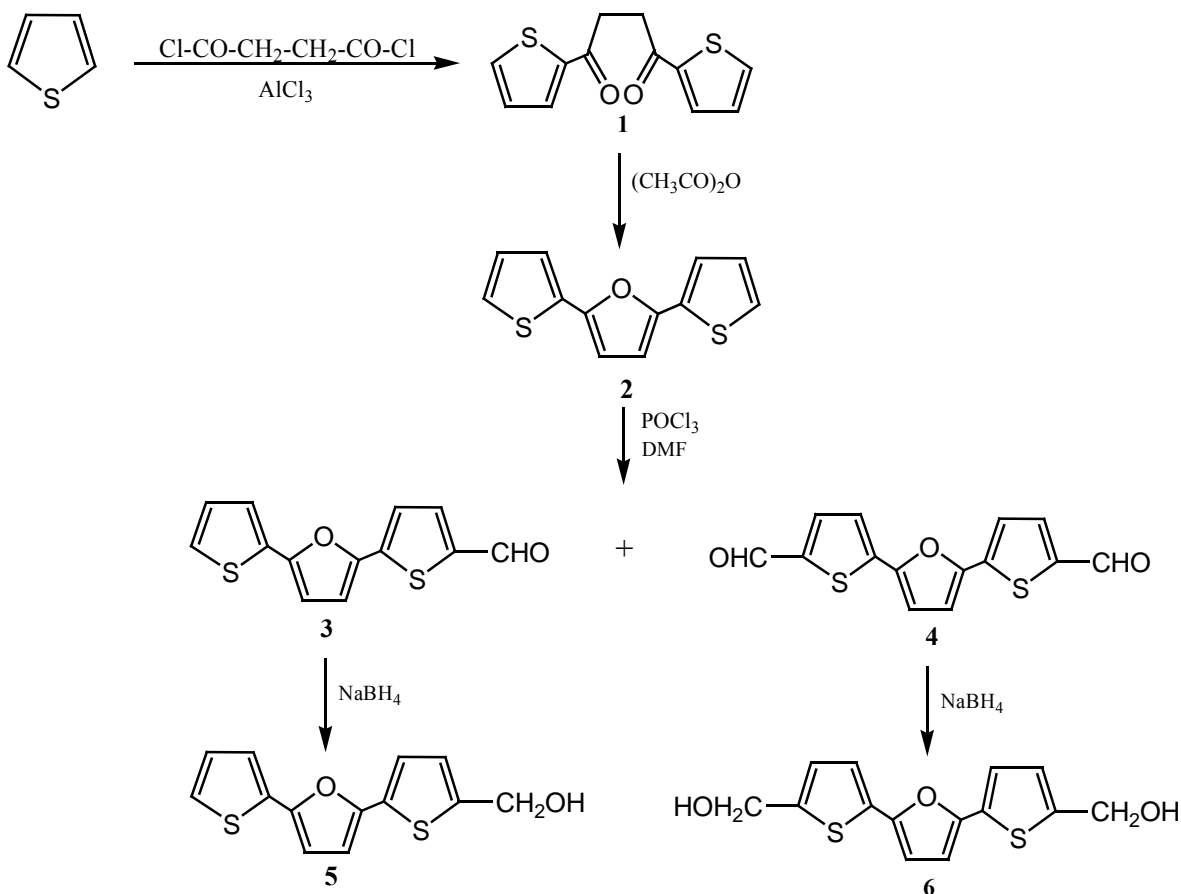
R<sub>f</sub> 0,32 (SiO<sub>2</sub> plokštelė, eliuentas: chloroformas-etilacetatas (1,5:1))

<sup>1</sup>H BMR spektras (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4,462 (2H, t, J = 5,7 Hz, 2(OH)); 4,677 (4H, d, J = 5,61 Hz, 2(CH<sub>2</sub>)); 6,405 (2H, s, 3-H, 4-H); 6,818 (2H, d, J = 3,66 Hz, 4'-H); 7,041 (2H, d, J = 3,63 Hz, 3'-H).

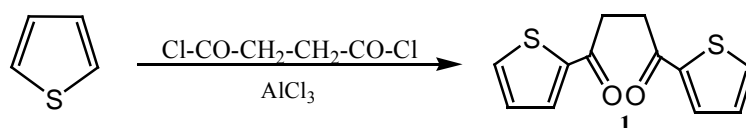
## 3. Rezultatų aptarimas

Literatūros apžvalgoje pateiktos 2,5-ditienilfurano darinių sintezės schemas (7, 8 schemas). Jų sintezei reikalingi pakankamai brangūs reagentai, be to reikalingos gana sudėtingos sintezės sąlygos. Todėl buvo pasirinktas paprastesnis 2,5-ditienilfurano darinių sintezės kelias, analogiškas tritiofeno darinių sintezei (1-2 schemas). Tik kitaip nei 1 schemeje, 1,4-bis(2-tienil)butan-1,4-diono ciklizacijai naudotas acto rūgšties anhidridas ir gautas 2,5-ditienilfuranas (2).

Principinė 2,5-ditienilfurano darinių sintezės schema tokia:



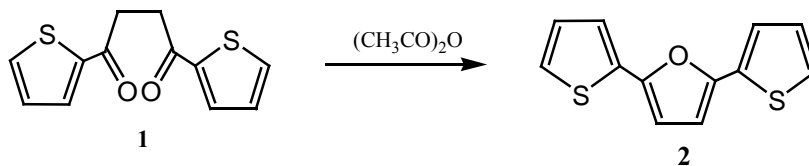
Veikiant tiofeną sukcinilchloridu, esant  $\text{AlCl}_3$  (Friedel-Craft acilinimo reakcija), gautas 1,4-bis(2-tienil)butan-1,4-dionas (1).



1 junginio sintezė buvo pakartota du kartus. Naudoti sukcinilchlorido ir tiofeno moliniai santykiai 1:2. Abiem atvejais produkto 1 išeiga neviršijo 16 %. Šios reakcijos metu kaip pašaliniai produktai susidarė dervos. Todėl reakcijos pabaigoje gautas juodos spalvos, klampus mišinys. Po chromatografijos gautas žalsvos spalvos produktas buvo perkristalintas iš etanolio.

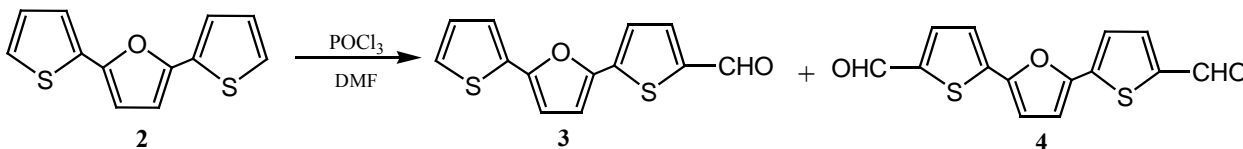
Gauti baltos spalvos kristalai, junginio  $T_{\text{lyd.}} 135^{\circ}\text{C}$ .  $R_f$  0,27 ( $\text{SiO}_2$  plokštelė, eliuentas: heksanas-dichlormetanas (1:1)).

Ciklizuojant junginį 2 acto rūgšties anhidride, buvo gautas 2,5-ditienilfuranas (2).



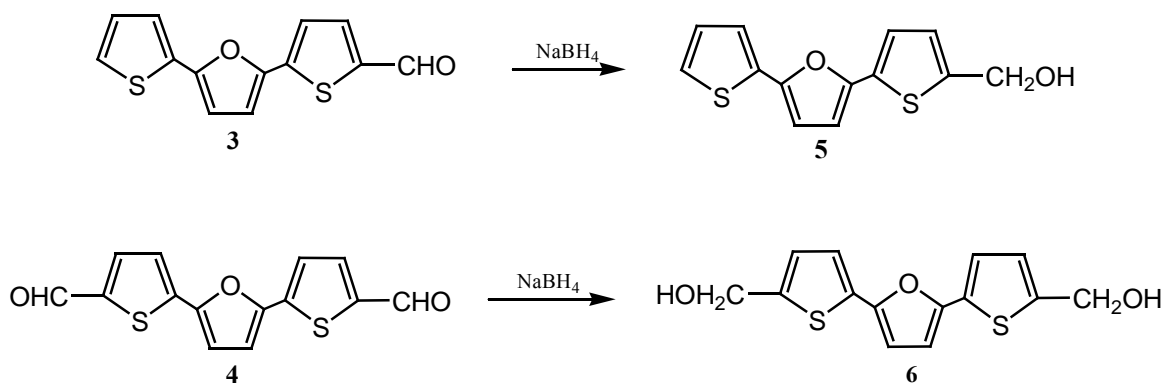
Reakcijos laikas produkto išeigai didelės įtakos neturėjo. Vykdamt reakciją 24 val., gauto produkto išeiga siekė 40 %, o 48 val. – 53 %. Net po 48 val. liko nesureagavusios pradinės medžiagos. Atlikus chromatografiją silikagelio kolonėlėje, gauti geltonos spalvos kristalai, turintys specifinį, malonų kvapą. Junginio 2  $T_{\text{lyd.}} 85^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f$  0,88 ( $\text{SiO}_2$  plokštelė, eliuentas: heksanas-dichlormetanas (1:1)). Produktas jautrus UV spinduliams, todėl išryškėja ant  $\text{SiO}_2$  plokštelės iš karto po apšvitinimo.

2,5-ditienilfurano formilinimui naudojamas formilinimo agentas, žinomas kaip Vilsmeier-Haack reagentas, susidarantis reaguojant DMF ir  $\text{POCl}_3$ . Formilinimo reakcija vyksta 60-80°C temperatūroje. Gaunami du produktai: 3 ir 4.



3 ir 4 junginiai yra kristalinės, geltonos spalvos medžiagos, kurių lydymosi temperatūros 140°C ir 268°C, atitinkamai. Šios medžiagos atsiskiria chromatografijos būdu silikagelio kolonėlėje, eluentu naudojant chloroformą  $R_f$  0,61 (3) ir 0,37 (4). Junginių išeigos nebuvo didelės 22 % (3) ir 1,6 % (4). Pastebėta, jog pradinio junginio 2 ir  $\text{POCl}_3$  molinis santykis (1:1 ar 1:2) produktų išeigai įtakos neturi.

Aldehidinių grupių redukcijai naudotas  $\text{NaBH}_4$ . Nors 3 ir 4 junginių redukciją  $\text{NaBH}_4$  buvo galima stebėti vizualiai (tirpalas iš geltonos spalvos laikui bėgant virto bespalviu), tačiau reakcija nevyko iki galo. Net po paros maišymo kambario temperatūroje liko nesureagavusios pradinės medžiagos bei susidarė pašalinių medžiagų.



Abu junginiai 5 ir 6 šviesiai gelsvos spalvos kristalinės medžiagos. 5 junginio buvo gauta 40%,  $T_{\text{lyd.}} 156^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f 0,22$  ( $\text{SiO}_2$  plokštelė, eliuentas: chloroformas), 6 junginio gauta 33%,  $R_f 0,32$  ( $\text{SiO}_2$  plokštelė, eliuentas: chloroformas-etilacetatas (1,5:1)).

#### 4. Išvados

1. 2,5-bis(5'-hidroksimetil-2'-tienil)furanas buvo susintetintas paprastesniu būdu nei nurodyta literatūroje.
2. Reaguojant tiofeniui su sukcinilchloridu susidaro 1,4-bis(2-tienil)butan-1,4-dionas.
3. Vykstant 1,4-bis(2-tienil)butan-1,4-diono ciklizacijai acto rūgšties anhidride, gautas 2,5-bis(2'-tienil)furanas.
4. Veikiant 2,5-bis(2'-tienil)furaną dimetilformamidu ir fosforilchloridu, gauti 2-(5'-formil-2'-tienil)-5-(2''-tienil)furanas ir 2,5-bis(5'-formil-2'-tienil)furanas.
5. 2-(5'-formil-2'-tienil)-5-(2''-tienil)furaną ir 2,5-bis(5'-formil-2'-tienil)furaną redukuojant natrio borhidridu, gauti 2-(5'-hidroksimetil-2'-tienil)-5-(2''-tienil)furanas ir 2,5-bis(5'-hidroksimetil-2'-tienil)furanas.

## 5. Literatūros sąrašas

1. <http://en.wikipedia.org/wiki/Polythiophene>
2. Xu WC, Zhou Q, Ashendel CL, Chang Ch, Chang Ch. Novel protein kinase C inhibitors: synthesis and PKC inhibition of  $\beta$ - substituted polythiophene derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999. **9**. 2279-2282.
3. Chang ChT, Lee ChT. Hydroxymethylpolythiophene derivatives. US5508440. 1996.
4. Kagan J, Asselineau J. Naturally Occurring Di – and Trithiophenes. 1991. **56**. 87-169.
5. Kim D, Ashendel CL, Zhou Q, Chang Ch, Lee ES, Chang Ch. Novel protein kinase C inhibitors : $\alpha$ -terthiophene derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998. **8**. 2695-2698.
6. Chang Ch et.al. Polythiophene anti-tumor agents. US5578636. 1996.
- 7 .Hucke A, Cava MP. Synthesis of Mixed Thiophene/Furan Oligomers by Stille Coupling. *J. Org. Chem.* 1998. **63**. 7413-7417.
8. Chang ChT, Yang YL. Polyheterocyclic compounds. US5994394. 1999.
- 9 .Issaeva N, Bozko P, Enge M, Protopopova M, Verhoef LGGS, Masucci M, Pramanik A, Selivanova G. Small molekule RITA binds to p53, blocks p53-HDM-2 interaction and activates p53 function in tumors. *Nature Medicine.* 2004. **10(12)**. 1321-1328
10. Rivera MI, Stinton SF, Vistina DT, Jordan JL, Kenney S, Sausville AE. Selective Toxicity of the Tricyclic Thiophene in Renal Carcinoma Cell Lines. *Biochem. Pharmacology.* 1999. **57**. 1283-1295.
11. Schweiger LF, Ryder KL, Morris DG, Glidle A, Cooper JM. Strategies towards functionalised electronically conducting organic copolymers. *J. Mater. Chem.* 2000. **10**. 107-114.

Vaida Jelinskaitė. Synthesis of 2,5-dithienylfuran derivatives: Bachelor thesis/ Scientific advisers: dr. A. Zubrienė; doc. S. Budrienė; prof. habil. dr. G. Dienys; Vilnius university, Faculty of Chemistry, Department of polymer chemistry. Vilnius, 2006.

## Summary

In this study 2,5-di(2'-thienyl)furan derivatives have been synthesized by new method instead of Stille coupling method as indicated in literature.

1,4-bis(2-thienyl)butane-1,4-dione was converted to the 2,5-di(2'-thienyl)furan with acetic anhydride via ring closure reaction. 2-(5'-formyl-2'-thienyl)-5-(2''-thienyl)furan and 2,5-bis(5'-formyl-2'-thienyl)furan were synthesized after Vilsmeier-Haach formylation. Reduction of the latter compounds with sodium borohydride lead to formation of 2-(5'-hydroxymethyl-2'-thienyl)-5-(2''-thienyl)furan and 2,5-bis(5'-hydroxymethyl-2'-thienyl)furan.

Vaida Jelinskaitė 2,5-ditienilfurano darinių sintezė: Baigiamasis darbas bakalauro laipsniui įgyti/ vadovai: dr. A. Zubrienė; doc. S. Budrienė; prof. habil. dr. G. Dienys; Vilniaus universitetas Chemijos fakultetas Polimerų chemijos katedra Vilnius, 2006.

## Santrauka

Šio darbo tikslas: susintetinti 2,5-ditienilfurano darinius, galinčius būti potencialiais baltymų p53-HDM2 sąveikos inhibitoriais.

2,5-bis(5-hidroksimetil-2-tienil) furanas (RITA) yra identifikuotas kaip efektyvus tų baltymų inhibitorius. RITA jungiasi su p53, blokuoja p53-HDM2 sąveiką ir aktyvuoja p53 funkciją vėžinėse ląstelėse. Jis gali būti pagrindinis plėtojant ir tobulinant priešvėžinių vaistų, kurių taikynys p53 baltymas, kūrimą.

2,5-bis(5-hidroksimetil-2-tienil)furanas (RITA) buvo susintetintas paprastesniu būdu nei nurodyta literatūroje. Reaguojant tiofeniui su sukcinilchloridu susidaro 1,4-bis(2-tienil)butan-1,4-dionas. Vykstant 1,4-bis(2-tienil)butan-1,4-diono ciklizacijai acto rūgšties anhidride, gautas 2,5-bis(2-tienil)furanas. Veikiant 2,5-bis(2-tienil)furaną dimetilformamidu ir fosforilchloridu, gauti 2-(5-formil-2-tienil)furanas ir 2,5-bis(5-formil-2-tienil)furanas. 2-(5-formil-2-tienil)furaną ir 2,5-bis(5-formil-2-tienil)furaną redukuojant natrio borhidridu, gauti 2-(5-hidroksimetil-2-tienil)furanas ir 2,5-bis(5-hidroksimetil-2-tienil)furanas.