

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

**Взаимодействие арилгидразонов оксазол-5(4H)-она с терминальными
алифатическими диаминами**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента IV_ курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт Химии

Демешко Ильи Александровича

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

доцент к.х.н.
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

В.С. Гринёв
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

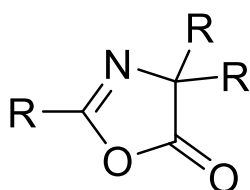
А.Ю. Егорова
инициалы, фамилия

Саратов 2022

Введение

Оксазолон широко распространённые и применимые гетероциклические соединения, которые играют ключевую роль в синтезе множества важных биологически активных соединений, таких как аминспирты, аминокислоты, тиамин, амиды, пептиды и полифункциональные соединения.

Ряд оксазолонов могут потенциально обладать антибактериальным, противотуберкулезным, противовоспалительным, противоопухолевым, анти-ВИЧ, седативным, кардиотоническим, противодиабетическое и противоязвенным действиями.



Оксазолиноны использовались в качестве промежуточных продуктов в широком спектре органических синтезов. Бергман и др. использовали оксазолиноны в качестве промежуточных продуктов в синтезе пептидов, а Леплави и др. показал, что оксазолиноны являются полезными промежуточными продуктами в синтезе пептидов, содержащих α -аминоизомасляную кислоту.

Особый интерес представляет оксазол-5(4H)-он, известный также как азлактон, из-за простоты синтеза и распространённости в природе, а модификации данной молекулы представляют собой широкий спектр потенциально биологически активных веществ.

Различные активные центры предопределяют дальнейшее развитие структуры молекулы и обуславливают внимание исследователей реакционной способности и биологической активности производных азлактона с моно- и бинуклеофилами.

Цель работы: синтез и реакции производных арилгидразонов оксазол-5(4H)-она.

Задачи исследования:

- Оптимизация синтеза исходных арилгидразонов оксазол-5(4*H*)-она;
- Исследование реакционной способности полученных соединений в реакциях нуклеофильного замещения с терминальными алифатическими диаминами;
- Теоретическая оценка реакционной способности арилгидразонов квантовохимическими методами;
- Оценка антибактериальной активности *in vitro* целевых продуктов;
- Установление состава и строения новых соединений (элементный анализ, ИК- и ЯМР ¹H спектроскопия);

Работа выполнена на 39 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 2 глав, заключения. Содержит 3 таблиц, 2 рисунка, инструкцию по охране труда и технике безопасности, список использованных источников (содержит 20 наименования).

Основное содержание работы

Первая глава выпускной квалификационной работы посвящена литературному обзору, который включает в себя обзор известных соединений на основании оксазол-5(4*H*)-она, их биологическую активность и реакционную способность, но акцент был сделан на взаимодействия с различными моноклеофилами.

Реакционная способность производных оксазол-5(4*H*)-она, а особенно реакции с моноклеофилами, представлена достаточно широко, но взаимодействие с бинуклеофилами не было исследовано, что вызывает особый интерес.

Для поставленной задачи была проведена одnoreакторная реакция азосочетания оксазол-5(4*H*)-она (**2**) и ряда анилинов с предварительной циклизацией гиппуровой кислоты (**1**). Следует отметить, что циклизация осуществлялась в разных условиях и делая вывод из выходов реакций можно утверждать, что наиболее подходящие условия **III** (табл.1).

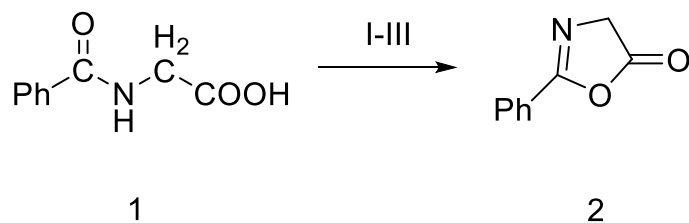
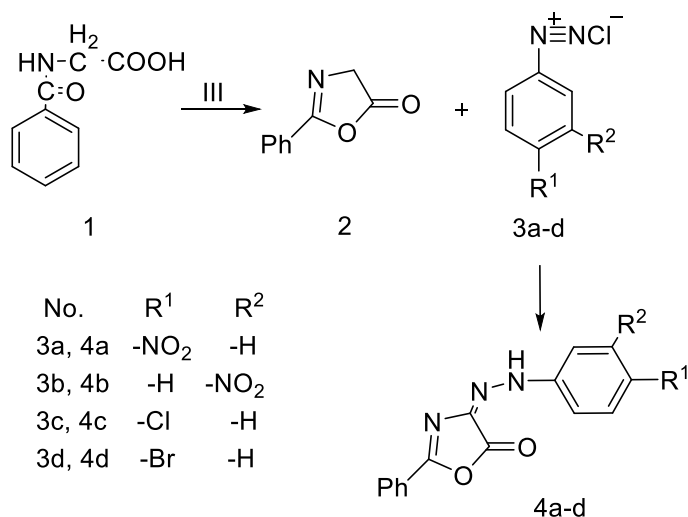


Таблица 1. Условия циклизации гиппуровой кислоты (1).

I. При нагревании в $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O}$ при $95\text{ }^\circ\text{C}$ 40 мин., выход $<30\%$.
II. Нагревание в $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O}$ в присутствии ДМАА при $80\text{ }^\circ\text{C}$ 10 минут с последующей отгонкой при пониженном давлении. Реакция не прошла.
III. Нагревание в присутствии безводного AcONa в $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O}$ при $95\text{ }^\circ\text{C}$ 40 мин., выход $>30\%$.

Подобран ряд анилинов из 3-нитроанилина, 4-нитроанилина, 4-хлоранилина и 4-броманилина. Подготовка солей диазония была проведена обратным диазотированием для слабоосновных аминов и прямым диазотированием для сильноосновных аминов.



Физико-химические характеристики синтезированных арилгидразонов оксазол-5(4H)-онов (4a-d) представлены в таблице 2.

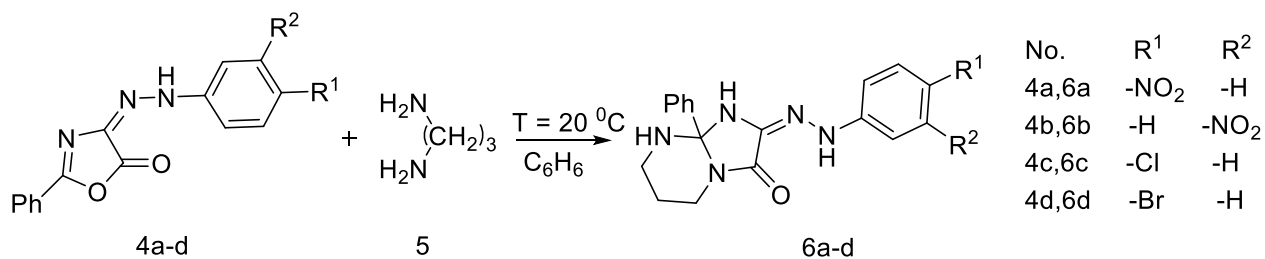
Таблица 2. Физические характеристики продуктов.

Соединение	R ¹	R ²	R _f	Выход, %	T _{пл.} , °C
4a	-NO ₂	-H	0,73	71,5	217-220
4b	-H	-NO ₂	0,75	76,4	242-244
4c	-Cl	-H	0,70	69,2	200-203
4d	-Br	-H	0,86	74,8	240-242

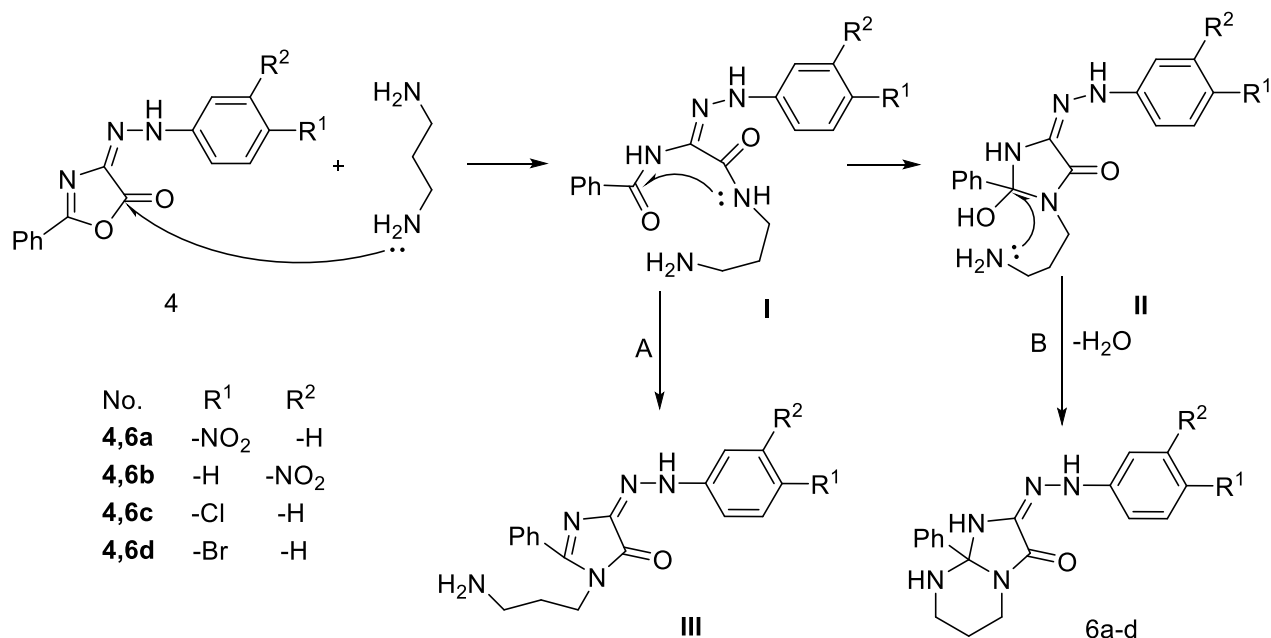
В ИК спектре соединений **4a-d** наблюдается полоса валентных колебаний N-H гидразонной группы при 3250 см⁻¹, а также при 1770-1780 см⁻¹ наблюдаются колебания γ-лактонного карбонила. Эти ключевые пики характеризуют вновь полученные продукты, подтверждая циклизацию гипшуровой кислоты, а также продукт реакции азосочетания. Уширенные полосы поглощения валентных колебаний C-H в диапазоне 3030-3010 см⁻¹ и полосы при 1600-1560 см⁻¹ соответствуют колебаниям бензольного кольца.

В спектрах ЯМР ¹H характеристичными сигналами являются: синглет при 11,24 м.д. **4a**, 11,13 м.д. для соединения **4b**, 10,93 м.д. для соединения **4c** и 10,92 м.д. у соединения **4d**, подтверждающий наличие NH-фрагмента гидразонной структуры, что исключает образование соединений, стабилизированных в виде азосоединений, а так же 2 дублета при 8,10 м.д. (д, $J = 7.6$ Гц, 1H) и 7,48 м.д. (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), которые являются типичными сигналами для протонов бензольного кольца при паразамещении электронакцепторной группой для соединений **4a,c,d**. Для соединения **4b** у которого в бензольном кольце нитрогруппа находится в метаположении протоны артельного кольца фиксируются триплетом при 8,35 м.д. (т, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,14 м.д. (дт, $J = 7,5$; 1,5 Гц, 1H), 7,92 (дт, $J = 7,5$; 1,5 Гц, 1H).

Нами впервые осуществлена реакция нуклеофильного присоединения 1,3-пропандиамина (**5**) с арилгидразонами оксазол-5(4H)-она (**4a-d**). При этом были получены производные бициклического строения – фенилгексагидроимидазо[1,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она (**6a-d**). Реакции проходят по пути В с хорошими выходами 67,8-76,3%.



Предполагаемая схема реакции включает первоначальную нуклеофильную атаку по карбонильному атому углерода с дальнейшей реакцией рециклизации, при этом образуется новое имидазолидиноновое кольцо, а дальнейшая реакция конденсации первичного амина с четвертичным атомом углерода в положении 2 приводит к получению целевого продукта бициклического строения **6a-d**.



Состав и строение полученных соединений охарактеризованы с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹H спектроскопии.

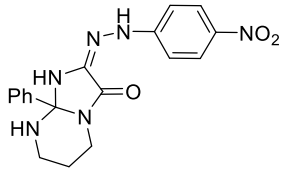
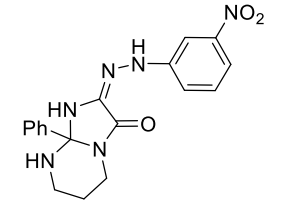
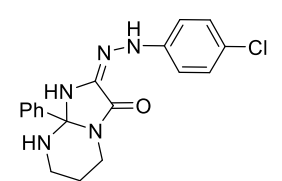
При анализе ИК-спектра данных соединений **6** были выявлены характеристические полосы. Так, при 3300 см⁻¹ были зафиксированы полоса валентных колебаний N-H группы имидазолидинонового цикла, а также уширенная интенсивная полоса валентных колебаний «Амид-I» при 1670 см⁻¹, указывающей на присутствие водородосвязанной третичной амидной карбонильной группы, что отвечает циклическому строению образующегося амида. Отсутствие колебаний при 1650 см⁻¹, характерных для карбонильной

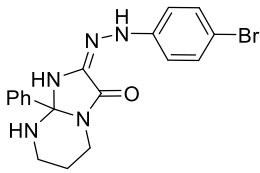
группы первичного амида, исключает продукт нециклического строения. Уширенные интенсивные валентные колебания при 3350 см^{-1} и 3400 см^{-1} обусловлены наличием двух неэквивалентных вторичных аминогрупп. В спектрах исходных соединений **4a-d** данных полос зафиксировано не было.

В ЯМР ^1H спектре соединений **6a-d** можно выделить общие характеристичные сигналы. Мультиплетный сигнал в области 1,78-1,98 м.д., а также триплет при 3,22 м.д. (t , $J = 6.9$ Гц, 2H) и 3,59 м.д. ($J = 12.9, 6.4$ Гц, 4H) относятся к протонам при атомах углерода C7, C8, C9, соответственно. Не менее важным для характеристики продуктов **6a-d** являются слабопольные резонансные сигналы протонов гидразонной группы при 8,74 м.д., аналогичных таковым в гидразонах на основе 3H-фуран-2-онов [18]. Ключевым кросс-пиком в спектре НМВС является корреляция четвертичного углерода с протоном фенильного кольца при 7,47/97,9 м.д.

Из результатов, проведённых анализов можно сделать вывод, что реакция нуклеофильного присоединения привела к гетероциклическим продуктам типа **6a-d**. Характеристика полученных соединений приведена в таблице 3.

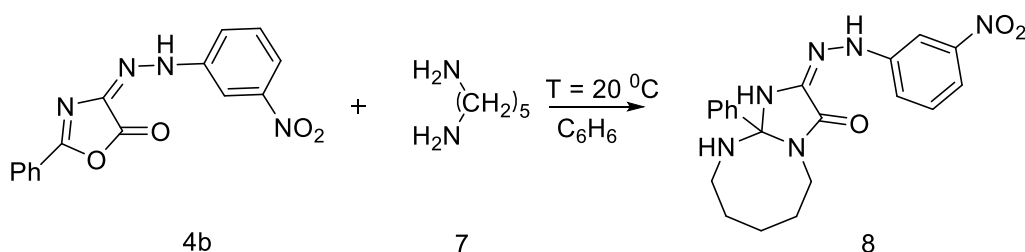
Таблица 3. Характеристика соединений **6a-d**.

№	Формула	R_f^*	Брутто-формула	Выход, %	Вычислено/Найдено, %
6a		0,60	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$	67,8	C 59,01 / 57,32 H 4,95 / 5,15 N 22,94 / 21,77
6b		0,57	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$	71,3	C 59,01 / 55,77 H 4,95 / 6,15 N 22,91 / 18,59
6c		0,62	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}$	76,3	C 60,67 / 62,04 H 5,1 / 6,19 N 19,68 / 17,57

6d		0,52	$C_{18}H_{18}BrN_5O$	73,1	C 54,01 / 52,31 H 4,53 / 4,49 N 17,5 / 15,45
----	---	------	----------------------	------	--

*- элюент: гексан-этилацетат-хлороформ-2:2:1.

Также в поисках новых антибактериальных соединений, была осуществлена реакция нуклеофильного замещения 4-(2-(3-нитрофенил)гидразилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-она (**4b**) с 1,5-пентандиамином (**7**). Реакцию проводили в плоскодонной колбе при постоянном перемешивании без нагревания в течении 3 часов.



Предполагаемая схема реакции аналогична предыдущей.

Реакция прошла с хорошим выходом равным 78%. Контроль над ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, $R_f = 0,67$. Анализ структуры продукта проводили посредством ЯМР 1H спектроскопии.

При анализе ЯМР 1H спектра соединения **8** выявлены основные характеристичные сигналы. Сигнал вторичного амина по положению 2 имидазолидинонового кольца проявляется в виде слабоинтенсивного плохо разрешённого мультиплета при 8,77 – 8,82 м.д., что подтверждает реакцию конденсации. Синглет в слабом поле при 9,40 м.д. является типичным для протона гидразонной группы. Протонам вновь образованного пергидродиазоцинового цикла соответствуют сигналы в сильном поле: 1,87-1,96 (м, $J = 6.3$ Гц, 2H); 3,59 (т, $J = 12.9, 6.4$ Гц, 2H); 3,36 (т, $J = 6.2$ Гц, 2H), 3,22 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H). Типичны сигналы протонов ароматического кольца, замещённого в *мета*-положении: синглет при 8,37 м.д., квадруплет при 8,40 м.д. (кв. $J = 2.4$ Гц,

2H), дублет триплетов при 7,90 м.д. (дт, $J = 7.8, 1.5$ Гц, 2H) и триплет при 7,83 м.д. (т, $J = 8.0$ Гц, 2H).

Проведено исследование реакционной способности арилгидразонов оксазол-5(4H)-она с помощью квантовохимических расчётов, наиболее предпочтительным для нуклеофильных атак является положение 5 оксазолонового кольца.

Проведена оценка антибактериальной активности *in vitro* соединений **4a-d**, **6a-d**, **8** благодаря которой можно сделать следующий вывод. Модифицирование исходных гидразонов **4a,c** путем введения в структуры алифатического терминального диамина может способствовать проявлению выраженной антибактериальной активности в отношении грамположительных штаммов по сравнению с соединениями **4a,c** которые ингибируют рост грамотрицательных бактерий. Продукты модификации **6a,c** либо их структурные аналоги, могут найти применение в фармацевтической промышленности для борьбы с инфекциями, вызываемыми патогенными грамположительными микроорганизмами.

Выводы

1. Выявлены закономерности реакции азосочетания 2-фенилоксазол-5(4*H*)-она с разными солями диазония, которые протекают по механизму типичного электрофильного замещения, в положение 4 оксазолонового цикла, характеризующегося избытком электронной плотности.
2. Исследована способность арилгидразонов оксазол-5(4*H*)-она нуклеофильно присоединять терминальные алифатические диамины. Реакции происходят с последующей конденсацией и образованием 2-гидразинилиден-8*a*-фенилгексагидроимидазо[1,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов и (2-(2-(3-нитрофенил)гидразинилиден)-10*a*-фенилоктагидроимидазо[1,2-*a*][1,3]дiazоцин-3(2*H*)-она.
3. Структуры вновь полученных соединений подтверждены данными ИК и ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопией.
4. Проведено исследование реакционной способности арилгидразонов оксазол-5(4*H*)-она с помощью квантовохимических расчётов индексов Фукуи. Наиболее предпочтительным для нуклеофильных атак является атом углерода карбонильной группы, что подтверждает предложенную схему взаимодействия.
5. Был проведен скрининг антибактериальной активности арилгидразонов оксазол-5(4*H*)-она, а также продуктов его модификации в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Выявлены соединения, обладающие активностью, сопоставимой с известными антибиотиками.