

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Реакции 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов с гетероциклическими  
аминами**

**АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ**

студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Пресновой Екатерины Сергеевны

Научный руководитель

д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

А.Ю. Егорова

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

А.Ю. Егорова

Саратов 2023

**Актуальность и цель работы.** Арилиденные производные оксазол-5(4*H*)-онов привлекают значительное внимание со стороны химиков-органиков на протяжении многих лет, так как являются подходящими строительными блоками для синтеза различных гетероциклических соединений, содержащих структурные фрагменты пиримидина и пиридазина, которые присутствуют в нуклеиновых кислотах и коферментах. Кроме того, они отвечают за передачу и хранение наследственной информации. В связи с этим разработка новых синтетических методов конструирования молекул, содержащих пиридиновые и пиридазиновые циклы, является перспективным направлением в органическом синтезе биологически активных соединений.

Многие арилиденные производные оксазол-5(4*H*)-онов являются привлекательными мишенями в органическом синтезе благодаря их значительным биологическим и фармакологическим свойствам. Например, соединения ряда пиразоло [3,4-*b*]пиридинов проявляют анксиолитическую активность, являются потенциально биологически активными соединениями в качестве новых ингибиторов ксантиноксидаз.

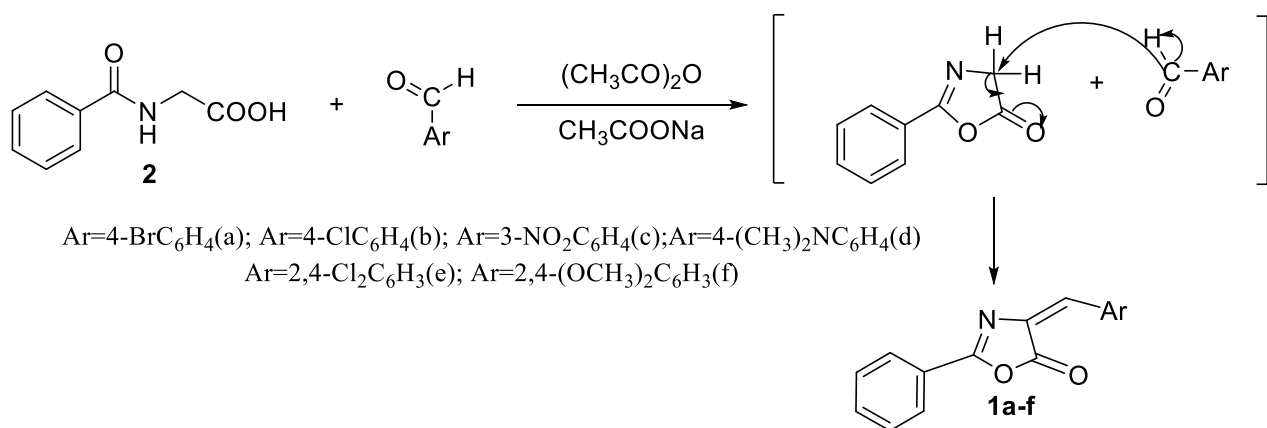
Соединения, имеющие в своем составе триазольное кольцо, обладают широким диапазоном практического использования. Введение данного фрагмента в структуру синтезируемых соединений значительно расширяет области их применения. Используя в качестве субстрата легко синтезируемые 4-арилиден-2-*R*-5(4*H*)-оксазолы, можно получить труднодоступные, биологически активные гетероциклические соединения.

Цель работы заключается в синтезе новых азотосодержащих гетероциклических соединений на основе арилиденных производных оксазолов -5(4*H*)-онов, содержащих различные заместители в ароматическом кольце, и гетероциклических аминов.

## Основное содержание работы

В качестве исходных субстратов были выбраны 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонны (**1a-f**), так как они представляют колоссальный интерес для специалистов разного профиля как в фундаментальном, так и в прикладном аспекте.

Реакция гиппуровой кислоты с ароматическими альдегидами и пропионо-вым ангидридом, в присутствии ацетата натрия приводит к образованию 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов (**1a-f**). Ацетат натрия служит катализатором реакции и необходим для снятия протона в положении С-3 лактонного цикла. Пропионовый ангидрид является водоотнимающим средством (реакция Эрленмейера-Плехля).



Первоначально под действием пропионового ангидрида протекает внутримолекулярная циклодегидратация с образованием 5-фенил-3*H*-оксазол-2-онов, катализатор активирует метиленовую компоненту, далее наблюдается конденсация с ароматическими альдегидами.

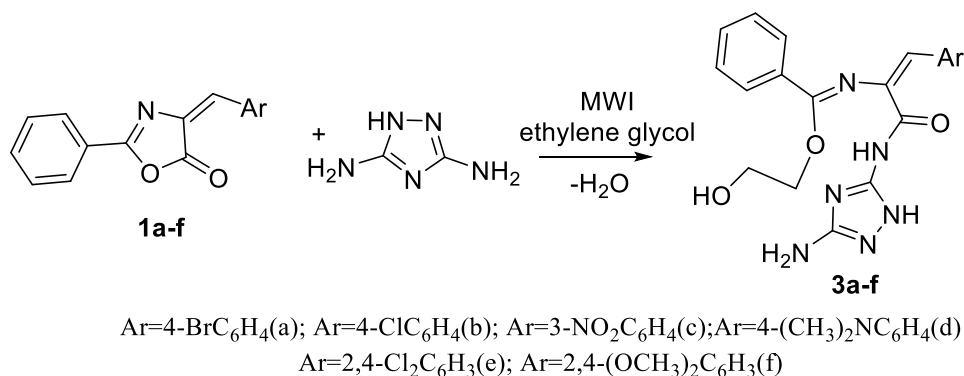
Гиппуровая кислота сначала превращается в азолактон, содержащий активную метиленовую группу, легко вступающую в реакцию конденсации с альдегидом с образованием нужного нам субстрата (**1a-f**) для дальнейших синтезов.

В ЯМР <sup>1</sup>H спектре соединения (**1b**) протоны 4-Cl-фенильного фрагмента соответствуют дублету дублетов 7.39 м.д. и дублету 8.91 м.д. Протону экзоцик-

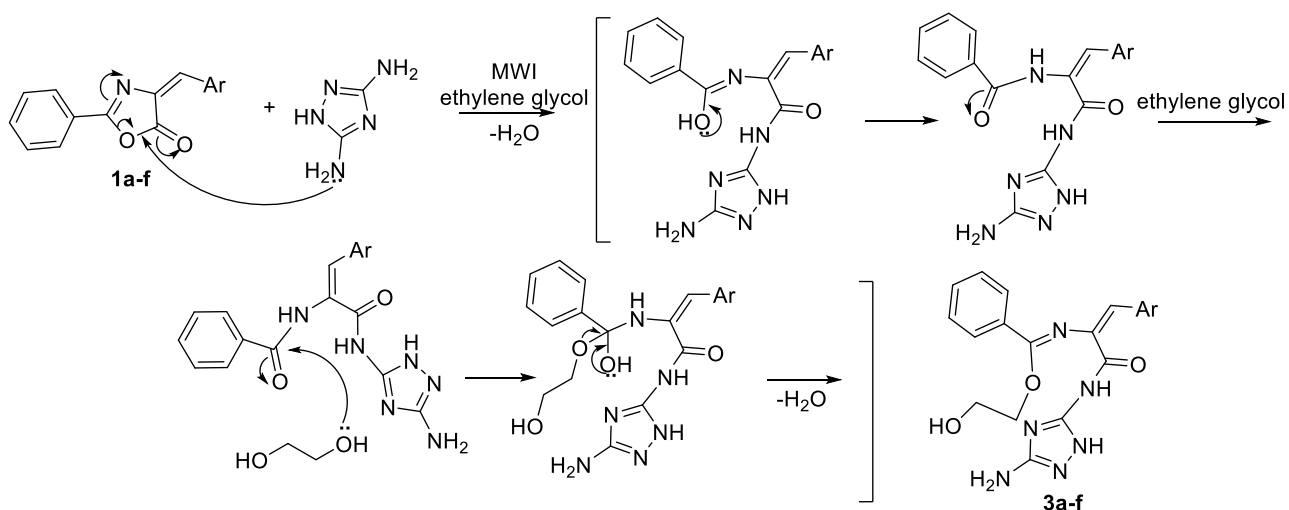
лической двойной связи отвечает дублет 7.66 м.д. Ароматические протоны фенильного кольца проявляются в виде триплета 7.55 м.д., мультиплетов в области 8.21-8.14 м.д. и 7.69-7.60 м.д.

Таким образом, нами был полученны и выделены 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонны.

При взаимодействии 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов (**1a-f**) с 3,5-диамино-1,2,4-триазолом в среде этиленгликоля при воздействии микроволнового излучения образуются 2-гидроксиэтил-*N*-(3-((5-амино-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)амино)-1-(4-фенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензимидаматы (**3a-f**). Данные продукты выделены нами в виде белых или светло-желтых кристаллов.



Строение полученного ряда соединений (**4a-f**) установлено на основании данных ЯМР и ИК спектроскопии. Реакция нуклеофильного присоединения гуаназола и 4-арилиден-2-*R*-5(4*H*)-оксазолонов (**1a-f**) происходит по следующему предполагаемой схеме:



Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(a); Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(b); Ar=3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(c); Ar=4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(d)  
 Ar=2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(e); Ar=2,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(f)

Более основной центр гуаназола атакует субстрат по С=О группе в оксазононовом кольце. После раскрытия гетероцикла происходит атака карбоксильной группы этиленгликолем, растворитель выступает как реагент в данной реакции. Тем самым образуется 2-гидроксиэтил-*N*-(3-((5-амино-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)амино)-1-(4-фенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензимидаматы.

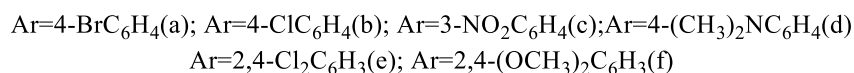
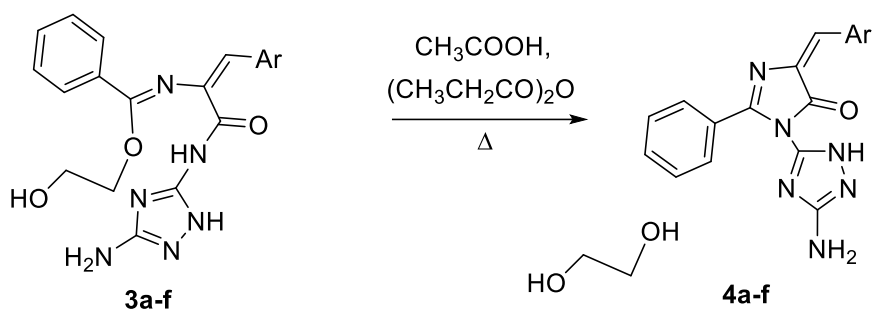
В ЯМР <sup>1</sup>H 2-гидроксиэтил-*N*-(3-((5-амино-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)амино)-1-(4-бромбензилиден)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензимидамата (**3a**) ароматическим протонам фенильного кольца отвечают мультиплет при 7.51-7.64 м.д., дублет при 8.02 м.д., а экзоциклическому винильному протону соответствует синглет при 7.39 м.д. Присутствие протонов аминогруппы подтверждает синглет при 9.33 м.д., а также синглет при 9.25 м.д. в гетерокольце, что подтверждает его наличие. Сигналы этиленгликоля: мультиплеты алкильных групп с центрами при 4.41 м.д. и 4.30 м.д., имеющие соответствующие кросс-пики в спектре COSY.

Наличие сигналов фрагмента этиленгликоля в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H не позволяет однозначно установить его химическую связь с предполагаемым продуктом реакции. Возможный ассоциат предполагаемого продукта с этиленгликолем может дать похожие спектры, что требует дополнительного анализа коррелирующих сигналов в двумерных спектрах ЯМР.

В НМВС спектре **3a** наблюдаются характерные кросс-пики при 4.30/170.5, подтверждающие связь 2-гидроксиэтильного заместителя с молекулой *N*-(3-((5-амино-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)амино)-1-(4-бромбензилиден)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензимидадата.

Таким образом, данные условия позволили выделить интермедиат (**3a-f**) взаимодействия оксазол-5(4*H*)-она с 3,5-диамино-1,2,4-триазолом.

При взаимодействии полученных ранее 2-гидроксиэтил-*N*-(3-((5-амино-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)амино)-1-(4-фенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензимидаатов (**3a-f**) с пропионовым ангидридом и уксусной кислотой, были получены новые продукты: 3-(5-амино-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(4-фенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-оны· ethylene glycol. Строение данных продуктов было установлено с помощью ИК и ЯМР спектроскопии.

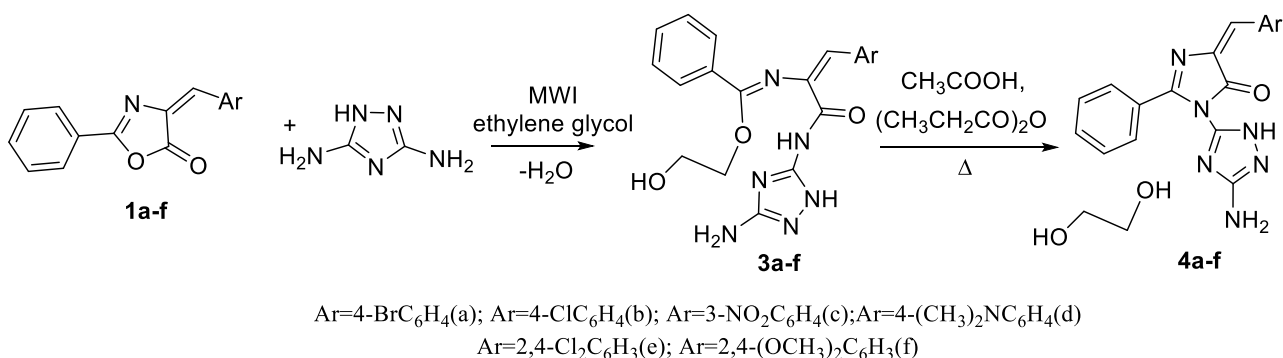


В ЯМР <sup>1</sup>H 3-(5-амино-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(4-бромбензилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-она· ethylene glycol (**4a**) ароматическим протонам фенильного кольца отвечают мультиплет при 7.51-7.63 м.д., а экзоциклическому винильному протону соответствует синглет при 7.43 м.д. Присутствие протонов одной аминогруппы в гетерокольце подтверждает синглет при 9.31 м.д. Этиленгликолю, отщепившемуся в результате циклизации, соответствует дублет алкильной группы при 4.30 м.д. и синглет протона гидроксильной группы при 3.74 м.д.

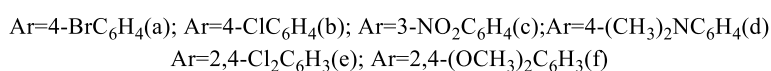
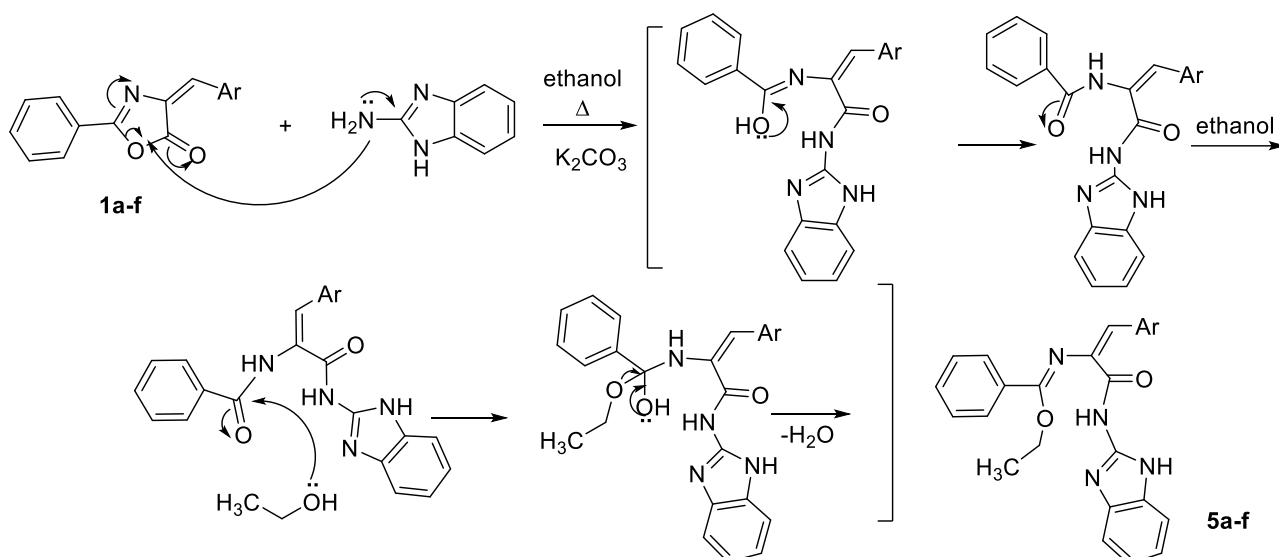
Слабополярный сигнал углерода наблюдаемый в соединении **3a** при 170.3 претерпевает сдвиг в сильное поле приблизительно на 4 м.д., и отсутствие

корреляции, подтверждающей связь 2-гидроксиэтильного заместителя с молекулой *N*-(3-((5-амино-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)амино)-1-(4-бромбензилиден)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензимидазата, отсутствует. Отсюда можно сделать вывод о том, что в результате конденсации **3a** в условиях нагревания в уксусной кислоте и в присутствии пропионового ангидрида, удастся выделить продукт циклического строения в виде сольвата с этиленгликолем **4a**. Сольватная природа этиленгликоля подтверждается смещением сигналов метиленовых звеньев в сильное поле приблизительно на 0.7 м.д.

Таким образом, нами был получен интермедиат реакции нуклеофильного присоединения 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов (**1a-f**) с 3,5-диамино-1,2,4-триазолом в среде этиленгликоля при воздействии микроволнового излучения, который в последствии дает циклический продукт получилось 3-(5-амино-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(4-фенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-оны · ethylene glycol.



В продолжении исследования нами были изучены реакции 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов (**1a-f**) с другим *N*-нуклеофильным гетероциклическим амином- 2-аминобензимидазолом. Это функциональное бициклическое гетероароматическое соединение является исходным материалом для большого количества биологически активных веществ.



Реакция проходила в спирте при использовании основного катализа и эквимольном соотношении субстрата с реагентом. Также, как и в синтезе с 3,5-диамино-1,2,4-триазолом, свободная аминогруппа 2-аминобензимидазола атакует субстрат по С=О группе в оксазолонном кольце. После раскрытия гетероцикла происходит атака карбоксильной группы этиловым спиртом, растворитель выступает как реагент в данной реакции. Образуются этил-*N*-(-3-((1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)амино)-1-(4-фенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензимидаматы (**5a-f**), строение которых доказано с помощью методов ИК и ЯМР спектроскопии.

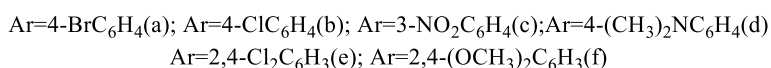
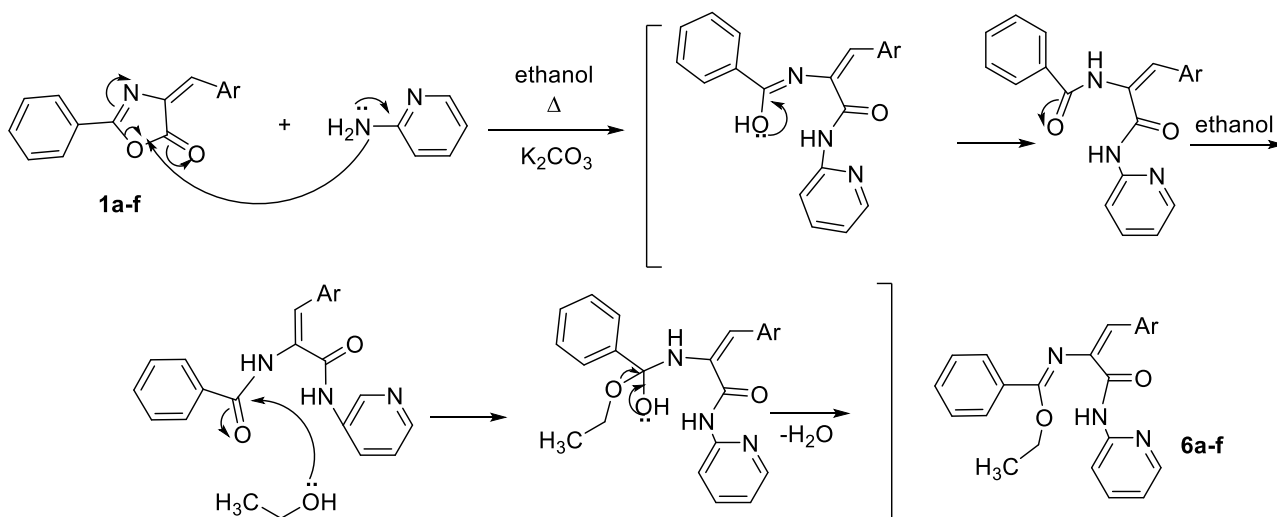
В ЯМР <sup>1</sup>H этил-*N*-(-3-((1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)амино)-1-(4-бромфенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензимидата (**5a**) ароматическим протонам фенильного кольца отвечают мультиплет при 7.50-7.69 м.д., а экзоциклическому винильному протону соответствует синглет при 7.42 м.д. Присутствие протонов аминогруппы в гетерокольце подтверждает синглет при 9.24 м.д. Этиловому фрагменту соответствуют сигналы алкильной (квадруплет при 4.22-4.27 м.д.).

В НМВС спектре **5a** наблюдаются характерные кросс-пики при 4.30/165.5, подтверждающие связь этильного заместителя с молекулой *N*-3-((1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)амино)-1-(4-бромфенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензимидата.



Таким образом, нами были получены этил-*N*-(-3-((1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)амино)-1-(4-фенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензимидаматы (**5a-f**).

Также нами были изучены реакции 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов (**1a-f**) с 2-аминопиридином. Он является структурным фрагментом целого ряда лекарственных веществ, применяющихся при ишемических заболеваниях различных органов. Задачей таких препаратов является действие на рецепторы аденозина и профилактика или лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы (кардиососудистых заболеваний) или воспалительных заболеваний, однако также заболеваний мочеполовой системы, дыхательных путей, центральной нервной системы, диабета (особенно сахарного диабета) и раковых заболеваний.



Реакция и предполагаемый механизм идентичны взаимодействию исходного субстрата с 3,5-диамино-1,2,4-триазолом и 2-аминобензимидазолом: свободная аминогруппа 2-аминопиридина атакует субстрат по C=O группе в оксазолоновом кольце. После раскрытия гетероцикла происходит атака карбоксильной группы этиловым спиртом, растворитель выступает как реагент в данной реакции.

Отсюда можно сделать вывод, что вне зависимости от того, какой гетероциклический амин мы вводим в реакцию с оксазол-5(4*H*)-онами, на первом

этапе мы получим продукт с раскрытым оксазолоновым кольцом. При этом время и растворитель не влияют на протекание реакции.

Строение образовавшихся в результате реакции этил-*N*-(-1-(4-фенил)-3-оксо-3-(пиридин-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензимидааты (**6a-f**) было доказано с помощью методов ЯМР спектроскопии.

В ЯМР  $^1\text{H}$  этил-*N*-(-1-(4-бромбензилиден)-3-оксо-3-(пиридин-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензимидааты (**6a**) ароматическим протонам фенильного кольца отвечают мультиплет при 7.60-7.72 м.д., а экзоциклическому винильному протону соответствует синглет при 7.51 м.д. Присутствие протонов - $\text{N}=\text{CH}_2$  группы в гетерокольце подтверждает синглет при 9.31 м.д. Этиловому фрагменту соответствуют сигналы алкильной (квадруплет при 4.80-4.83 м.д.).

В НМВС спектре **6a** также наблюдаются характерные кросс-пики при 4.30/165.1, подтверждающие связь этильного заместителя с молекулой *N*-(-1-(4-бромбензилиден)-3-оксо-3-(пиридин-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензимидаата.

Таким образом, нами были получены этил-*N*-(-1-(4-фенил)-3-оксо-3-(пиридин-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензимидааты (**6a-f**).

## Выводы

1. В ходе исследования нами были подобраны условия синтеза 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов с гетероциклическими аминами. Получен ряд новых гетероциклических соединений.
2. Строение продуктов было доказано с помощью методов ИК и ЯМР спектроскопии.
3. Выявлена закономерность, что при взаимодействии гетероциклических аминов с оксазол-5(4*H*)-онами независимо от природы спирта, реагента и растворителя, образуются продукты нециклической структуры.
4. При проведении гетероциклизации промежуточные нециклические продукты вводились в реакцию с ангидридом, в результате чего были выделены, охарактеризованные спектрально, *N*-арилоксазолоны в виде сольватов с этиленгликолем.
5. Отличительной особенностью реакций 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов с гетероциклическими аминами является то, что они протекают по одинаковому предполагаемому механизму нуклеофильного присоединения по С=О группе в оксазолоновом кольце, далее растворитель выступает как реагент в данной реакции.
6. Показано, что заместители в бензольном кольце исходного субстрата также влияют на протекание реакции. Синтезы с заместителями 4-Br- и 4-Cl- протекают в случаях со всеми аминами. Реакции с заместителями 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N- и 2,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- затруднены, в связи с тем, что образуется длинная система сопряжения и электронодонорные заместители снижают частично положительный заряд на атоме углерода карбонильной группе.

### Список публикаций

1. Преснова Е.С., Амальчиева О.А., Егорова А.Ю. 5-Арил-3-*R*-3*H*-фуран-2-оны в реакции с 3,5-диамино-1,2,4-триазолом / Е.С. Преснова, О.А. Амальчиева, А.Ю. Егорова // Проблемы и достижения химии кислород- и азот-содержащих биологически активных соединений -2022.-. 66-67.