

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра Органическая и биоорганическая химия

**3-АРИЛГИДРАЗОНО-3Н-ФУРАН-2-ОНЫ В РЕАКЦИЯХ
АЛКИЛИРОВАНИЯ И АЦИЛИРОВАНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Колышкиной Анастасии Сергеевны

Научный руководитель

д.х.н. профессор

Егорова А.Ю.

Заведующий кафедрой

д.х.н. профессор

Федотова О.В.

Саратов 2016 год

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы. Известно значительное количество данных о биологической активности соединений, содержащих гидразонный фрагмент. Некоторые из них нашли применение в качестве химиотерапевтических препаратов, обладающих противомикробной, противотуберкулезной активностью. Гидразоны фуранонового ряда представляют значительный научный и практический интерес. До настоящего момента 3-арил(гетарил)гидразоно-3Н-фуран-2-оны остаются не до конца исследованными соединениями, синтетический потенциал которых не исчерпан и представляет интерес для дальнейших исследований.

На основе гидразонозамещенных фуранонов могут быть получены различные гетероциклические структуры. При этом гидразонная функция способна принимать участие в химических превращениях и оказывает влияние на ход реакций.

3-Арилгидразоно-3Н-фура-оны являются доступными и удобными «строительными блоками» для создания разнообразных ациклических и гетероциклических структур, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных объектов в различных областях химии.

Некоторые гидразонопроизводные гетероциклических соединений могут быть использованы в качестве красителей, пестицидов и аналитических реагентов. Кроме того, гидразонозамещенные гетероциклы, содержащие функциональные группы, представляют интерес как предшественники других конденсированных и линейно связанных полигетероциклических систем. В основе синтеза многих известных и широко применяемых лекарственных средств лежит модификация структур, содержащих гидразонную функцию, под действием кислотного катализа, в условиях перегруппировки Фишера. Подобным образом получены индопан, карбидин, мексамин и др.

В структуре изучаемых соединений содержатся несколько реакционных центров: два атома углерода (карбонильной и иминой групп), а так же два атома азота, имеющих различную основность.

Гидразоны представляют собой уникальный класс химических соединений, способный выступать в роли электрофилов и нуклеофилов, а также подвергаться различным трансформациям.

Кроме того гидразоны имеют подвижную систему двойных связей и свободные пары электронов, что способствует созданию в молекуле сопряженной системы, обеспечивая возможность управления их реакционной способностью.

Целью настоящей работы было изучение химических свойств 3-арилгидразоно-3H-фуран-2-онов в реакциях алкилирования и ацилирования.

При это решались следующие **задачи**:

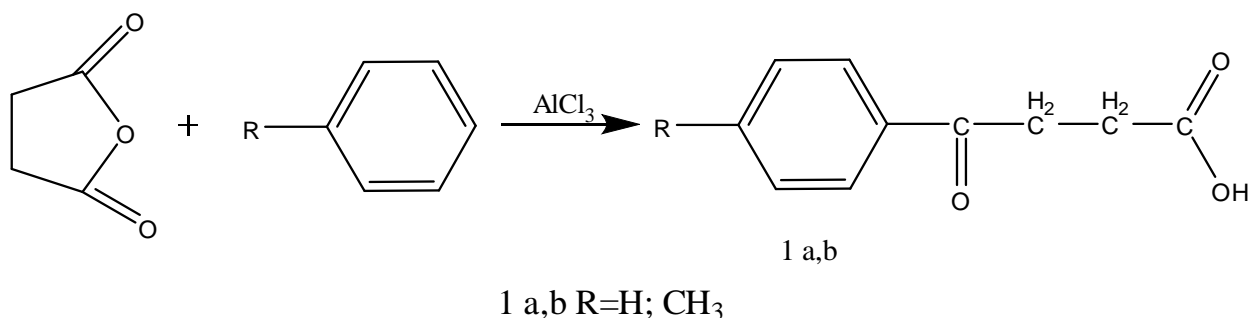
1. Получение 3-арилгидразоно-3H-фуран-2-онов реакцией азосочетания.
2. Разработка условий и проведение реакции алкилирования и ацилирования.
3. Доказательство достоверности структур синтезированных соединений методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии.

Основное содержание работы.

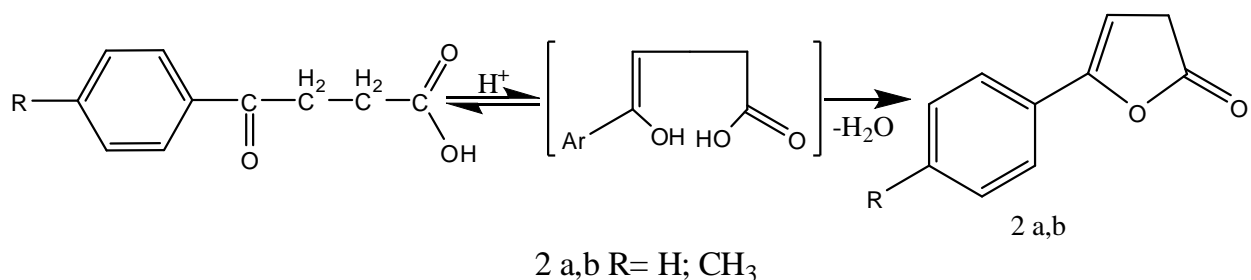
Арилгидразоны известны уже более столетия и до сих пор привлекают внимание химиков. Это связано не только с их доступностью в синтетическом плане, но и с теми интересными химическими и биологическими свойствами, которыми они обладают. Известно, что гидразоны способны вступать в реакции с электрофильными и нуклеофильными агентами.

Как известно реакции азосочетания осуществляется не только в ряду ароматических соединений, имеющих очень сильные электронодонорные заместители, но и возможно проведение данного взаимодействия с азосоставляющими жирного ряда, если они содержат подвижный атом водорода.

4-Оксоалкановые кислоты являются удобными исходными соединениями для синтеза пятичленных гетероциклов. Нами в качестве исходных соединений для синтеза 5-арил-3*H*-фуран-2-онов использовались 4-(фенил)- и 4-(толил)-4-оксобутановые кислоты **1 a,b**, полученные ацилированием ароматических колец бензола и толуола янтарным ангидридом в присутствии хлорида алюминия.



Способность 4-оксоалкановых кислот к енолизации является необходимым условием для получения 3*H*-фуран-2-онов. Фураноны являются перспективными в химическом отношении соединениями, имеющими в своем составе несколько реакционных центров, одним из которых является метиленовая группа, подвижность которой определяется влиянием карбонильной группы и двойной связи атомов углерода.

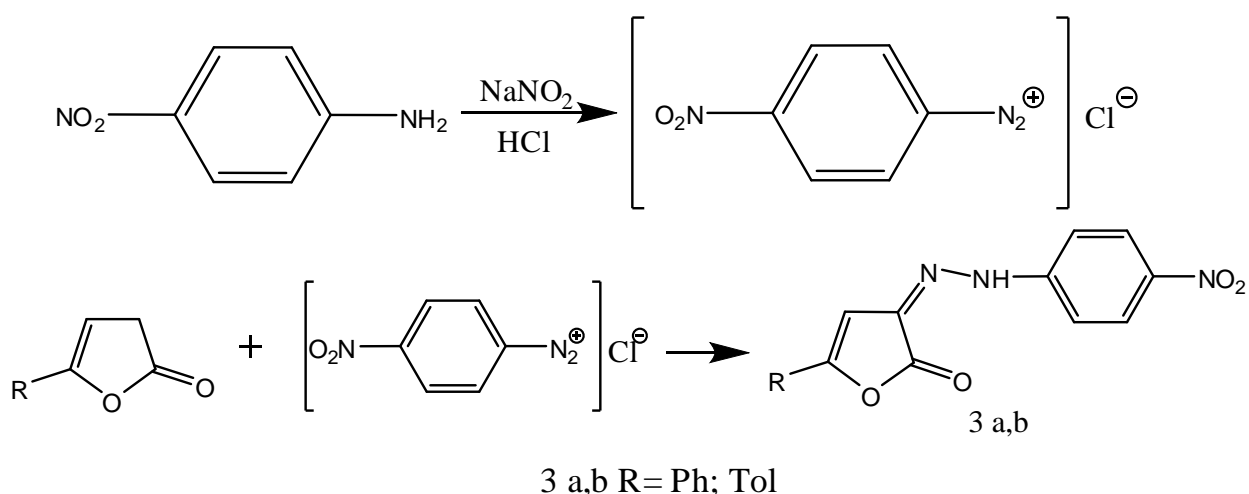


В качестве азосоставляющих нами были использованы исходные соединения **2 a-b** (5-арил-3*H*-фуран-2-оны). Как известно, 5-арилзамещенные фуран-2-оны существуют в 3*H*-форме. Целевые продукты **2 a-b** получены с выходом 95%.

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что одним из наиболее удобных методов синтеза 5-арил-3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов является метод, основанный на использовании незамещенных 5-арил-3*H*-фуран-2-онов в реакциях сочетания с солями диазония. Ранее на кафедре органической и биорганической химии было изучено азосочетание в ряду 5-арил-3*H*-фуран-2-онов с солями арилдиазония. Синтез на основе 5-арил-3*H*-фуран-2-онов позволяет выделить 5-арил-3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-оны с высокими выходами.

Растворы хлоридов арилдиазония получали по классической методике диазотированием соответствующих ароматических аминов. В связи с неустойчивостью солей диазония реакция с 5-арил-3*H*-фуран-2-онами проводилась *in situ*.

При проведении реакции в мягких условиях (при температуре $-5 - 5^{\circ}\text{C}$ в водно-этанольном растворе), реакция протекает с образованием целевых соединений с выходом до 95%, охарактеризованных как 5-арил-3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-оны, в частности 5-арил-3-(4-нитрофенил)гидразоно-3*H*-фуран-2-он. Известно, что соли арилдиазония термически неустойчивы, поэтому повышение температуры реакции свыше 5°C приводит к разложению солей диазония.

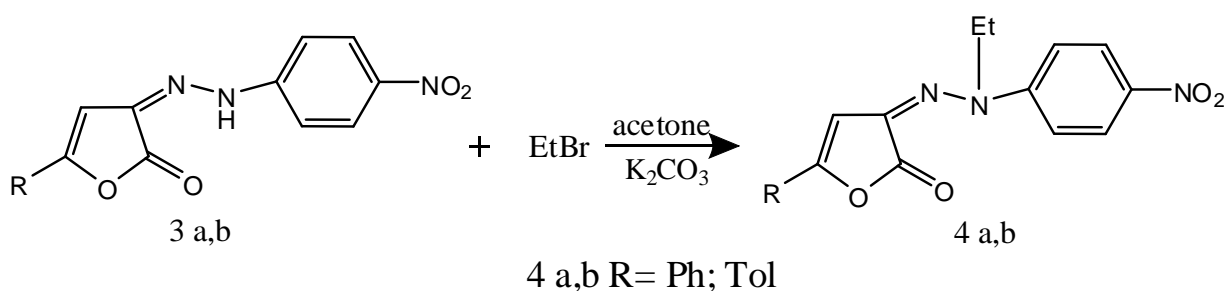


В литературе для гидразонов рассматриваются два типа изомерии: азо-гидразонная таутомерия и геометрическая изомерия относительно кратной связи с образованием *Z*- и *E*-изомеров. С привлечением данных ИК, ЯМР¹H-спектроскопии, а также спектров двумерного эксперимента гетероядерной спиновой корреляции с дальними атомами ¹H-¹³C НМВС ранее на кафедре было доказано, что соединение 3 а-в существует в форме гидразона и в *E* конфигурационной форме.

Для достоверного установления структуры продуктов реакции азосочетания был выполнен рентгеноструктурный анализ.

В структуре соединений 3 а-в содержится несколько реакционных центров: два атома углерода (карбонильной и иминной групп), а так же два атома азота, имеющих различную основность.

Разработаны условия и проведено взаимодействие 5-арил-3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов с алкилирующим реагентом. В качестве последнего использовали бромэтан. Алкилирование проводили при нагревании в течение 8 часов в растворе ацетона в присутствии каталитического количества карбоната калия.

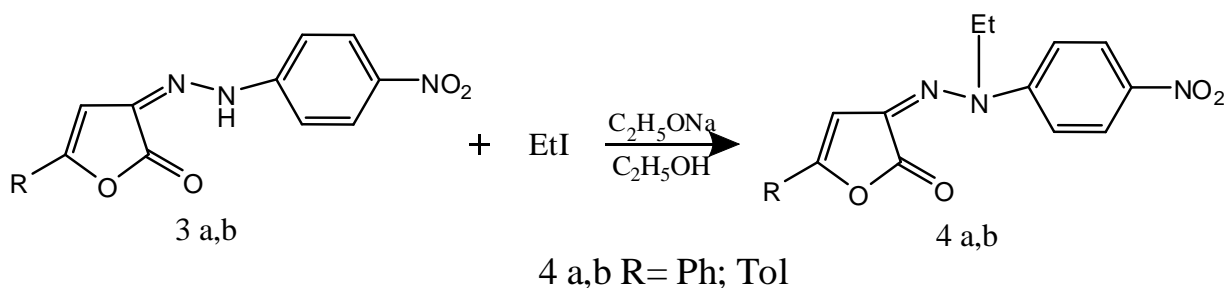


В ИК-спектрах продукта алкилирования 4 а-в полоса поглощения NH группы (3300-3100 см⁻¹) отсутствует, однако присутствует полоса поглощения C=O группы (1800-1750 см⁻¹), что свидетельствует о протекании реакции, по типу N-алкилирования.

В ЯМР¹H-спектре соединений 4 a-b синглет NH-протона гидразонной группы (11.12-12.31 м.д.) отсутствует, появляются сигналы протонов CH₂ (2.79-2.84 м.д.) и CH₃ (0.85-0.88 м.д.) групп в сильной области спектра.

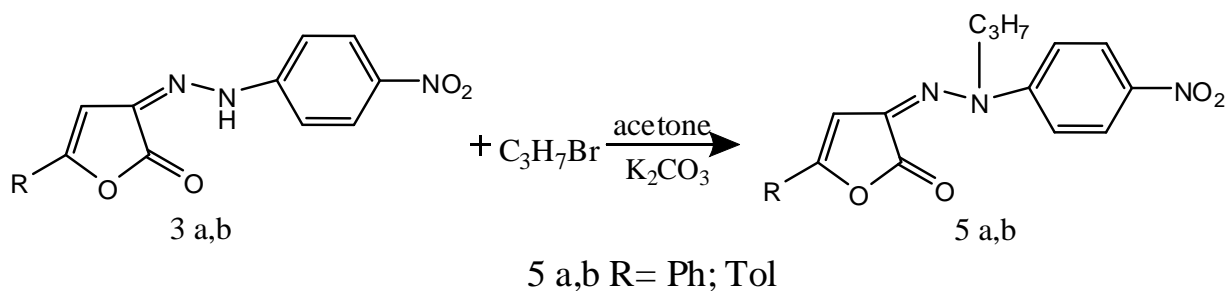
Продуктов O-алкилирования выделить не удалось. На основании данных ЯМР¹H-спектроскопии установлено, что реакция протекает с сохранением фуран-2-онового цикла.

Были предприняты попытки увеличить выход продукта изменением условий реакции алкилирования. Реакцию проводили в растворе этилового спирта с добавлением свежеприготовленного этилата натрия при нагревании с обратным холодильником в течении двух часов.



Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ. Образование продукта 4 a-b зафиксировано на пластине ТСХ. Но ввиду сильного осмоления реакционной смеси продукт препаративно выделить не удалось.

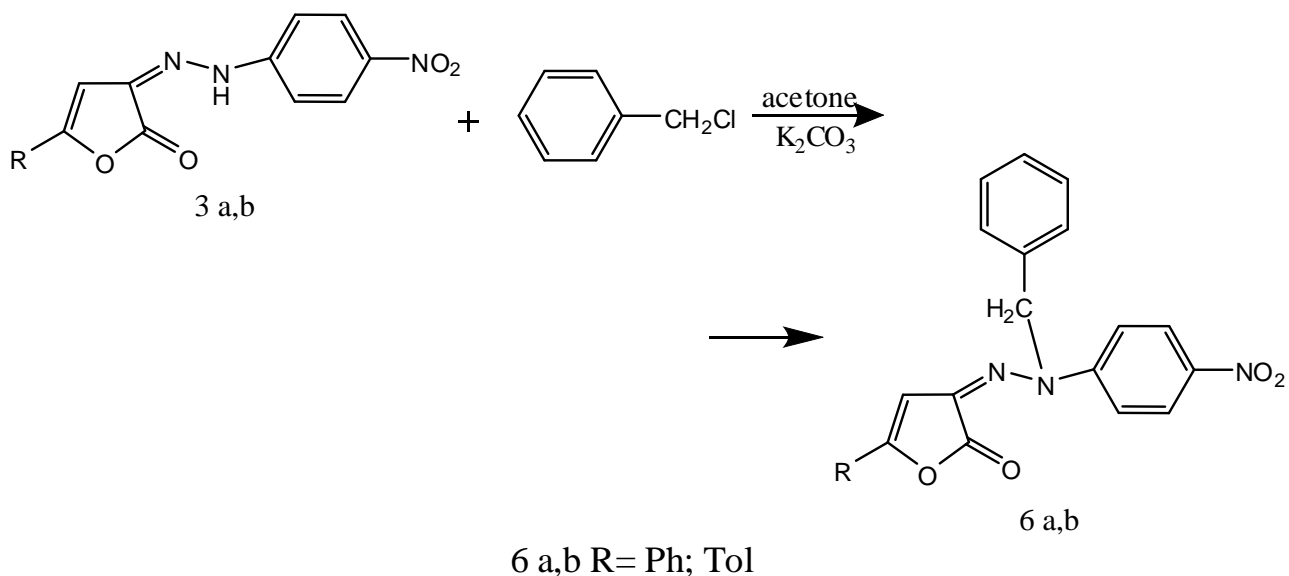
В реакции с пропил бромидом в тех же условиях происходит замещение водорода на пропильную группу с образованием продукта N-алкилирования.



В ЯМР¹H-спектре соединений 5 a-b синглет NH-протона гидразонной группы (11.12-12.31 м.д.) отсутствует, присутствуют мультиплет

ароматических протонов (7.19-7.59 м.д.), сигналы CH_2 (2.37-2.48 м.д.; 2.48-2.49 м.д.) и CH_3 (2.14-2.32 м.д.) групп пропильного фрагмента.

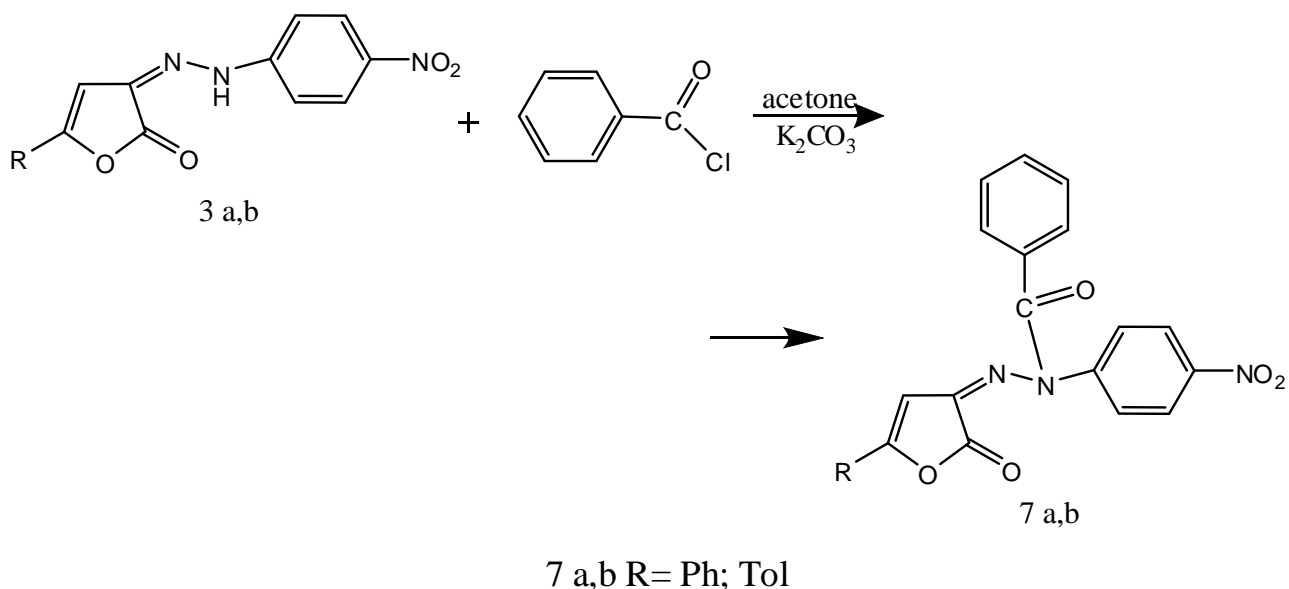
В качестве алкилирующего агента так же был использован хлористый бензил. Алкилирование с этим реагентом проводили в тех же условиях, в растворе ацетона в присутствии карбоната калия при нагревании с обратным холодильником в течение 8 часов.



В ЯМР¹H-спектре соединений 6 a-b, в отличие от спектров соединений 3 a-b, отсутствует синглет NH-протона гидразонной группы (11.12-12.31 м.д.), присутствует сигнал протонов CH_2 группы бензильного заместителя (2.40-2.84 м.д.), а так же мультиплет ароматических протонов бензильного фрагмента (7.32-8.26 м.д.).

Введение в структуру изучаемых соединений 3 a-b дополнительных функциональных групп является интересным, так как позволяет расширить потенциальные возможности этих систем.

Реакция ацилирования с хлористым бензоилом идет в тех же условиях, что и алкилирование, при нагревании в течение восьми часов в растворе ацетона в присутствии карбоната калия.



Изучение данных ИК-спектров продукта ацилирования подтверждает то, что реакция протекает по типу N-ацилирование. В ИК-спектрах соединений 7 a-b отсутствуют полосы средней интенсивности в области 3300-3100 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям NH-связи гидразонной группы, что свидетельствует о прохождении реакции, однако присутствуют три интенсивные полосы поглощения в области 1800-1500 см^{-1} : C=O связи фуранонового цикла (1800-1750 см^{-1}), C=N связи (1690-1675 см^{-1}) и ароматических C=C связей (1600 см^{-1}). В ИК-спектрах соединений наблюдается появление полосы, соответствующей C=O связи бензоильного фрагмента (1640-1600 см^{-1}).

В таблице 1 представлены физико-химические свойства полученных продуктов алкилирования и ацилирования.

Таблица 1. Физико-химические характеристики соединений 4-6.

№	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} , °C	ИК-спектр, ν , см^{-1}
	C	H	N		
4a	$\frac{64.89}{64.96}$	$\frac{4.92}{4.84}$	$\frac{11.91}{11.97}$	135-137	1773(C=O); 1637 (C=N); 1622 (C=C);

					1505, 1327 (NO ₂);
4b	$\frac{64.11}{64.09}$	$\frac{4.34}{4.45}$	$\frac{12.46}{12.51}$	140-142	1791(C=O); 1676 (C=N); 1645 (C=C); 1509, 1341 (NO ₂);
5a	$\frac{64.81}{64.96}$	$\frac{4.92}{4.84}$	$\frac{12.01}{11.96}$	128-130	1754(C=O); 1632 (C=N); 1608 (C=C); 1502, 1335 (NO ₂);
5b	$\frac{65.79}{65.75}$	$\frac{5.12}{5.20}$	$\frac{11.45}{11.51}$	126-128	1791(C=O); 1685 (C=N); 1619 (C=C); 1514, 1355 (NO ₂);
6a	$\frac{69.21}{69.17}$	$\frac{4.18}{4.26}$	$\frac{10.90}{10.78}$	131-133	1786(C=O); 1679 (C=N); 1634 (C=C); 1510, 1351 (NO ₂);
6b	$\frac{69.54}{69.73}$	$\frac{4.55}{4.60}$	$\frac{10.28}{10.17}$	120-122	1758(C=O); 1680 (C=N); 1601 (C=C); 1502, 1327 (NO ₂);
7b	$\frac{64.54}{64.45}$	$\frac{3.91}{3.98}$	$\frac{9.76}{9.84}$	117-120	1770(C=O); 1632(C=O); 1679 (C=N); 1598 (C=C); 1506, 1346 (NO ₂);

Таким образом, 5-арил-3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-оны способны вступать в реакции алкилирования и ацилирования с электрофильными агентами.

Выводы

1. Проведено исследование реакций сочетания солей арилдиазония с 5-арил-3*H*-фуран-2-онами, которые позволяют получить производные фуранонов с арилгидразонным фрагментом в положении С-3 гетероцикла.
2. Установлено, что реакции 3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов с этил- и пропил бромидами протекают как N-алкилирование по гидразонному фрагменту, не затрагивая других центров 3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов.
3. Показано, что ацилирование изучаемых систем осуществляется легко, в условиях основного катализа, с образованием 5-арил-3-[2-бензоил-2-(4-нитрофенил)]гидразоно-3*H*-фуран-2-онов.
4. Обоснованы схемы протекаемых процессов, методами ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии, исследованы и доказаны структуры всех синтезированных соединений.