

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез бензопирролооксазолтионов, азосочетание с солями
арилдiazония**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Заикиной Анастасии Евгеньевны

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2022г.

Введение

Актуальность работы. Значение diazocompounds чрезвычайно велико, так как из солей diazonium можно получить самые разнообразные ароматические производные. Основное назначение diazocompounds – это производство azo dyes. Diazocompounds нашли свое применение в области получения субстанций для лекарственных препаратов. Это эффективные sulfanilamide препараты пролонгированного действия: salazopyridazine, salazodimethoxin и др.

Данные литературы показывают, что реакция азосочетания с использованием в качестве azo component карбоциклических ароматических соединений подробно изучена. О применении гетероциклических соединений сведений гораздо меньше.

Цель работы: изучение реакции азосочетания в ряду бензопирролооксазолтионов, а также изучение строения полученных соединений.

При этом ставились следующие задачи:

1. Синтез исходных соединений бензопирроло[2,1-b]оксазолонов из 4-арил-4-оксобутановых кислот и 2-аминофенола.
2. Разработка условий и синтез бензопирроло[2,1-b]оксазолтионов.
3. Проведение реакции азосочетания в ряду полученных бензопирроло[2,1-b]оксазолтионов.
4. Расчет биологической активности в программе PASS.

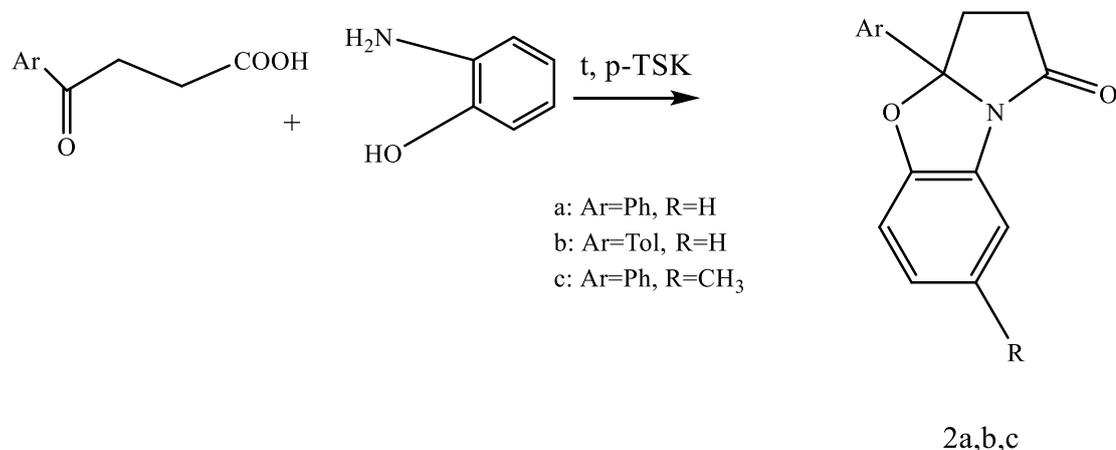
Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на следующих конференциях: IV Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (г. Уфа, 19 – 20 ноября 2020 г.); XXVII

Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020», секция «Химия» (г. Москва, 10-27 ноября 2020 г.).

Основное содержание работы

1. Получение бензопирроло[2,1-b]оксазолонов

По известной методике нами были получены бензопирроло[2,1-b]оксазолонны, взаимодействием 4-арил-4-оксобутановых кислот и 2-аминофенола. Использовали метод нагрева в реакторе в герметичном сосуде при повышенном давлении. Применение реактора позволило увеличить эффективность процесса за счёт значительного сокращения времени реакции (согласно закону Аррениуса), также можно ожидать реализации альтернативных направлений взаимодействия, недостижимых в обычных условиях классического нагрева при атмосферном давлении и температуре кипения растворителя.



Синтезированные соединения 2a,b,c охарактеризованы по данным ИК и ЯМР ¹H спектроскопии.

По данным ИК-спектра соединений 2a,b,c наблюдается полоса поглощения группы C=O (~1671-1682см⁻¹). Полосы, отображающие колебания связи -C-N- наблюдаются при ~1400-1405см⁻¹. В области валентных колебаний присутствуют колебания C-H связей ароматического

кольца ($\sim 3032-3034\text{cm}^{-1}$). Колебаниям двойной связи $\text{C}=\text{C}$ соответствуют полосы поглощения при ($\sim 1579-1581\text{cm}^{-1}$).

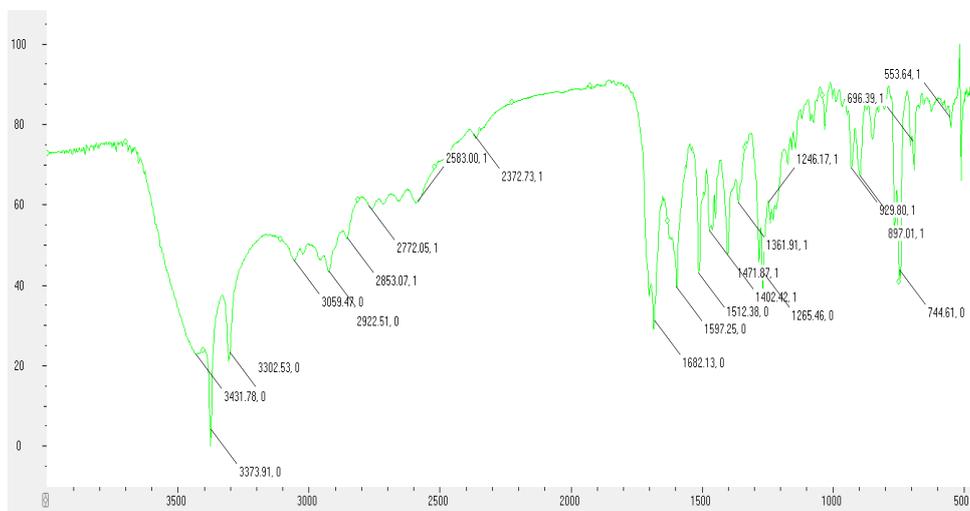


Рис.1: ИК – спектр, cm^{-1} , 3а-фенил-3,3а-дигидробензо [d] пирроло [2,1-b] оксазол-1 (2H) –он (2а)

В спектрах ЯМР ^1H целевых продуктов 2a,b,c мультиплеты метиленовых протонов при C(2) и C(3) наблюдаются при 2.79-2.82, 3.31-3.32 м.д. Протоны бензольного кольца заместителя проявляются при 7.40-7.99 м.д. Сигналы протонов аннелированного ароматического кольца проявляются при 6.65-6.86 м.д.

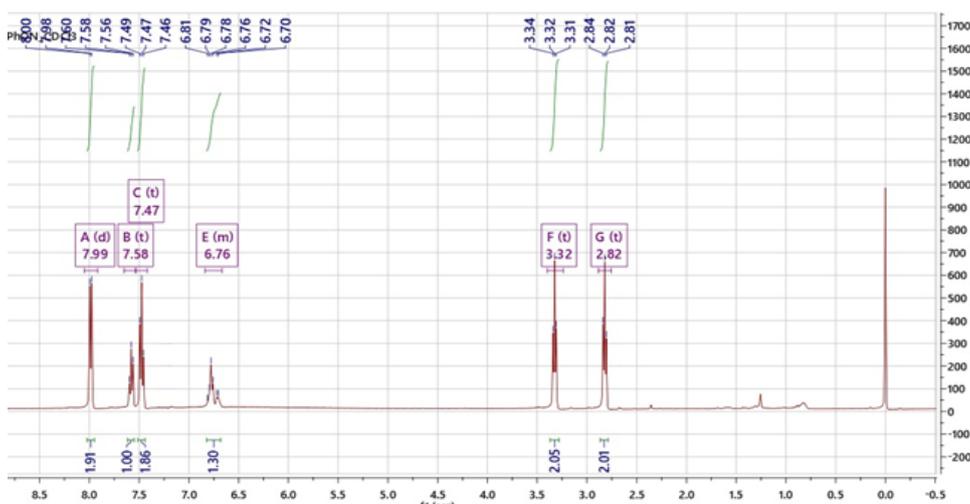
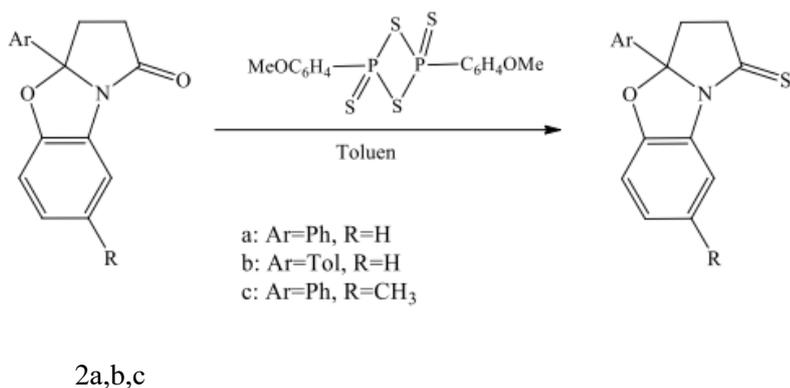


Рис.2: ЯМР ^1H спектр, δ , м.д., 3а-фенил-3,3а-дигидробензо [d] пирроло [2,1-b] оксазол-1 (2H) –он (2а)

2. Синтез бензопирроло[2,1-b]оксазолонов

С целью модификации ранее полученных бензопирроло[2,1-b]оксазолонов, использовали тионирующий агент 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид (реактив Лавессона), так как данное соединение позволяет селективно проводить замещение карбонильной группы



Нагревание в толуоле бензопирроло[2,1-b]оксазолонов (2a,b,c) с реактивом Лавессона в соотношении 1:0.5, соответственно, позволило получить бензопирроло[2,1-b]оксазолтионы (3a,b,c) с хорошими выходами.

Структуры соединений 3a,b,c доказана с применением данных ИК, ЯМР – спектроскопии. В ИК-спектре соединений 3a,b,c отсутствует характеристическая полоса поглощения C=O амидных групп (в отличие от спектра исходного соединения 2). В ЯМР¹H – спектре отмечена серия сигналов ароматических протонов в слабом поле (7.09-7.55 м.д), в сильном поле отмечены сигналы протонов СН₂-групп тетрагидропирролонового цикла (3.00-3.06, 3.09-3.17 м.д)

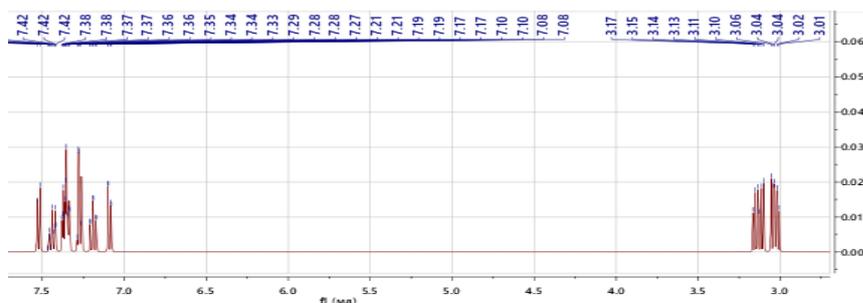
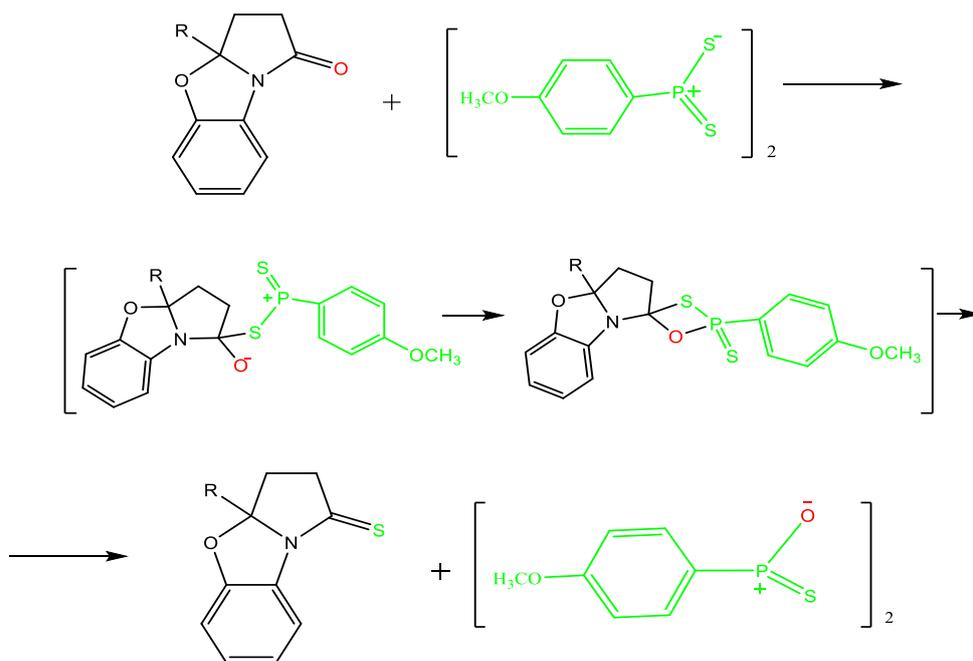


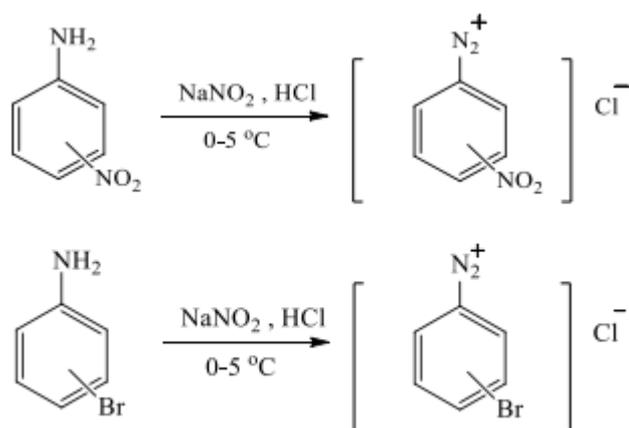
Рис.3: ЯМР ¹H спектр, δ , м.д., 3a-фенил-3,3a-дигидробензо [d] пирроло [2,1-b] оксазол-1 (2H) –тион (3a)

Предполагаемая схема реакции – следующая: Вначале идет атака атома углерода карбонильной группы, в результате этого атом серы связывается с атомом углерода, а далее образуется четырехчленный интермедиат. Интермедиат распадается на две части: реактив Лавессона с замещенным атомом серы на кислород и исходный субстрат, карбонильная группа которого замещена на тио-группу.

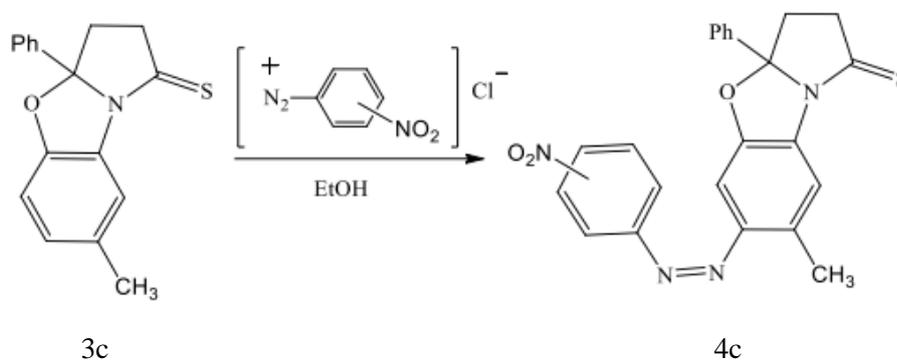
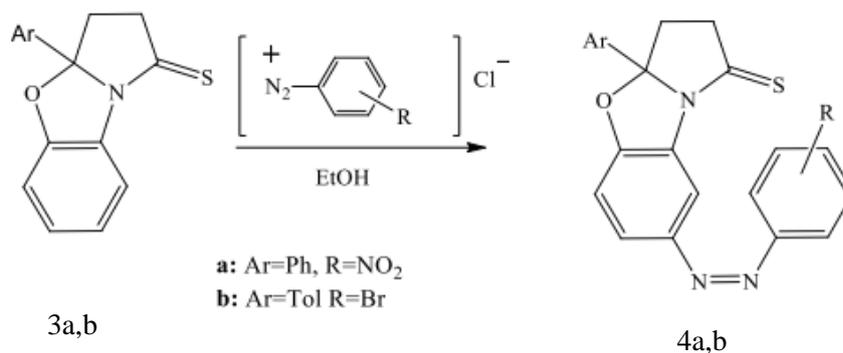


3. Реакция азосочетания

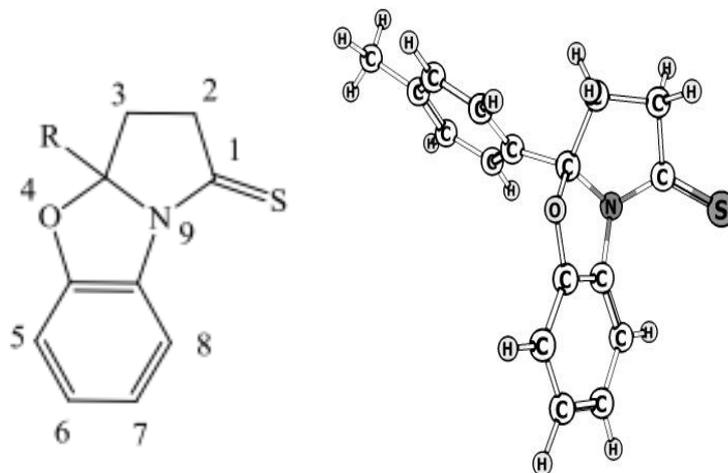
Методом прямого диазотирования [19, 20] получали соли нитрофенилдиазония и бромфенилдиазония. Реакции проводилась в кислой среде с использованием соляной кислоты при температуре от 0 до 5 °С.



Азосочетание проводили в водно-спиртовой среде при 0°C (соотношение реагентов 1:1)



Атака идет предпочтительно по положениям 6 и 7, это связано с наличием ориентантов азота и кислорода пиррольного и оксазольного кольца, соответственно. Возможная атака по положениям 5 и 8 не протекает из-за пространственного фактора, атака по бензольному кольцу в положении 3a невозможна, вследствие его неактивированности.



Для соединений 3a,b ориентирующее влияние оказывает атом кислорода оксазольного цикла и это способствует образованию соединений 4a,b, структура которых доказана с применением комплекса данных ИК и ЯМР¹H – спектроскопии.

В ИК-спектре соединений 4a,b,c область 1120-1140 см⁻¹ соответствует поглощению C=S, в области 3050-3070 см⁻¹ отмечена полоса поглощения C-H связи ароматического кольца, наиболее характеристическая является полоса поглощения –N=N– (1580-1590 см⁻¹). В спектре ЯМР¹H отмечен сигнал протонов пирролидинового фрагмента (2.72-2.69, 2H, CH₂) и 3.32-2.82 (M, 2H, CH₂), мультиплеты протонов ароматического кольца в слабом поле.

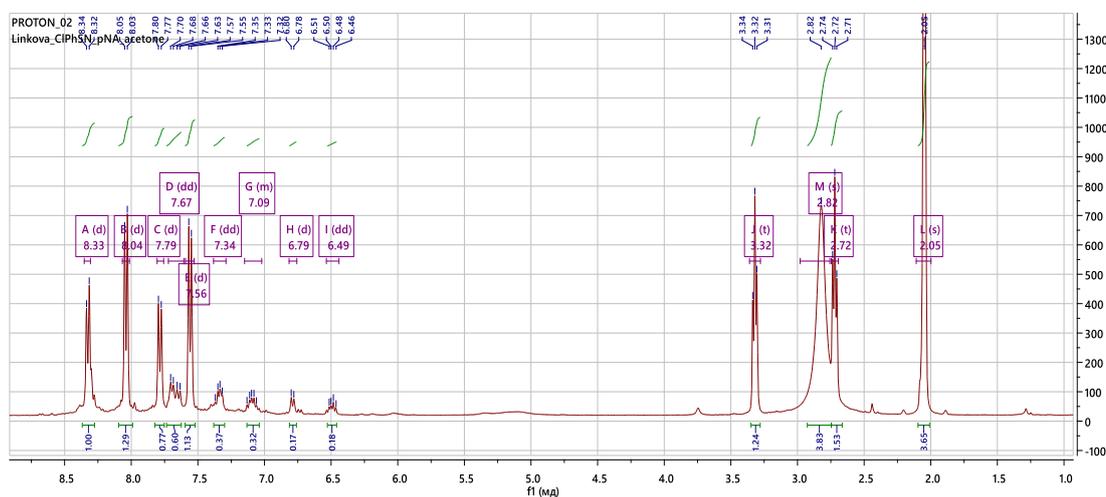


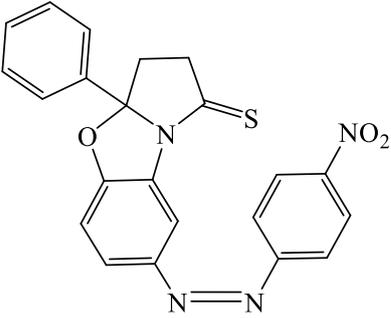
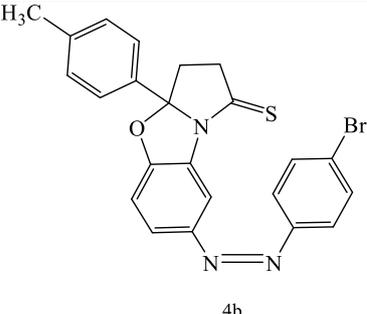
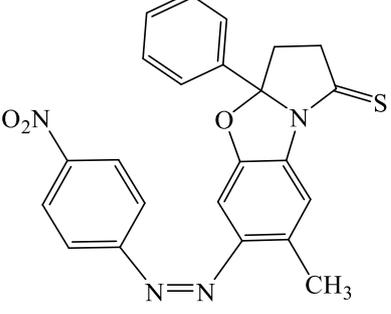
Рис.4: ЯМР ¹H спектр, δ, м.д., 7 - ((4-бромфенил) диазенил) -3a-(*n*-толил)-3,3a-дигидробензо [d] пирроло [2,1-b] оксазол-1 (2H) –тион (4b)

Таким образом, разработан метод синтеза бензопирролоксазолтионов и показано, что они легко вступают в реакцию азосочетания с солями арилдиазония на основе нитроанилина и броманилина.

4. Расчёт биологической активности по программе PASS

Учитывая большое количество структурных фрагментов перспективных в плане поиска биологически активных веществ, провели расчет биологической активности изучаемых соединений в программе PASS.

Таблица 3. Биологическая активность соединений 4a,b,c

Соединение	P _a	P _i	Активность
 <p>4a</p>	0,708	0,003	Агонист интерлейкина 2
	0,599	0,013	Противодиабетическое
	0,513	0,013	Ингибитор CDK9/циклина T1
	0,570	0,082	Ингибитор химозина
	0,570	0,065	Ингибитор акроцилиндропепсина
	0,570	0,081	Ингибитор сахаропепсина
 <p>4b</p>	0,662	0,004	Агонист интерлейкина 2
	0,659	0,008	Противодиабетическое
	0,539	0,024	Усилитель экспрессии HMGCS2
	0,422	0,004	Выделение инсулина
	0,411	0,005	АТФ-связывающий кассетный стимулятор A1
 <p>4c</p>	0,678	0,003	Агонист интерлейкина 2
	0,476	0,020	Ингибитор CDK9/циклина T1
	0,482	0,026	Противодиабетическое
	0,488	0,156	Ингибитор убинол-цитохром-с-редуктазы
	0,332	0,005	Ингибитор азобензолредуктазы

Выводы

1. Разработаны условия и проведена реакция тионирования исходных бензопирроло[2,1-*b*]оксазолонов с использованием реактива Лавессона, что позволило получать бензопирроло[2,1*b*]оксазолтионы.
2. Предложен способ функционализации и разработаны соответствующие условия реакции 3*a*-(*n*-толил)- и 3*a*-фенил-3,3*a*-дигидробензо [d] пирроло [2,1-*b*] оксазол-1 (2H) –тионов за счет введения диазоароматического фрагмента в условиях реакции азосочетания.
3. Предложены и обоснованы схемы процессов, выявлены активные центры, способствующие осуществлению реакции азосочетания.
4. Состав и структура всех синтезированных соединений доказана по совокупности данных элементного анализа, спектральных характеристик на основании ИК- и ЯМР спектроскопии.
5. С помощью программы PASS была проведена виртуальная оценка биологической активности синтезированных соединений.