

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез и реакция азосочетания в ряду
арилазобензопирролотиазолонов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Фроловой Екатерины Павловны

Научный руководитель

Заведующий кафедрой, д.х.н, профессор

Егорова А.Ю.

Зав. кафедрой

д.х.н, профессор

Егорова А.Ю.

Саратов 2022

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Бензопирролотиазолонны и арилазобензопирролотиазолонны обладают широким спектром биологической активности: противоэпилептической, противовирусной, анти-ВИЧ и др.

Поскольку значение diaзосоединений в органической химии чрезвычайно велико, внимание химиков привлекают реакции азосочетания с использованием в качестве азоконпонент гетероциклических серусодержащих соединений, поскольку влияние атома серы на сопряжённую систему приводит к интересным оптическим свойствам получаемых соединений, применение которых может быть найдено в области органических светодиодов, разнообразных флуоресцентных красителей для нужд современных методов микроскопии биологических объектов.

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

Цель работы: изучение реакции азосочетания в ряду бензопирролотиазолонов с солями диазония на основе изомерных нитроанилинов в качестве диазоконпонент, изучение строения полученных соединений.

При этом ставились следующие задачи:

- Сравнение условия синтеза бензопирролотиазолонов с целью найти наилучший способ синтеза;
- Проведение реакции азосочетания и оценка влияния атома серы на сопряжённую систему;
- Установление состава и строения продуктов полученных веществ с помощью элементного анализа и спектральных методов;

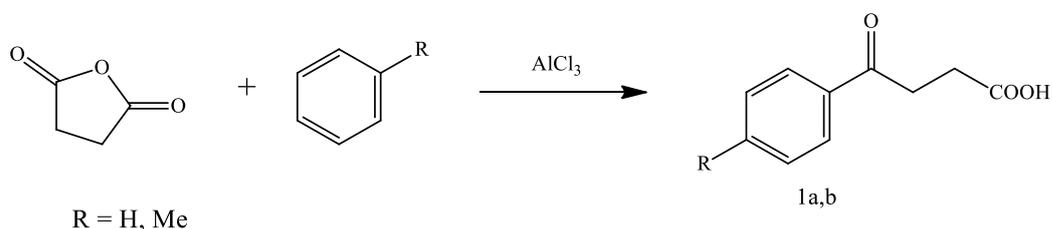
- Оценка возможной биологической активности с помощью сервиса PASS.

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.)

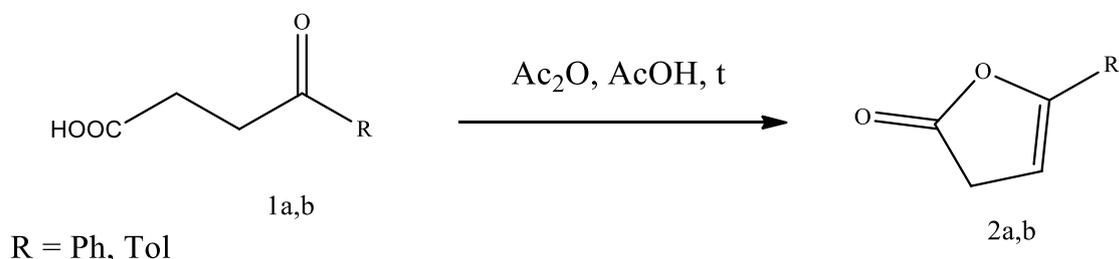
Основное содержание работы

1. Синтез бензопирролотиазолонов

В качестве исходных соединений использовались 4-фенил- и 4-(*n*-толил)-4-оксобутановые кислоты, полученные ацилированием по Фриделю-Крафтсу толуола и бензола янтарным ангидридом в присутствии безводного хлорида алюминия /./:



Внутримолекулярной циклодегидратацией 4-оксоалкановых кислот с нагреванием в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты с хорошим выходом (70–80%) получен ряд 5-замещённых-3*H*-фуран-2-онов /./.

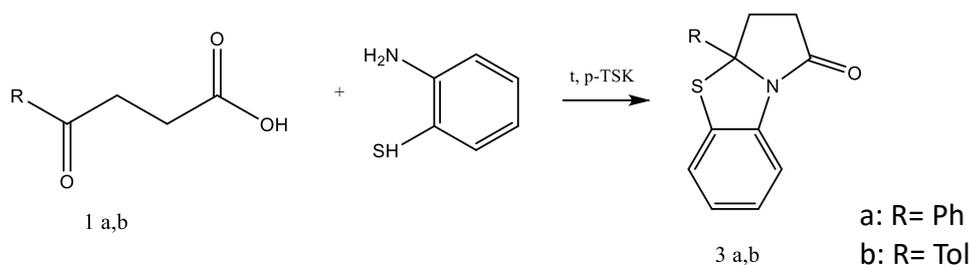


Проведены исследования реакций образования гетероциклических соединений с использованием орто-аминотиофенола и 4-арил-4-оксобутановых кислот, в итоге получали трициклические системы, имеющие

в своем составе тиолизидиновое кольцо аннелированное с бензольным кольцом, что существенно расширяет синтетические возможности изучения полученных соединений.

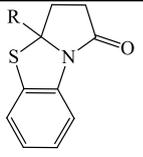
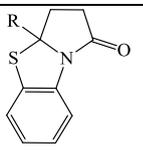
В качестве исходных соединений использовали 4-арил-4-оксобутановые кислоты, а также их внутренние сложные эфиры – 5-арил-3Н-фуран-2-оны. Установлено, что структура субстратов не оказывает влияния на характер конечных продуктов.

Нами было осуществлено сравнение двух способов проведения реакции взаимодействия 4-арил-4-оксобутановых кислот с бинуклеофилами – нагревание в колбе при атмосферном давлении (метод А) и в реакторе в герметичном сосуде при повышенном давлении (метод Б). 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.



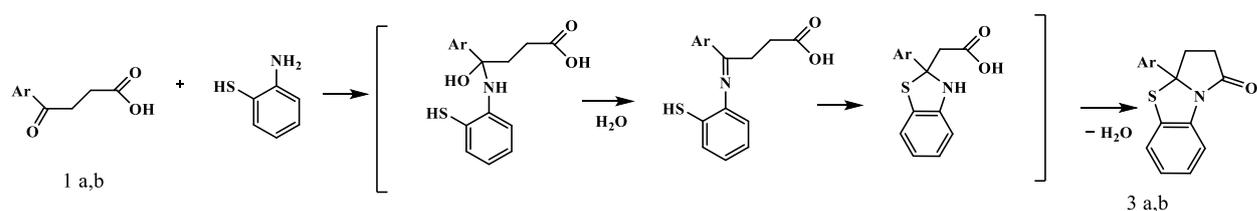
Полученные продукты охарактеризованы как 3а-фенил(*n*-толил)-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(2Н)-оны (3а,б). Необходимо отметить, что этот метод Б является наиболее эффективным, что позволяет сократить время в 30 раз и увеличить выход конечных продуктов.

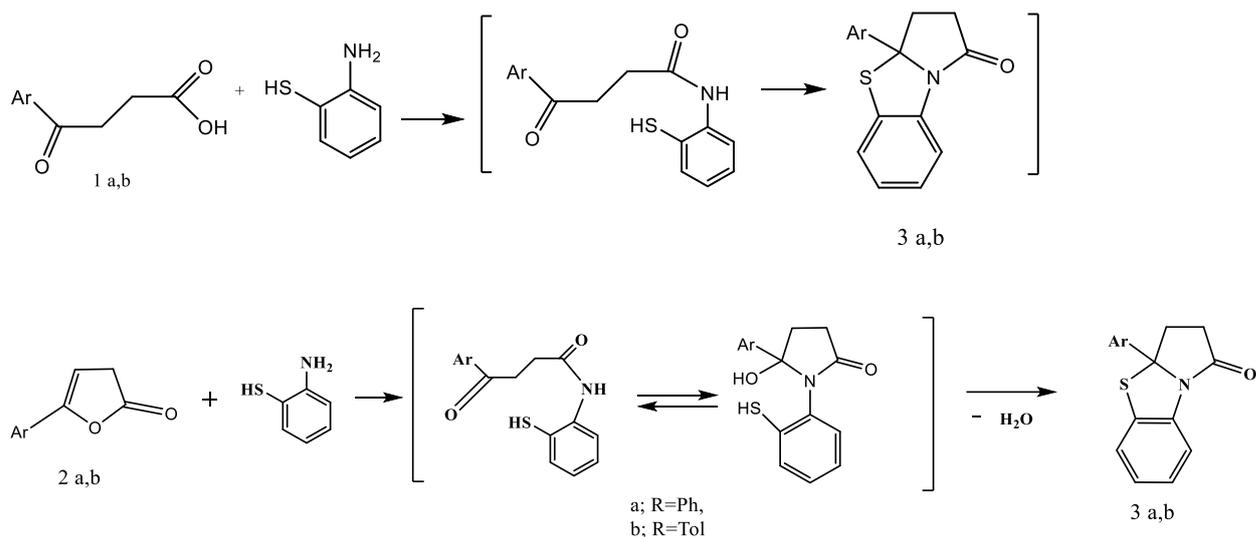
Таблица 1 – Условия проведения взаимодействия 4-арил-4-оксобутановой кислоты с орто-аминотиофенолом

Соединение		Нагрев при атмосферном давлении (Метод А)				Нагрев в реакторе Monowave 50 (Метод Б)				
	формула	Среда	T, °C	t, мин	Выход, %	Среда	T, °C	p, бар	t, мин	Выход, %
R=Tol		толуол	111	280-300	47	толуол	160	15-20	05	56
R=Ph		толуол	111	280-310	40	толуол	160	15-20	05	60

Несмотря на то, что структура субстратов не оказывает влияния на характер конечных продуктов, пути образования гетероциклических систем различны. При использовании фуранонов происходит рециклизация промежуточного гетерокольца с образованием амида оксокислоты, циклодегидратация приводит к целевым продуктам.

В структуре оксокислоты содержится два электрофильных центра, в связи с этим можно предположить различные пути образования конечных продуктов, возможность образования амида кислоты с последующей гетероциклизацией, так же нельзя было исключать образование имида за счет атаки нуклеофила на атом углерода карбонильной группы с последующим ацилированием и гетероциклизацией.

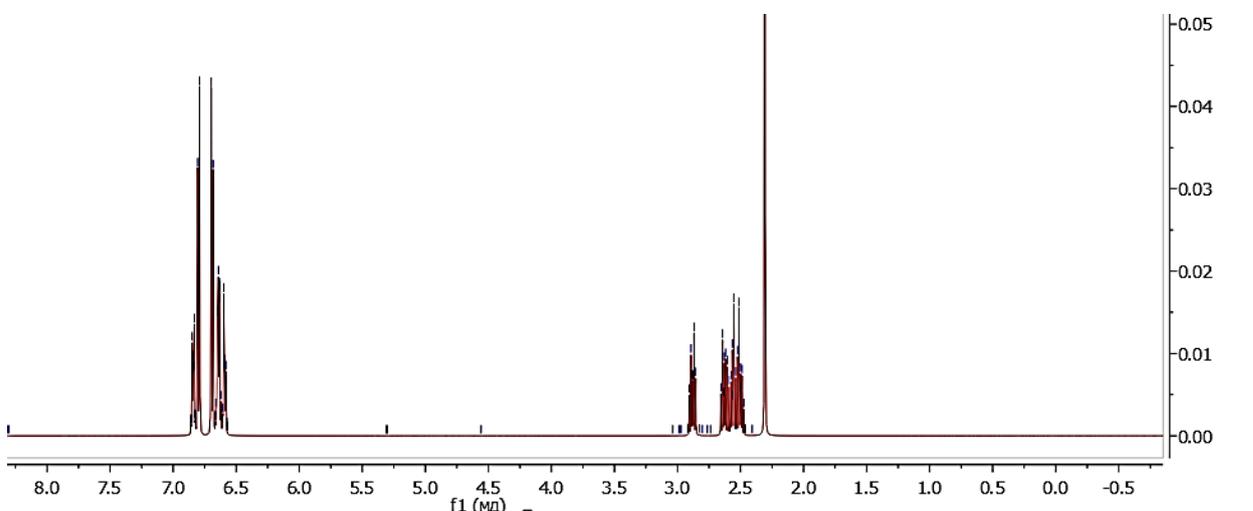




Строение соединений **3** подтверждено данными ИК и ЯМР спектроскопией. В ИК-спектре соединения **3** присутствуют следующие полосы поглощения: C=O (γ -лактам) 1710-1690 см^{-1} , полоса поглощения колебаний –C–N– в области 1400 см^{-1} и полоса поглощения ароматических колец –C–H 3028 см^{-1} , C=C 1572-1607 см^{-1} .

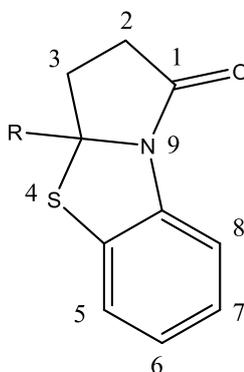
В спектре ЯМР ^1H соединения **3** отмечены мультиплеты метиленовых протонов при C(2) и C(3) при 1.90-2.10 и 2.60-3.20 м.д., соответственно, синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя в положении 3а при 2.40 м.д. Протоны бензольного кольца заместителя проявляются при 7.30-7.50 м.д. Сигналы протонов активированного ароматического кольца проявляются при 6.5-7.9 м.д.

График 2 – ЯМР ^1H -спектр соединения **3**



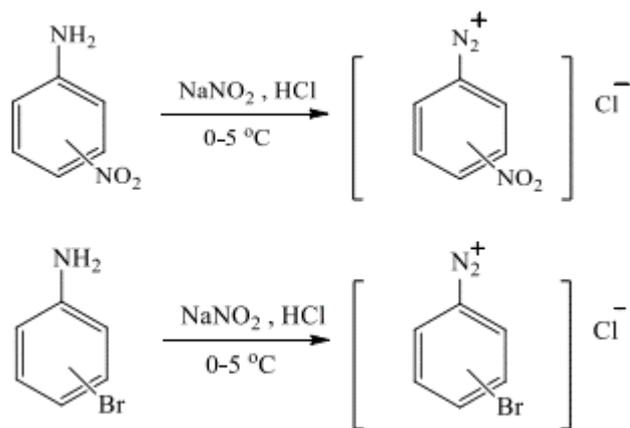
2. Синтез арилазобензопирролотиазонов

Наличие бензольного кольца в бензопирроло[2,1b]тиазолоне позволяет проводить реакции азосочетания с солями диазония, полученными на основе 4-броманилина и п-нитроанилина. Атака электрофильной частицы, возможно, идет по положениям 6 и 7, это связано с наличием ориентирующего влияния азота и серы пиррольного и тиазольного кольца, соответственно. Возможная атака по положениям 5 и 8 не протекает из-за пространственного фактора, атака по бензольному кольцу в положении 3а невозможна, вследствие его неактивированности.

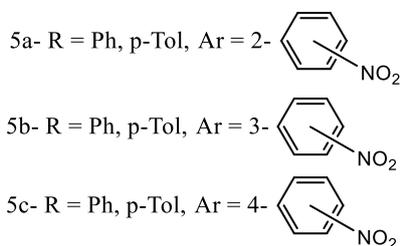
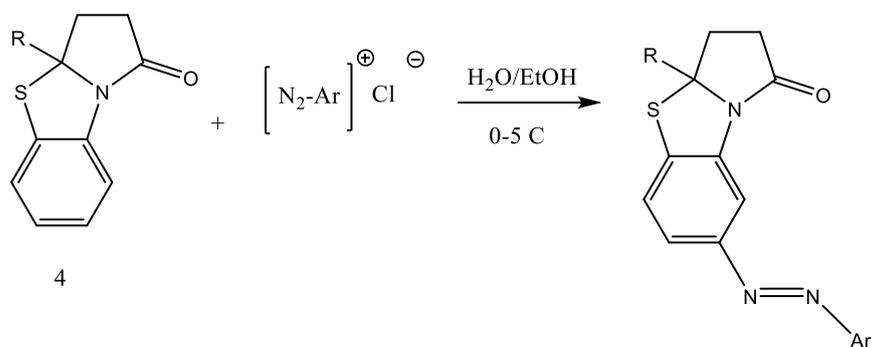


Учитывая, что атом азота имеет соседнюю карбоксильную группу и является фактически амидным атомом азота, то ориентирующее влияние атома серы является предпочтительным.

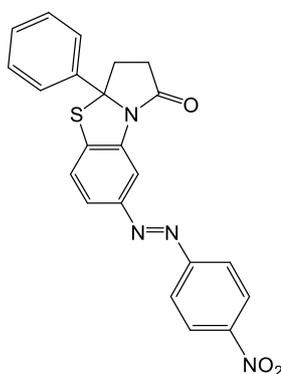
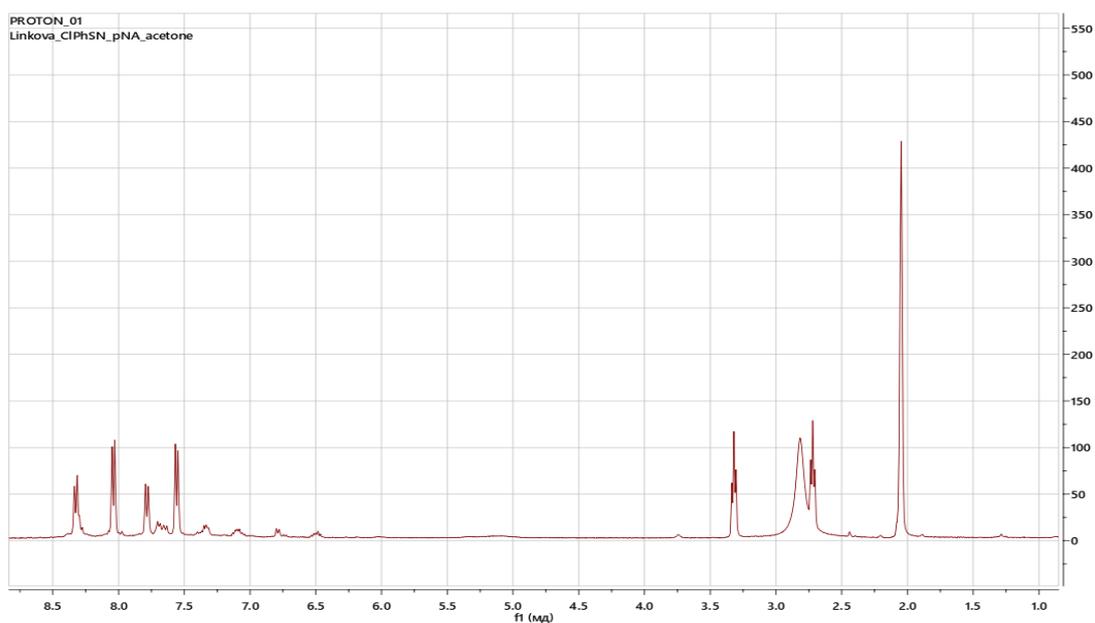
Методом прямого диазотирования [19, 20] получали соли нитрофенилдиазония и бромфенилдиазония. Реакции проводилась в кислой среде с использованием соляной кислоты при температуре от 0 до 5 °С.



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



В результате реакции выделены вещества темно-красного цвета и охарактеризованы как фенилдиазенилдигидробензопирроло [2,1-b] – тиазолонны (5a-c). Таким образом, разработан метод синтеза бензопирролоксазолтионов и показано, что они легко вступают в реакцию азосочетания с солями арилдиазония на основе нитроанилина и броманилина.



Спектральные характеристики соединений 5 а-с отличаются от спектров исходных систем 4. В ЯМР¹H спектре отмечены дополнительные мультиплеты протонов ароматических заместителей фенилдиазенильного фрагмента в слабом поле 8.33-8.40 м.д., а также при 2.72-2.69 (м, 2H, -C1H2-, пирролидин); 3.32-2.82 (м, 2H, -C5H2-, пирролидин); 8.40 (d, 2H, (4-NO₂-C₆H₄)(-C₂₄H-); -C₂₈H-); 8.33 (d, 2H, (4-NO₂-C₆H₄) (-C₂₅H);-C₂₇H); 7.56 (с,1H,C₁₆H); 6.76-7.33 (м, 3H, Ar).

ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный способ получения ((4-Нитрофенил) диазенил)-3а-фенил-3,3а-дигидробензо [d] пирроло [2,1-b]-тиазолонов, 7-((4-Нитрофенил)дiazенил)-4-хлор-3а-фенил-3,3а-дигидробензо [d] пирроло [2,1-b]-тиазолон на основе взаимодействия 4-арил-4-оксобутановых кислот с N,O-бинуклеофилом ароматического ряда.
2. Проведено сравнительное изучение условий проведения процесса, установлено, что проведение реакции в реакторе с герметичными сосудами Monowave 50 при повышенном давлении позволяет значительно повысить эффективность взаимодействия, существенно уменьшить время реакции.
3. Предложены и обоснованы схемы изучаемых превращений, показано, что реакция проходит через первоначальную атаку нуклеофила по одному из электрофильных центров субстрата, последующая двойная циклизация приводит к образованию целевых продуктов.
4. Разработаны условия и проведена реакция азосочетания в ряду арилазобензопирролотиазолонов, что позволило получить фенилдиазенилбензопирролотиазолы, рассмотрена геометрия и стерические особенности исследуемых систем, обосновано направление взаимодействия с электрофильным агентом.
5. На основании данных ИК-, ЯМР¹H спектроскопии подтверждено строение впервые синтезированных соединений.

Основное содержание выпускной квалификационной работы

изложено в следующих публикациях:

1. А.Е. Заикина, **Е.П. Фролова**, В.С. Гринёв, Е.И. Линькова, А.Ю. Егорова. Синтез гетарилазопроизводных бензопирролоимидазолонов // Сборник тезисов IV Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и

достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений», г. Уфа, 19-20 ноября 2020 г. С. 180.

2. Е.И. Линькова, А.Е. Заикина, **Е.П. Фролова**, В.С. Гринёв, А.Ю. Егорова. Азосочетание в ряду бензопирролооксазолтионов // Сборник тезисов IV Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений», г. Уфа, 19-20 ноября 2020 г. С. 182.

3. **Е.П. Фролова**, А.Е. Заикина, В.С. Гринёв, Е.И. Линькова, А.Ю. Егорова. Синтез нитрофенилазобензопирролотиазолонов // Сборник тезисов IV Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений», г. Уфа, 19-20 ноября 2020 г. С. 191-192.

4. Линькова Е.И., Заикина А.Е., **Фролова Е.П.**, Гринёв В.С., Егорова А.Ю. Разработка оптимальных условий синтеза гетероциклов имидазольного и оксазольного рядов // Межвузовский сборник научных трудов XIV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», г. Саратов, октябрь 2020 г. С. 68 - 70.

5. Линькова Е.И., Заикина А.Е., **Фролова Е.П.** Разработка синтеза гетероциклических производных тиазолонов // Материалы XXVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020», секция «Химия», г. Москва, 10-27 ноября 2020 г. С. 838.