

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 биорганической химии

**«5-Арил-3-гетарилгидразоно-3*H*-фуран-2-оны. Синтез, строение,
модификация структуры»**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки II курса 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Института химии

Вороиной Инны Дмитриевны

Научный руководитель
д. х. н., профессор

А. Ю. Егорова

Зав. кафедрой
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2018

Введение. Введения гидразонного фрагмента в структуру гетероциклических соединений значительно увеличивает потенциал реализации последних в различных отраслях. Некоторые из них нашли применение в качестве химиотерапевтических, обладающих противомикробной и противотуберкулезной активностью препаратов.

Гидразонозамещённые 3*H*-фуран-2-оны являются отдельной ветвью развития химии гидразонов. Введение реакционноспособного гидразофрагмента в структуру фуранонов обеспечивает дополнительные реакционные центры в молекуле, что делает потенциально возможным осуществление на полученных соединениях перегруппировок различного типа, ведущих к новым структурам и свойствам [1-12].

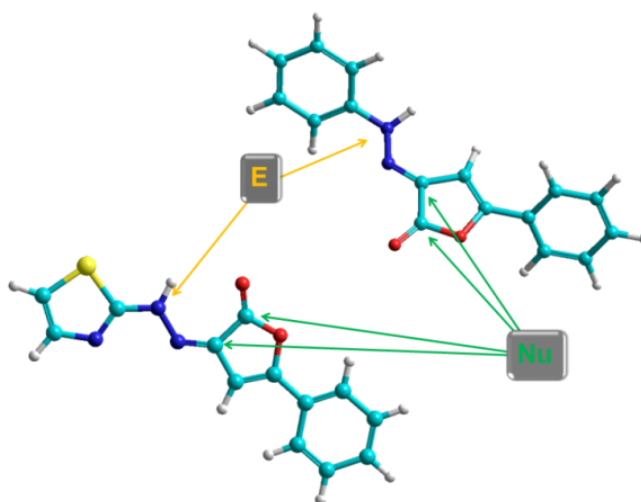


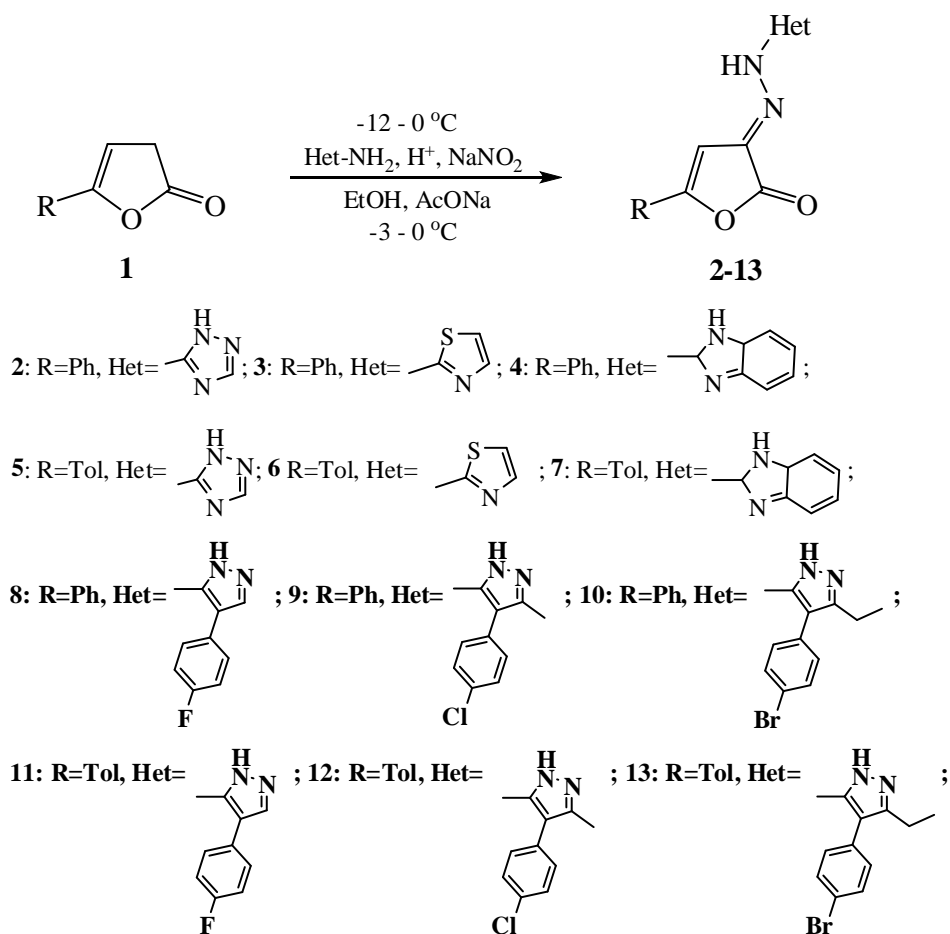
Рис.1. Структура 5-Аг-3-(гет)арилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов

В связи с чем изучение строения и химических свойств 3-гетарилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов является **актуальной задачей**.

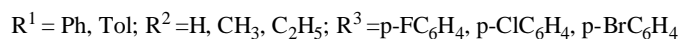
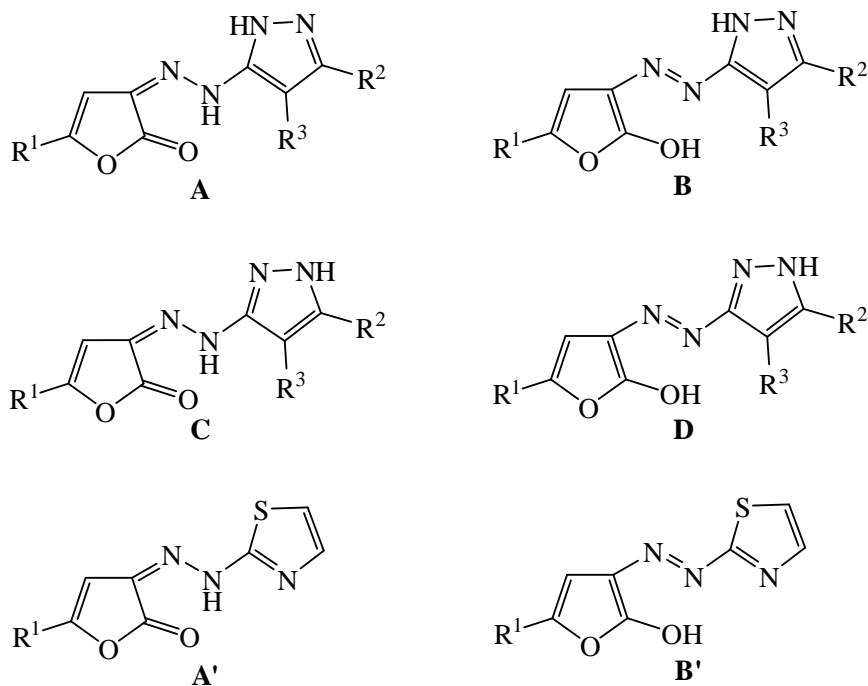
Цель работы заключалась в разработке методов синтеза 5-арил-3-гетарилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов. Определение роли гидразонной группы и других реакционных центров в осуществлении направленного синтеза новых гетероциклических систем; выявление закономерностей протекающих превращений; изучение строения впервые полученных соединений.

Основное содержание работы. Нами были разработаны условия получения гетарилзамещённых 3*H*-фуран-2-онов [13]. Описаны особенности подхода диазотирования гетероциклических аминов; разработаны методики введения полученных гетарилгидразонов в различные превращения; структура всех полученных соединений была доказана посредством данных ИК- и ЯМР¹H спектроскопии.

Одними из самых перспективных и популярных в химии гетероциклических соединений на сегодняшний день являются производные 5-аминопиразолов. Активные исследования ведутся как за рубежом, так и нашими учёными. Поэтому наряду с солями тиазолил-дiazония и триазолил-дiazония, нами в реакцию азосочетания с 3*H*-фуран-2-онами были введены соли пиразол-3(5)-дiazония.



Полученные нами гетарилгидразоны способны существовать в нескольких таутомерных формах, обусловленной перемещением протона от атома углерода к атому азота или атому кислорода.



С целью определения структуры образующихся соединений, нами были проведены обширные ИК-, УФ-, ЯМР¹Н- спектральные исследования.

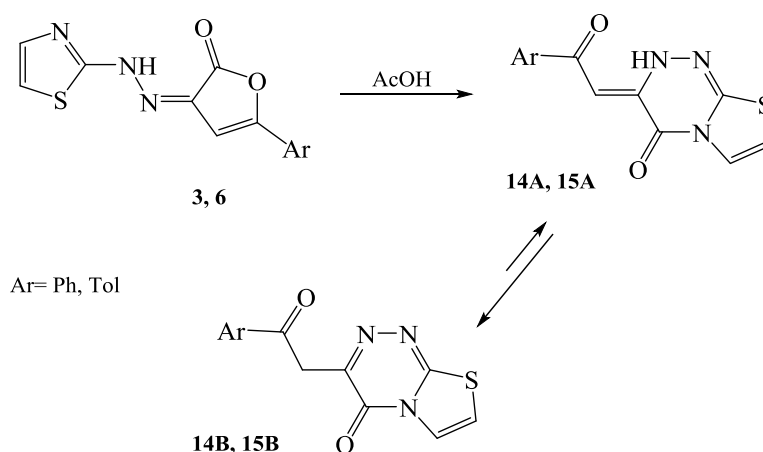
Для исследования нами были выбраны тиазолилгидразон, и бромфенилзамещённый пиразолилгидразон.

По итогам спектральных исследований для тиазолилгидразонов проявляется наличие внутримолекулярной водородной связи, предположительно закреплённой в Е-форме, а для пиразолилгидразонов, в тех же условиях, наличие межмолекулярной водородной связи, предположительно осуществляющейся за счёт протона пиразольного цикла. Так же подтверждается существование систем исключительно в одной, кето-гидразо форме.

Известно, что арилгидразоны в условиях кислотного катализа претерпевают перегруппировку Фишера. Однако, изучаемые 5-арил-гидразоно-3Н-фуран-2-оны представляют собой α,β- непердельные

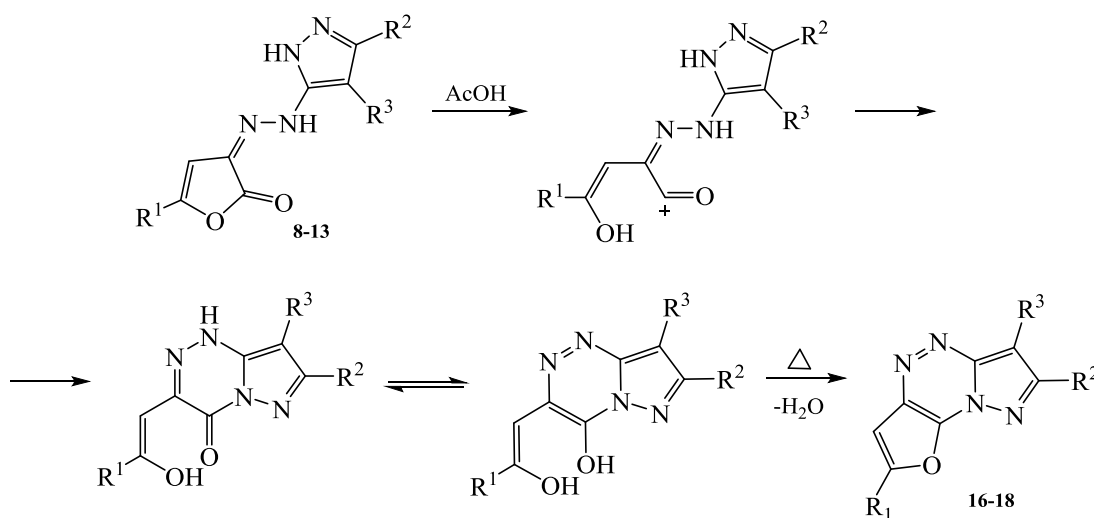
гидразоны, которые с большим трудом вступают в указанную перегруппировку.

Ранее полученные нами 3-тизолилгидразоно-3*H*-фуран-2-оны были введены в подобное превращение. Реакция осуществлялась кипячением в растворе уксусной кислоты. Установлено, что перегруппировка Фишера в этом случае также не осуществляется. Конечным продуктом являются тиазолотриазиноны.



Посредством данных ЯМР¹H спектроскопии нами была обнаружена способность соединений существовать в двух таутомерных формах А и В 1:6 соответственно.

Для пиразолилгидразонов, реакция осуществлялась в аналогичных условиях, при кипячении, но уже в течении 6 часов.



8, 16: R¹ = Ph, R² = H, R³ = *n*-C₆H₄F;
 9, 17: R¹ = Ph, R² = CH₃, R³ = *n*-C₆H₄Cl; 10, 18: R¹ = Ph, R² = C₂H₅, R³ = *n*-C₆H₄Br;

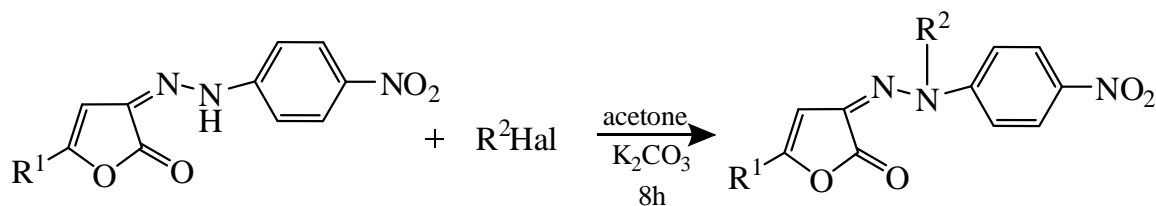
Установлено, что данные соединения, аналогично предыдущему механизму, претерпевают внутримолекулярную перегруппировку с раскрытием фуранового цикла, последующей нуклеофильной атакой на атом углерода карбонильной группы и образованием бициклических систем. Далее, при более длительном кипячении соединения претерпевают конденсацию с закрытием фуранового кольца и образуют трициклические системы охарактеризованные нами как фенилфуропиразолотриазины (16-18).

Полученные соединения так же были подробно проанализированы нами методами ИК-, УФ- и ЯМР¹H- спектроскопии.

По итогам исследований спектры поглощения тиазолотриазинонов подтверждают существование последних в нескольких таутомерных формах. Аналогичные исследования на системах пиразолотриазинонов, ожидаемо, не приводят к сдвигам спектральных полос при любых условиях, что говорит об отсутствии какой либо иной таутомерной формы и водородных связей в системе, подтверждая образование жёсткой трициклической системы.

Учитывая, что ранее для нитрофенил-замещённого гидразонофуранона был сделан рентгенструктурный анализ [14], который показал, что данное соединение существует в гидразонной форме и имеет E-конфигурацию, подобное расположение атомов в пространстве делает возможным атаку электрофилов по NH-фрагменту.

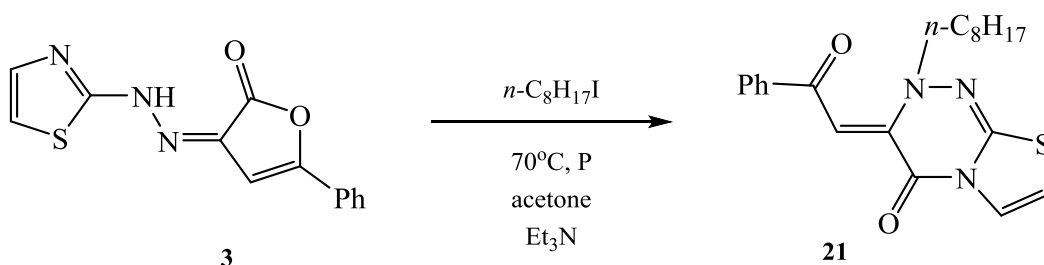
Ранее нами были разработаны условия и проведено взаимодействия арилгидразонов с алкилирующими реагентами и доказано образование продуктов N-алкилирования [15].



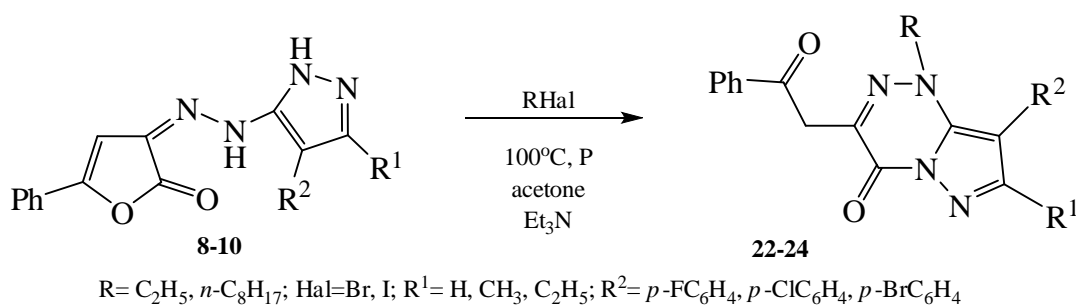
$\text{R}^1 = \text{Ph, Tol}; \text{R}^2 = \text{Et, C}_3\text{H}_7, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5; \text{Hal} = \text{Cl, Br.}$

Полученные нами гетарилгидразоны были впервые введены в подобное превращение. Алкилирование проводилось при помощи реактора Anton Paar Monovawe 50 в борсиликатных виалах при повышенном давлении, при 100°C в растворе ацетона в присутствии каталитического количества триэтиламина.

Реакция алкилирования тиазолилгидразона осуществляли действием йодистого октила нормального строения, установлено, что алкилирование в этом случае сопровождается раскрытием фуранового цикла и внутримолекулярной циклизацией с образованием алкил-замещённого тиазолотриазинона.



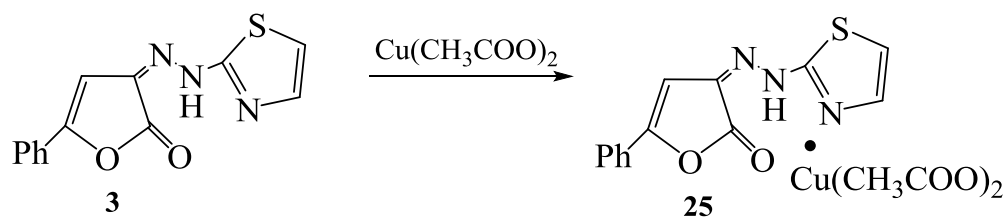
Также нами в реакцию алкилирования были введены пиразолзамещённые гетарилгидразоно-3*H*-фуран-2-оны.



Механизм реакции аналогичен предыдущему примеру. И образующиеся соединения были охарактеризованы нами как алкил-замещённые пиразолотриазиноны.

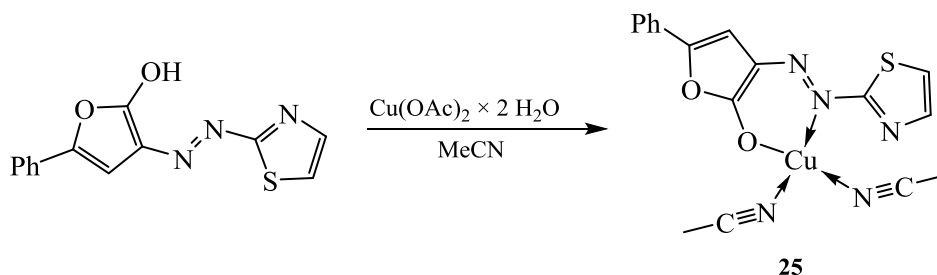
Структура полученных веществ была доказана нами посредством данных ЯМР¹H спектроскопии.

Так же изучен такой аспект химических свойств, гетарилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов, как способность к комплексообразованию с солями переходных металлов.



Реакции комплексообразования с ацетатом двухвалентной меди проводились нами в ацетонитриле, при перемешивании в условиях комнатной температуры в течение нескольких часов. В ходе реакции происходит контрастное изменение окраски и выпадение тёмно-фиолетового мелкодисперсного осадка.

Предположительно, связи, возникающие в ходе комплексообразования, образуются по донорно-акцепторному механизму. В координационной сфере атома меди в комплексе ацетатные группы могут, как сохраняться, так и замещаться, координируя вокруг себя вторую молекулу лиганда или же несколько молекул растворителя - ацетонитрила.



За невозможность исследований комплекса ЯМР- спектроскопией и трудностью выращивания кристалла, нами были предприняты попытки детектирования строения путём термического анализа и ИК-спектроскопии.

Полученные данные позволяют предположить структуру комплекса содержащего одну молекулу азо-лиганда и две молекулы ацетонитрила.

Выводы

1. Проведено исследование реакции сочетания солей гетарилдiazония с 5-арил-3*H*-фуран-2-онами, которое позволило получить новые функциональные производные фуранонов с гетарилгидразонным фрагментом в положении С-3 гетероцикла.
2. Методами ИК-, ЯМР¹Н- и УФ- спектроскопии, исследованы структура и свойства синтезированных 5-арил-3-гетарилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов, определена их стабильность, установлено, что изучаемые соединения в твердом состоянии и в растворе существуют в *E*-конформации.
3. Впервые методом УФ-спектроскопии показано влияние растворителей, кислотности среды и гетероциклического фрагмента на характер поглощения. Установлено, что 3-гетарилгидразоно-3*H*-фуран-2-оны находятся исключительно в кето-гидразонной форме. Для 5-Ph-3-(тиазологидразоно)-3*H*-фуран-2-она выявлено наличие внутримолекулярной водородной связи, а для 3-(2-(4-(4-галогенфенил)-3-алкил-1*H*-пиразол-5-ил)гидразоно)-5-фенил-3*H*-фуран-2-онов наличие межмолекулярной водородной связи.
4. Обоснована схема реакции модификации 5-арил-3-гетарилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов в условиях кислотного катализа. Методами ИК-, ЯМР¹Н- и УФ- спектроскопии, исследованы структура полученных соединений. Для 3-(2-оксо-2-фенилэтил)-4*H*-тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-он подтверждено существование в нескольких таутомерных формах, а для 6-(4-галогенфенил)-7-алкил-2-фенилфуро[2,3-е]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин отсутствие каких либо иных форм.
5. Установлено, что реакция 5-арил-3-гетарилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов с реагентами алкилирования (бромэтан и октил йодид) является

препаративным методом синтеза алкил-замещённых тиазолотриазинонов и пиразолотриазинонов, протекающая с внутримолекулярной циклизацией и алкилированием гидразонного фрагмента по типу N-алкилирования не затрагивая других нуклеофильных центров субстратов.

6. Показана возможность образования комплексных соединений 5-Ph-3-(тиазологидразоно)-3*H*-фуран-2-онов с Cu (I) , имеющих в гидразонном фрагменте несколько атомов азота. С помощью ДТА обоснованы предлагаемые структуры комплексов, установлено, что лиганд проявляет бидентатный характер.

Список используемых источников

- 1 Azolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazines as a new class of antiviral compounds / Rusinov, V. L., Ulomskii, E. N., Chupakhin, O. N. // Russian Chemical Bulletin Inter. Edition. 2008. Vol. 57. P. 985—1014.
- 2 Belskaya, N.P. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions // Special Issue Reviews and Accounts Arkivoc. 2010. P. 275–332.
- 3 Chemistry of carbofunctionally substituted hydrazones / Elassar, A.-Z.A., Dib H.H., Elnagdi, M. H. // Arkivoc. 2007. P. 272–315.
- 4 Synthesis of 3-substituted indazoles and benzoisoxazoles via Pd-catalyzed cyclization reactions: application to the synthesis of nigellicine / Inamoto, K., Katsuno, M., Yoshino, T. // Tetrahedron. 2007. Vol. 63. P. 2695–2711.
- 5 Ghavtadze, N. 2*H*-Pyrrole derivatives from an aza-nazarov reaction cascade involving indole as the neutral leaving group // European Journal of Organic Chemistry. 2008. P. 3656–3667.
- 6 2-(Гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения в органической химии / Щегольков, Е.В., Бугарт, Я.В., Худина, О.Г. // Успехи синтеза. 2010. № 79. С. 33–64.
- 7 Рубцов, А.Е. Синтез и химические превращения *N*-замещенных 3-имино-3-*H*-фуран-2-онов: автореф. дис ... канд. хим. наук: / А.Е. Рубцов. Пермь, 2007. С. 36.
- 8 Elnagdi, M. H. Pyrimidine derivatives and related compounds II: Synthesis of some derivatives of pyrimidol[1,2:2',3']pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, a new ring system // Helvetica Chimica Acta. 1975. Vol. 58. P. 1944–1949.
- 9 Reactions with the arylhydrazones of α -cyanoketones: the structure of 2-arylhydrazono-3-ketimino-nitriles / Elnagdi, M. H., Sallam, M. M. M., Fahmy, H. M // Helv. Chim. Acta. 1976. Vol. 59. P. 551–557.

- 10 Reactions of 5-mercaptoazoles and pyridine-2-thiones with acetylenic esters. Selectivity of the formation of novel fused thiazin-4-ones and thiazolidin-4-ones / Bakulev, V. A., Berseneva, V. S., Belskaia, N. P., et al. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2003. Vol. 1. P. 134–139.
- 11 The synthesis, antimicrobial activity and absorption characteristics of some novel heterocyclic disazo dyes / Karci, F., Sener, N., Yamac, M. // *Dyes and Pigments*. 2009. Vol. 80. P. 47–52.
- 12 4-Arylazo-3,5-diamino-1*H*-pyrazole CDK Inhibitors: SAR study, crystal structure in complex with CDK2, selectivity, and cellular effects / Krystof, V.; Cankar, P.; Frysova, I. // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 49. P. 6500–6509.
- 13 Мохонова, И. Д. Реакции азосочетания фуран-2-онов с солями гетарилдиазония. Саратов. 2016. С. 71.
- 14 Майорова, О.А. 5-Арил-3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-оны. Синтез, строение и реакции с нуклеофильными реагентами: дисс. на соискание кхн./ Майорова О.А. Саратов, 2014 . С. 149.
- 15 Колышкина, А. С. 3-Арилгидразоны-3*H*-фуран-2-оны в реакциях алкилирования и ацилирования. Саратов. 2016. С. 51.