

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**«Синтез и реакции в ряду бензопирроло(тия)имидазолонов и
их аналогов»**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки II курса 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Института химии

Григорьевой Дианы Владимировны

Научный руководитель
д. х. н., профессор

А. Ю. Егорова

Зав. кафедрой
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2017

Введение

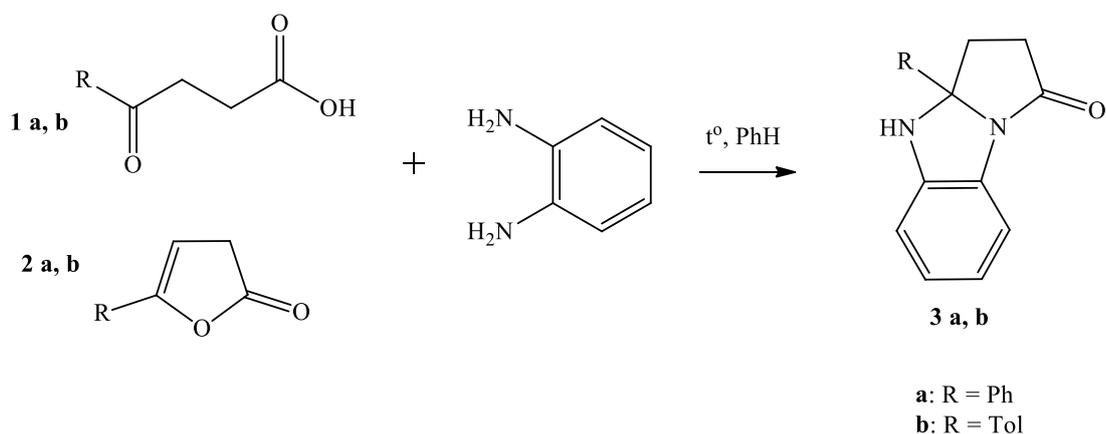
Актуальность работы. В настоящее время большой интерес вызывает химия гетероциклических соединений. Вещества, содержащие гетероциклические фрагменты, занимают ведущее положение в общем арсенале лекарственных препаратов. Соединения, имеющие в своем составе сочлененные пирролидоновое, бензимидазольное и бензотиазольное кольца привлекательны со стороны своей биологической активности.

Интерес к химии бензопирролотиа(имида)золонов обусловлен возможностью производить целенаправленный синтез биологически активных соединений на их основе, вводить фармакофорные группы, в связи с наличием в структуре этих соединений нескольких реакционных центров. Особенности строения изучаемых соединений, имеющих аннелированные пирролидоновое и бензотиазольное кольца, позволяют проводить различные синтетические трансформации этих молекул. В связи с этим изучение химических свойств бензопирролотиа(имида)золонов является актуальной задачей.

Цель работы. Разработка метода синтеза бензопирролотиазолонов и изучение реакций азосочетания, тионирования и дегидрирования в ряду бензопирроло(тиа)имидазолонов.

Основное содержание работы

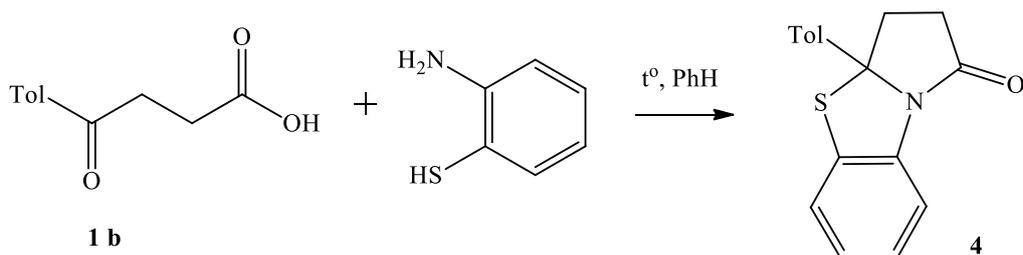
Очень распространенным является использование бифункциональных нуклеофилов для построения гетероциклических структур в реакции гетероциклизации. Получение ранее изученных тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов **3a,b** осуществляется реакцией конденсации орто-фенилендиамина с 4-оксобутановыми кислотами **1a,b** или их циклическими внутренними эфирами 3*H*-фуран-2-онами **2a,b**. Синтез в обоих случаях проводят по одинаковой методике.



Физико-химические характеристики соединений, получаемых на основе открытой и закрытой формы оксокислот, полностью идентичны. Форма используемой кислоты не оказывает никакого влияния на исход реакции и строение продуктов.

Для работы с целью построения трициклических соединений бензопирролотиазолонового ряда в роли синтона был выбран орто-аминотиофенол. По аналогии с бензопирролоимидазолонами получение бензопирролотиазолонов теоретически возможно реализовать по двум путям.

Синтез бензопирролотиазолона. Путь А. Изначально с целью получения бензопирролотиазолонов была опробована отработанная методика по синтезу бензопирролоимидазолонов с заменой фенилендиамна на о-аминотиофенол.

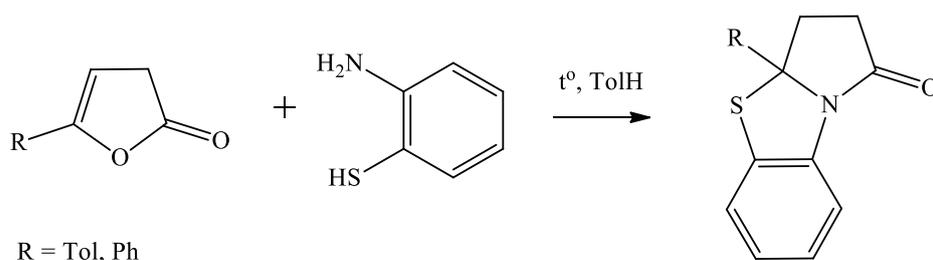


Обобщены следующие аспекты синтеза: для наиболее оптимального протекания реакции нужно использовать абсолютизированный растворитель; проводить синтез нужно, не совершая длительные временные перерывы, до образования продукта; желательное использование кислотного катализатора.

В качестве катализатора были опробованы катионообменная смола КУ-2-8 и пара-толуолсульфокислота (ПТСК). Наиболее привлекательным оказалась ПТСК.

Строение соединения **4** установлено с помощью ИК- и ЯМР ^1H -спектроскопии. В ИК-спектре присутствуют полосы поглощения $\text{C}=\text{O}$ (γ -лактам) ($1710\text{-}1690\text{ см}^{-1}$), $-\text{C}-\text{N}-$ (1400 см^{-1}), $-\text{C}-\text{H}_{\text{аром.}}$ (3028 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}$ ($1572\text{-}1607\text{ см}^{-1}$). Отсутствие полос поглощения NH вторичных амидов открытых цепей и группы SH свидетельствуют об отсутствии промежуточных продуктов циклизации системы. В спектре ЯМР ^1H соединения **4** отмечены: мультиплеты метиленовых протонов при $\text{C}(2)$ и $\text{C}(3)$ ($1.90\text{-}2.10$, $2.60\text{-}3.20$ м.д.), синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя (2.40 м.д.). Протоны бензольного кольца заместителя проявляются при $7.30\text{-}7.50$ м.д. и сигналы протонов активированного ароматического кольца при $6.5\text{-}7.9$ м.д.

Синтез бензопирролотиазолон. Путь Б. В процессе поиска оптимального метода получения и создания методики была проведена реакция конденсации между орто-аминотиофенолом и 3*H*-фуран-2-онами. Синтез проводили при эквимольном соотношении исходных реагентов в толуоле с азеотропной отгонкой воды.



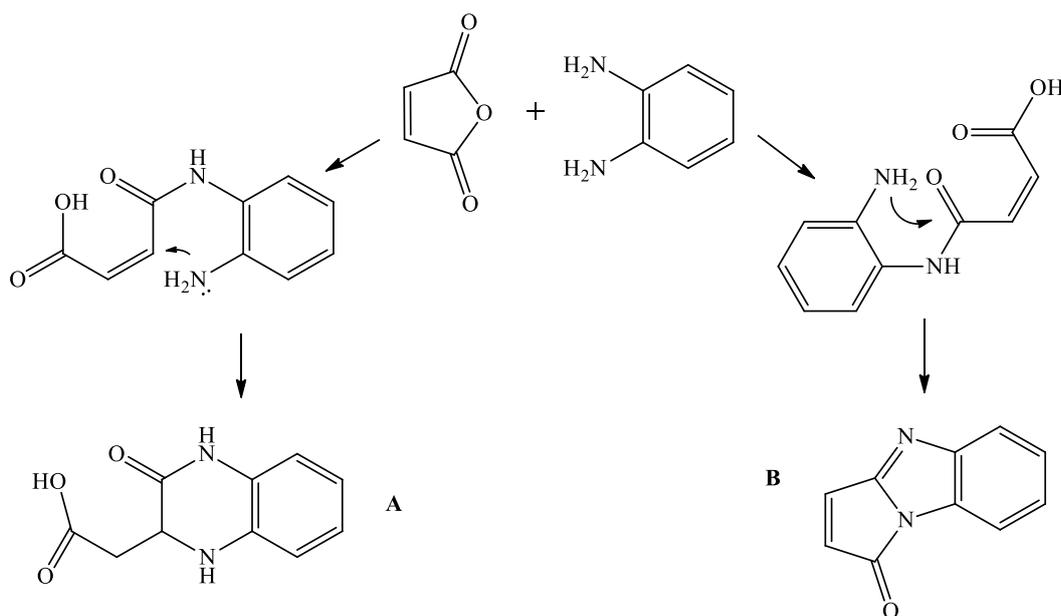
Предполагаемым продуктом гетероциклизации о-аминотиофенола с 3*H*-фуран-2-оном должно было быть соединение **4** трициклического строения. Методом ТСХ было обнаружено образование смеси различных продуктов в ходе реакции и непрореагировавшие исходные вещества. При одинаковых условиях проведения синтеза получение бензопирролотиазолон по пути Б отличается от пути А образованием смеси различных продуктов, которые достаточно сложно разделить и, соответственно, сложно определить

строение этих соединений. В результате был сделан вывод, наиболее оптимальный метод синтеза бензопирролотиазолона реализуется по реакции конденсации 4-оксобутановой кислоты и 2-аминотиофенола в присутствии ПТСК, то есть по пути А.

С целью получения незамещенного в 3а-положении и ароматического трициклического соединения бензопирролоимидазолонового типа был разработан синтез на основе реакции малеинового ангидрида с орто-фенилендиамином. На основе литературных данных, где в качестве синтона используют малеиновый ангидрид, был разработан новый синтез.

В данной реакции возможны два пути циклизации. Первый лежит через взаимодействие второй аминогруппы по электроннодефицитному центру двойной связи открытой цепочки с образованием устойчивого шестичленного цикла. Второй открывается за счет взаимодействия атома азота аминогруппы и карбонильного атома углерода амидной группы с последующей дегидратацией и аннелированием до трициклической системы.

По первому пути предполагаемым продуктом будет 2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил) уксусная кислота (продукт А). Предполагаемым продуктом по второму пути будет 1*H*-бензо[*d*]пиррол[1,2-*a*]имидазол-1-он (продукт В).



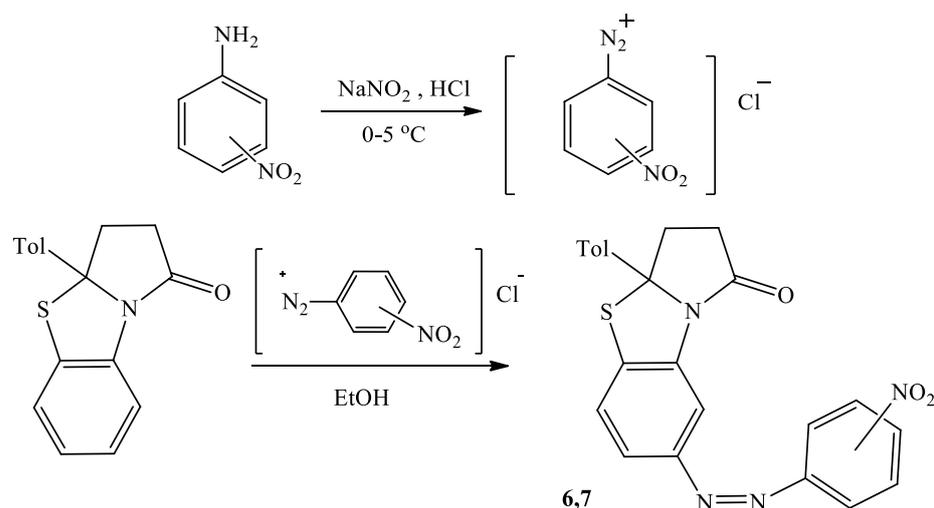
Был проведен мониторинг реакции методом ВЭЖХ. На основе данных ВЭЖХ на промежуточной стадии и на окончательном этапе реакции обнаружены одни и те же продукты с разным количественным соотношением. Доля исходных реагентов в процессе реакции понижается. Наибольшее процентное содержание компонента смеси на промежуточном этапе и в конце синтеза соответствует веществу со временем удерживания 3,4 мин. Также остается доля непрореагировавших исходных реагентов в обоих случаях.

По данным Э.А., ИК- и ЯМР ^1H -спектроскопии и ВЭЖХ получаемым продуктом реакции малеинового ангидрида и орто-фенилендиамин является 2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил) уксусная кислота.

Полученные данные Э.А. соединения **5** (С - 58,43%, Н - 4,464%, N - 13,45%) полностью совпадают с расчетом для продукта А (С - 58,25%, Н - 4,89%, С - 13,59%). В ИК спектре обнаружены полосы поглощения С=О «Амид-I» (1700 см^{-1}), О-Н группы (3200 см^{-1}), С-Н связей ароматического кольца (3030 см^{-1}) и группы N-H (3380 см^{-1}). В ЯМР ^1H -спектре найдены сигнал протона –О-Н при 10.2 м.д., мультиплеты протонов –СН₂– звена при 2.45-2.55 м.д. и 2.65-2.72 м.д., триплет протона –СН– звена пиперазинового фрагмента при 4.04-4.07 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца проявляются в области 6.50-6.78. Сигнал протона –NH- группы обнаружен только один в виде синглета при 5.97 м.д., второй сигнал, видимо, сливается с сигналами ароматического кольца.

Бензопирроло(тия)имидазолонны имеют в своем составе активированное ароматическое ядро, что делает возможным их использование в качестве азосочетания в реакции азосочетания.

Полученный бензопирролотиазолон **4** был исследован в реакциях азосочетания с солями орто- и пара-нитрофенилдиазония. Получение диазониевых солей проводили методом прямого диазотирования.

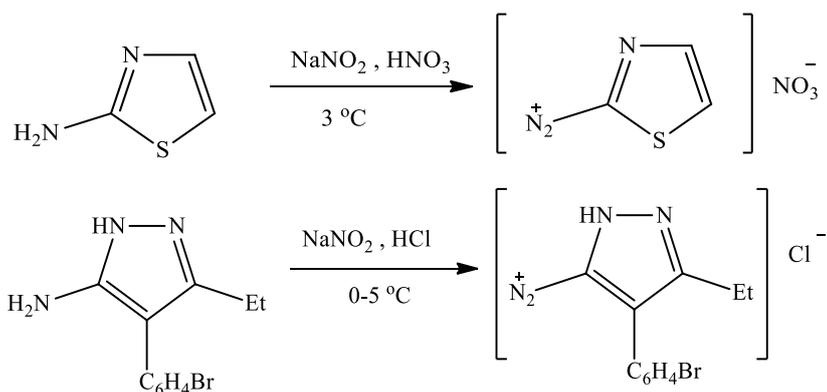


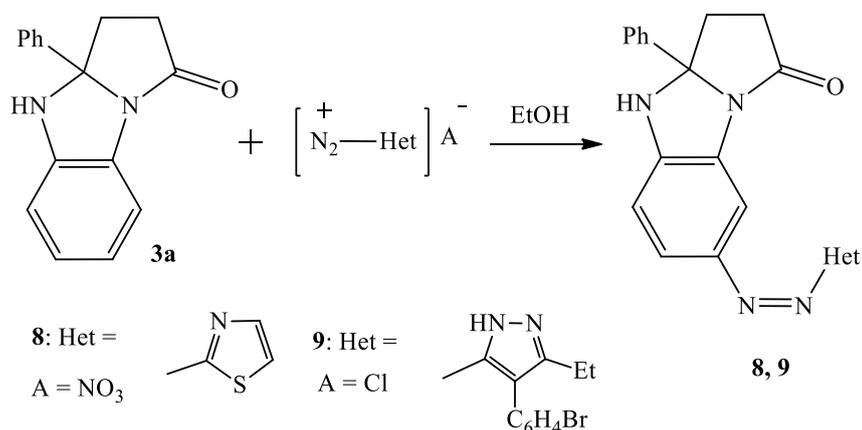
У соединения **6** нитро-группа находится в орто-положении, у соединения **7** в пара. Состав и строение соединения **6** и **7** подтверждены данными Э.А. и ЯМР ¹H-спектроскопии.

В ЯМР ¹H спектрах соединения **6** отмечено: синглет трех протонов метильной группы толильного заместителя 2.03 м.д., мультиплеты протонов метиленовых звеньев 2.56-2.81, 2.33-2.44 м.д. В слабом поле в области 7.07-8.27 м.д. проявляется серия сигналов протонов ароматических колец.

В ЯМР ¹H спектрах соединения **7** отмечено: синглет трех протонов метильной группы толильного заместителя 2.05 м.д., мультиплеты протонов метиленовых звеньев 2.50-2.60, 2.13-2.23 м.д. В слабом поле в области 7.18-8.33 м.д. проявляется серия сигналов протонов ароматических колец.

В ряду бензопирролоимидазолонов проведена реакция азосочетания с триазолдiazоний нитратом и бромфенилэтилпиразолдiazоний хлоридом. В качестве диазокомпонент были взяты diaзониевые соли 2-амино-тиазола и 5-амино-4-(4-бромфенил)-3-этил-1H-пиразола.





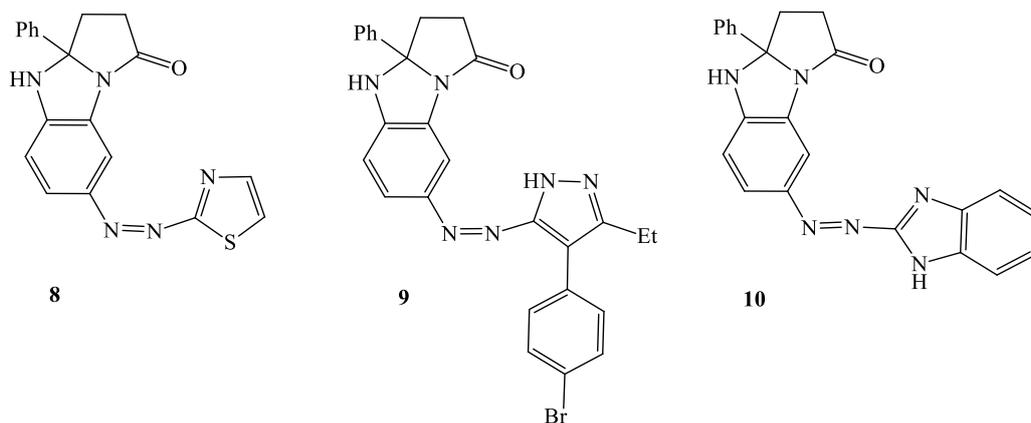
По данным ИК и ЯМР ¹Н спектроскопии азосоединение **8** было охарактеризовано как 7-((тиазол-2-ил)дiazенил)-3a-фенил-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-1-он. У соединения **8** отмечены индикаторные свойства. Переход окраски от фиолетовой к красно-оранжевой зафиксирован при pH 4. По данным ИК и ЯМР ¹Н спектроскопии азосоединение **9** охарактеризовано как 7-((4-(4-бромфенил)-3-этил-1H-пиразол-5-ил)дiazенил)-3a-фенил-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-1-он.

Состав и строение соединений **8** и **9** подтверждено данными ЭА, ИК- и ЯМР ¹Н – спектроскопии.

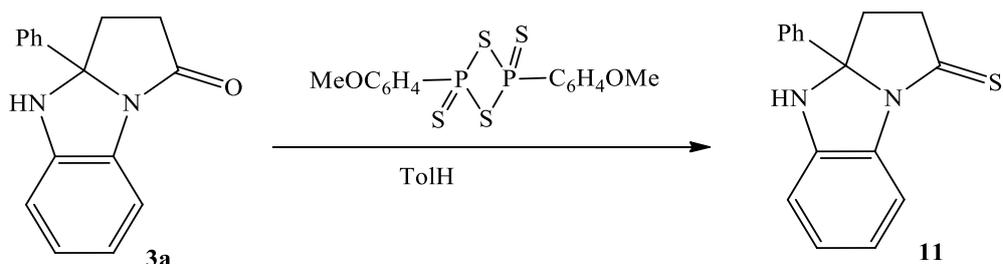
Спектральные характеристики соединений **8** и **9**

ИК спектры, ν (см ⁻¹)			ЯМР ¹ Н спектры, δ (м.д.)		
	Соед. 8	Соед. 9		Соед. 8	Соед. 9
C=O	1700	1710	м, 2H, -C ² H ₂ -	2,50-2,70	2,13-2,23
N-H _{бензим}	3290	3320	м, 2H, -C ³ H ₂ -	2,76-2,93	2,46-2,71
-N=N-	1580	1580	с, 1H, -NH	5,31	5,38
-C=N-	1610	1650	Ar	7,31-7,87	7,05-7,66
C-H _{аром}	3070	3030	с, 1H, -NH _{пиразол}		12,62

Для исследуемых азосоединений **8**, **9** и ранее полученного **10**, имеющих различные хромофоры, изучены электронные спектры поглощения, подробно описанные в магистерской работе.



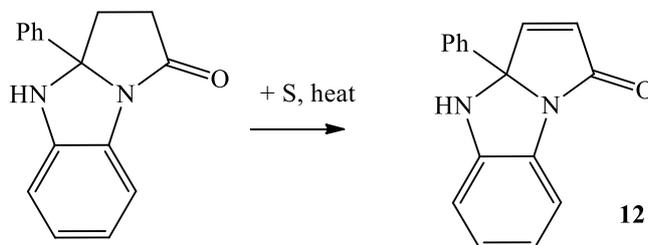
Наличие оксо-группы в структуре бензопирролоимидазолонов позволяет проводить модификацию пирролидинового фрагмента на тиопирролидиновый, что открывает путь к получению нового ряда соединений. В качестве тионирующего агента был выбран 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид (реагент Лоуссона).



По данным ИК и ЯМР ^1H спектроскопии соединение **11** было охарактеризовано как 3а-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-тион.

В ИК-спектрах соединения **11** пропадает полоса поглощения $\text{C}=\text{O}$ ($1700\text{-}1750\text{ см}^{-1}$). На спектральной картине присутствуют полосы поглощения связи $\text{C}-\text{N}$ ($1330\text{-}1320\text{ см}^{-1}$), $\text{C}=\text{C}$ ($1590\text{-}1600\text{ см}^{-1}$) и $\text{N}-\text{H}$ ($3350\text{-}3330\text{ см}^{-1}$). Присутствуют колебания $\text{C}-\text{H}$ связей ароматического кольца (3030 см^{-1}). Полоса поглощения $\text{C}=\text{S}$ не была обнаружена, идентификация данной полосы становится сложно осуществима из-за нахождения её в области отпечатков пальцев. В спектрах ЯМР ^1H соединения **11** отмечены: синглет протона NH бензимидазольного фрагмента (4.10 м.д.), мультиплеты протонов метиленовых звеньев (2.72-2.82, 1.90-2.20 м.д.), серия сигналов протонов ароматических фрагментов в области 6.50-7.90 м.д.

Трициклические системы бензопирролоимидазолон, имея в своей структуре насыщенный пиррольный фрагмент, могут участвовать в реакции дегидрирования, что приводит к новым ненасыщенным структурам. Реакция с отщеплением протона теоретически будет проходить только по C^2 и C^3 центрам трициклической системы.



Полученное соединение **12** по данным ИК и ЯМР 1H -спектроскопии было охарактеризовано как 3а-фенил-3а,4-дигидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он.

В ИК-спектрах соединения **12** обнаружены полосы поглощения карбонильной группы $C=O$ «Амид-I» (около 1685 см^{-1}), $N-H$ связи (3400 см^{-1}), $C-H_{\text{аром}}$ (3030 см^{-1}) и колебания $C=C$ (1600 см^{-1}). В ЯМР 1H -спектрах соединения **12** пропадают полосы поглощения протонов метиленовых звеньев при C^2 и C^3 углеродных атомов, что подтверждает прохождение реакции. Однако, сигналы протонов $-CH=CH-$ в области 4.5-7.0 м.д. не найдены. Вероятно, они сливаются с протонами ароматических колец. В слабом поле 7.1-8.1 м.д. проявляется сложно детектируемая серия сигналов, которая отнесена к сигналам протонов ароматических фрагментов и этиленового звена.

Заключение. Разработаны условия синтеза тетрагидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1-она. Показано, что наиболее перспективным синтоном при взаимодействии с аминотиофенолом являются 4-оксобутановые кислоты.

С помощью мониторинга реакции и спектральных методов анализа было показано, что реакция малеинового ангидрида и орто-фенилендиамин

протекает в сторону образования 2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил)уксусной кислоты.

Впервые в ряду бензопирролотиазолонов проведены реакции азосочетания с солями орто- и пара-нитрофенилдиазоний хлоридом. Показано, что направление атаки осуществляется по С-7 положению аннелированного бензольного фрагмента.

Выявлены особенности реакции азосочетания с солями диазония гетероароматического ряда для бензопирролоимидазолонов, в первые получены 7-((тиазол-2-ил)диазенил)- и 7-((4-(4-бромфенил)-3-этил-1Н-пиразол-5-ил)диазенил)-3а-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-оны и изучены электронные спектры поглощения азопроизводных бензопирролоимидазолонового ряда.

Разработаны условия реакции тионирования и дегидрирования в ряду бензопирролоимидазолонов. Состав и строение всех впервые полученных соединений доказаны совокупностью данных Э.А., ВЭЖХ, УФ, ИК и ЯМР ¹H-спектроскопии.

Публикации автора

1. Гринёв В.С., Григорьева Д.В., Железнова М.А., Егорова А.Ю. Конденсированные (бензо)пирролоимида(окса/тия)золоны, синтез и химические свойства // Тез. докл. кластера конференций по орг. Химии «ОргХим-2016». Тез. докл. XIX Молодежной конференции-школы по орг. химии, конф. «Успехи химии гетероциклических соединений». Спб. 2016. С. 310

2. Григорьева Д.В., Гринев В.С., Егорова А.Ю. Синтез и функционализация бензопирролоимидаз(тиаз)олонов// International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015». Moscow. RF. 2015. С. 417

3. Григорьева Д.В., Гринев В.С., Егорова А.Ю. Реакции азосочетания и комплексообразования в ряду бензопирролоимидазолонов // Тез. докл. междунар. науч. конференции, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне ТЭХГМ-2015. Иркутск. 2015. С. 152-153

4. Гринёв В.С., Григорьева Д.В., Егорова А.Ю. Комплексы никеля(II) с замещёнными триазолилдиазенил-бензопирролоимидазолонами // Тез. докл. Третьей Всероссийской науч. конференции «Успехи синтеза и комплексообразования». М.: РУДН, 2014. С. 84.

5. Григорьева Д.В., Гринев В.С., Егорова А.Ю. Комплексы переходных металлов с продуктами азосочетания бензопирролоимидазолонов // Тез. докл. VIII Всеросс. конф. с междунар. участием молодых ученых по химии «Менделеев-2014». СПб. 2014. С. 146-147

6. Григорьева Д.В., Гринёв В.С. Комплексы переходных металлов с продуктами азосочетания бензопирролоимидазолонов // Межвузов. сборник научн. трудов IX Всеросс. конф. молодых учёных с междунар. участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов. 2013. С. 38–40.