

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биорганической химии

**Синтез, строение и перегруппировка в ряду  
4-гетариламинометил-2-фенил-5(4H)-оксазолонов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) IV курса 412 группы

направлению 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Панькиной Дарьи Дмитриевны

Научный руководитель

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

\_\_\_\_\_  
подпись, дата

А. Ю. Егорова  
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

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

\_\_\_\_\_  
подпись, дата

А. Ю. Егорова  
инициалы, фамилия

Саратов 2026

**Актуальность и цель работы.** Объектом нашего исследования являются 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон и его производные. Соединения, состоящие из аминогетероциклического фрагмента в составе структуры оксазолонового цикла, представляют собой перспективный аспект гетероциклических соединений.

Ненасыщенные оксазол-5-оны представляют интерес главным образом как промежуточные продукты при синтезе различных соединений. Особое внимание в их изучении уделяется в связи с тем, что многие производные оксазол-5-онов обладают биологической активностью и используются в синтезе антибиотиков. Производные азлактонов отличаются высокой реакционной способностью.

Введение этоксиметиленовой группы в положение С-4 позволяет расширить возможность применения оксазолон в органическом синтезе. Этоксиметиленовая группа может участвовать в различных реакциях, включая нуклеофильное присоединение и электрофильное замещение.

Производные оксазолов играют ключевую роль в проявлении биологической активности. Они входят в состав многих лекарственных препаратов, что определяет их широкий спектр биологической активности, а именно: антибактериальное и противоопухолевое действие, противотуберкулезное, обезболивающие/противовоспалительное, противодиабетическое действие, а также борьба с ожирением и антиоксидантное действие.

Гетариламинометилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон представляет большой интерес для изучения их синтеза и химических свойств. Перегруппировка в ряду этих соединений мало освещена в литературе, что также побуждает к изучению синтеза новых производных 5(4*H*)-оксазолон.

В связи с этим целью данной работы является разработка условий синтеза и изучение перегруппировки в условиях кислотного катализа в ряду 4-гетариламинометилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов. Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

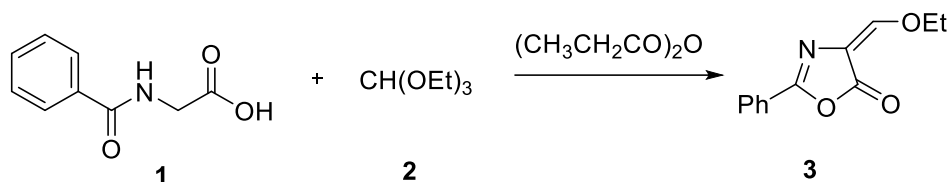
- Синтез 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон;

- Синтез ряда 4-гетариламинометилден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов, содержащих различные аминогетероциклические фрагменты;
- Изучение возможности осуществления перегруппировки в ряду 4-гетариламинометилден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов в условиях кислотного катализа;
- Установление строения синтезированных соединений с помощью методов ИК-, УФ-, ЯМР - спектроскопии;

Работа выполнена на 59 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 3 глав, заключения. Содержит 3 таблицы, 21 рисунок, инструкцию по технике безопасности, список использованных источников (содержит 36 наименования).

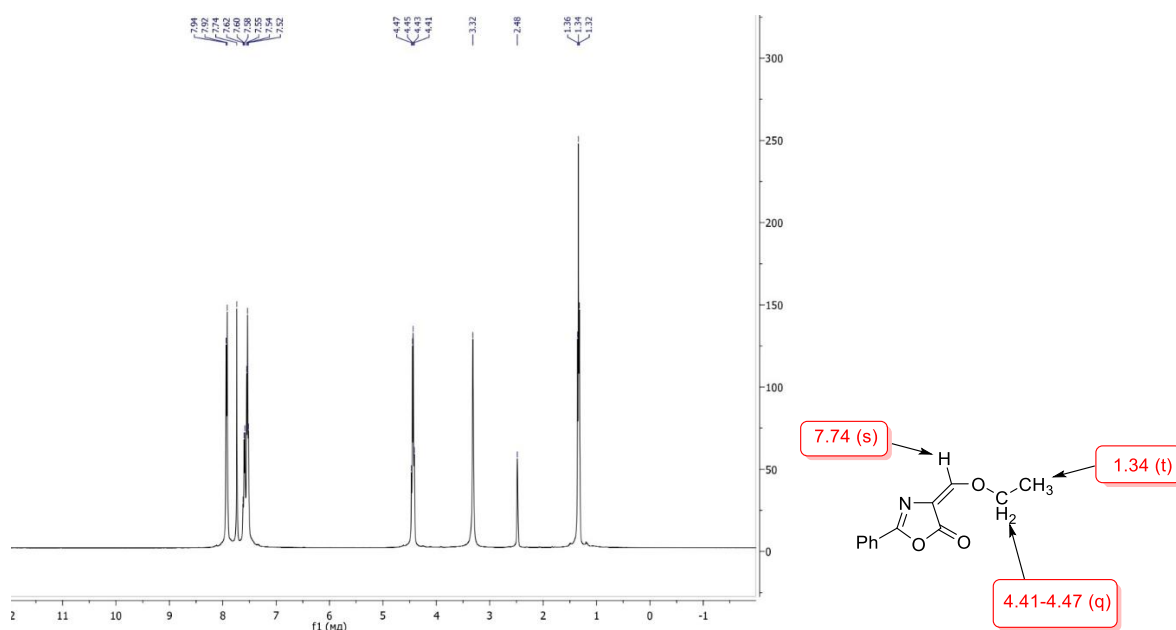
### Основное содержание работы

В ходе исследования нами был синтезирован 4-этоксиметилден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон по методу, который включает в себя реакцию гиппуровой кислоты (**1**) и триэтилортоформиата (**2**) в присутствии пропионового ангидрида с выходом 57%.



Строение полученного соединения (**3**) установлено на основании данных ИК-, ЯМР - спектроскопии.

Ключевыми сигналами в спектре ЯМР <sup>1</sup>H (**3**), зарегистрированном в DMSO-*d*<sub>6</sub> (рис. 1), являются синглет протона экзоциклической двойной связи С=С при 7.74 м.д., триплет метильных протонов этоксигруппы при 1.32–1.36 м.д. и метиленовые протоны этой же группы в виде квадруплета при 4.41–4.47 м.д.. Ароматические протоны фенильного кольца проявляются в виде мультиплета в области 7.52–7.62 м.д., а также в форме дублета при 7.93 м.д.

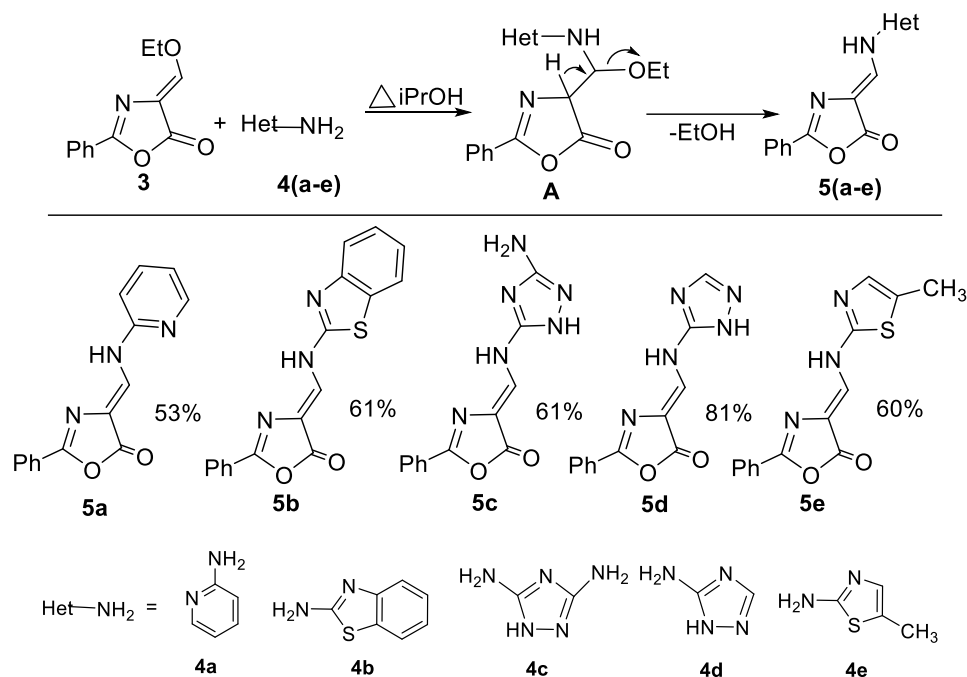


**Рисунок 1.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон (**3**) ( $\text{DMSO-}d_6$ ) и его характеристичные сигналы ( $\delta$  в м.д.)

Также нами были исследованы электронные спектры поглощения 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон (**3**) ( $C = 8,6 \cdot 10^{-5}$  моль/л). В качестве полярного растворителя выбрали ацетонитрил ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), а неполярного – хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ). 4-Этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон (**3**) в ацетонитриле продемонстрировал наличие двух выраженных максимумов поглощения в УФ-области спектра, расположенных при  $\lambda_{\text{max}1} = 321$  нм ( $A = 2,05$ ) и  $\lambda_{\text{max}2} = 239$  нм ( $A = 1,00$ ). Наблюдаемые максимумы свидетельствуют о наличии в молекуле как минимум двух хромофорных систем. Наблюдается батохромный сдвиг (до 323 нм и 249 нм соответственно) и гиперхромный эффект (до 2,46 и 1,27 соответственно) для обеих полос при переходе от ацетонитрила к хлороформу.

При взаимодействии 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон (**3**) с гетероциклическими аминами (**4a-e**) в среде изопропилового спирта в условиях кипячения реакционной смеси была достигнута цель получения соответствующих 4-гетариламинометилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов (**5a-e**). Вероятно, реакция протекает по механизму нуклеофильного присоединения типа Михаэля с последующим элиминированием этанола. Атом азота аминогруппы аминогетероциклов, являясь нуклеофильным центром, атакует  $\beta$ -углеродный

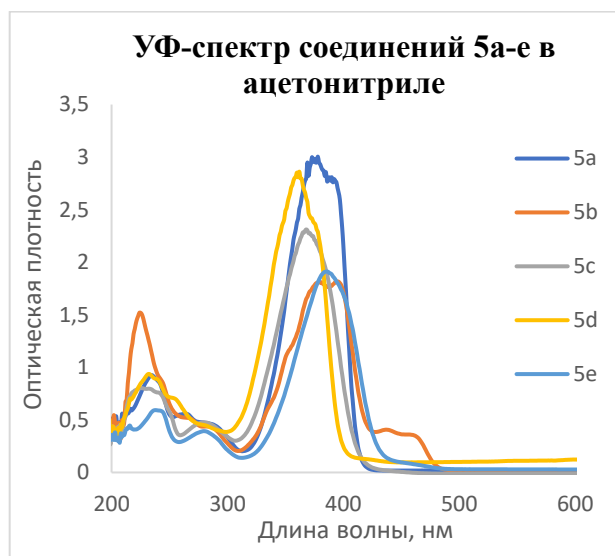
атом метиленовой группы оксазолона. Затем происходит отщепление этанола от винильного углерода, что приводит к образованию конечных продуктов.



Строение продуктов (**5a-e**) установлено на основании данных, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК-спектроскопии. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных 4-гетариламинометилден-2-фенил-5(4H)-оксазолонов (**5a-e**) содержат характеристичные сигналы, отвечающие протонам при экзоциклической C=C связи, а также протонам аминогруппы. Отмечено смещение сигнала протона при экзоциклической C=C связи в более слабое поле по сравнению с исходным 4-этоксиметилден-2-фенил-5(4H)-оксазолоном (7.74 м.д.), что, вероятно, может быть связано с повышенной электроноакцепторностью атома азота гетероциклического заместителя. Так, для соединения (**5a**) с пиридилным заместителем сигнал =CH- фиксируется при 8.55 м.д. Введение более электроноакцепторных гетероциклических фрагментов, таких как бензотиазол (**5b**,  $\delta(=\text{CH}-) = 9.66$  м.д.) и триазол (**5c**,  $\delta(=\text{CH}-) = 9.47$  м.д.), приводит к существенному смещению сигнала в еще более слабое поле. Это смещение обусловлено повышением электроноакцепторности атома азота гетероцикла, который сильнее стягивает электронную плотность с экзоциклической двойной связи. В результате протон =CH- испытывает усиленное дезэкранирование, что проявляется в увеличении его химического сдвига.

Затем были изучены электронные спектры поглощения синтезированных 4-гетариламинометилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов (**5a-e**) (рис. 2).

Реакция нуклеофильного присоединения гетероциклических аминов к 4-этоксиметилден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолону (**3**) приводит к существенному изменению спектральных характеристик соединений (**5a-e**). Анализ УФ-спектров в ацетонитриле показал, что введение гетероциклического фрагмента приводит к существенному bathochromному сдвигу основного максимума поглощения (до 363–386 нм) по сравнению с исходным соединением (**3**) (321 нм), сдвиг сопровождается гиперхромным эффектом. Это является прямым доказательством удлинения сопряженной  $\pi$ -электронной системы в молекулах (**5a-e**) за счет введения гетероциклического фрагмента и образования новой  $C=N$  связи, которая входит в сопряжение с фенильным кольцом, оксазолоновым циклом и присоединенным гетероциклом. Максимум поглощения в области 363–386 нм для соединений (**5a-e**) следует отнести к  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходу в этой сопряженной системе.

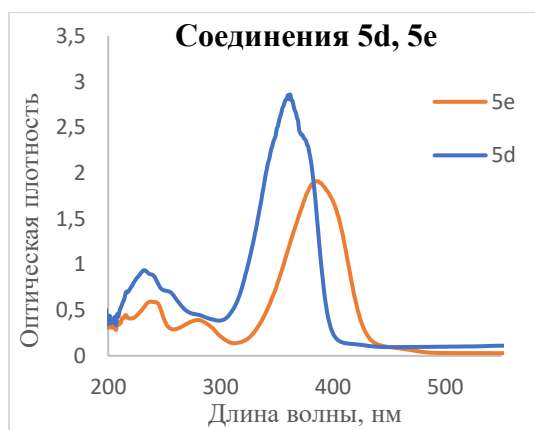


**Рисунок 2.** Электронные спектры поглощения соединений (**5a-e**), зарегистрированные в  $CH_3CN$

Кроме того, у продуктов (**5a-e**) наблюдаются изменения в коротковолновой области спектра, записанном в ацетонитриле: у соединений **5a**, **5c** и **5e** в УФ-области присутствуют два четких пика в районе 232 нм - 283 нм, в то время как у исходника наблюдался один пик при 239 нм. Изменение характера

поглощения в коротковолновой области по сравнению с исходным соединением **3** свидетельствует о влиянии присоединенного гетероцикла и изменении электронной структуры.

При замене триазольного цикла (**5d**) на бензотиазольный (**5b**) и метилтиазольный (**5e**) наблюдается bathochromный сдвиг основного максимума поглощения (с 363 нм (2,78) до 384 нм (1,78) и 386 нм (1,88) соответственно), сопровождающийся hypochromным эффектом (рис. 3). В коротковолновой области спектра **5e** проявляется более выраженная пара пиков (при 242 нм (0,58) и 282 нм (0,39)), чем у **5d** (пик при 232 нм (0,89) и небольшое плечо при 254 нм (0,71)). Это может свидетельствовать о том, что тиазольный цикл и метильная группа вносят вклад в эти электронные переходы, делая их более явными. Этот эффект, вероятно, обусловлен более эффективным сопряжением, вносимым метилтиазольным циклом, а также электронодонорным влиянием метильной группы.



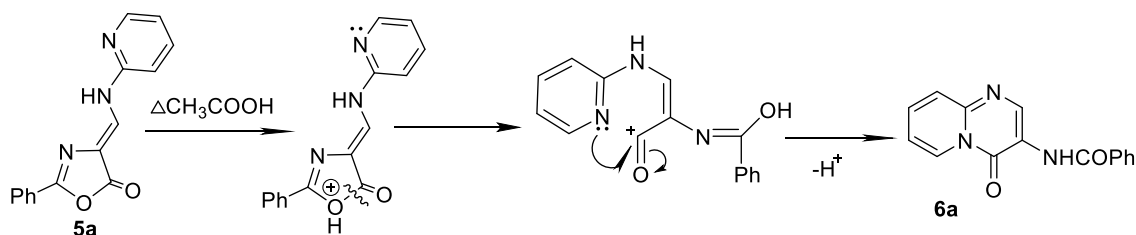
**Рисунок 3.** Электронные спектры поглощения соединений (**5d**, **5e**), зарегистрированные в  $\text{CH}_3\text{CN}$

Таким образом, структурные изменения, в частности замена гетероциклических фрагментов, приводят к комплексным изменениям в спектрах УФ-поглощения, проявляющимся как bathochromный сдвиг, так и hypochromным эффектом, что отражает тонкие различия в электронном строении и природе электронных переходов.

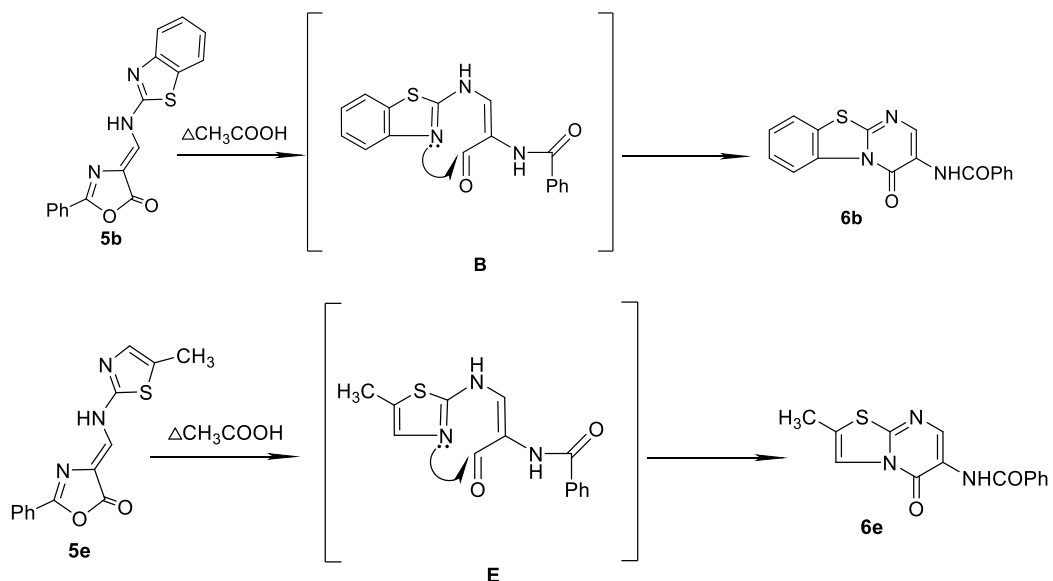
Следующим шагом было проведение перегруппировки. Реакцию проводили путем растворения исходных соединений (**5a-e**) в уксусной кислоте.

Полученный раствор подвергали длительному нагреванию для инициирования перегруппировки. После завершения реакции раствор охлаждали, а уксусную кислоту выпаривали. Удалось получить новые, ранее неизвестные продукты (**6a**, **6b**, **6e**) в результате перегруппировки 4-((пиридин-2-ил)амино)метилден)-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонa (**5a**), 4-((бензотиазол-2-ил)амино)метилден)-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонa (**5b**) и 4-(((5-метилтиазол-2-ил)амино)метилден)-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонa (**5e**).

Соединение (**5a**) претерпевает кислотно-катализируемую внутримолекулярную C, N-гетеро-циклизацию. Вероятно, происходит протонирование кислорода оксазолонового цикла с его последующим раскрытием, и нуклеофильная атака пары электронов атома азота пиридинового цикла на атом углерода карбонильной группы с образованием конденсированной гетероциклической системы - N-(4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-ил)бензамида (**6a**).



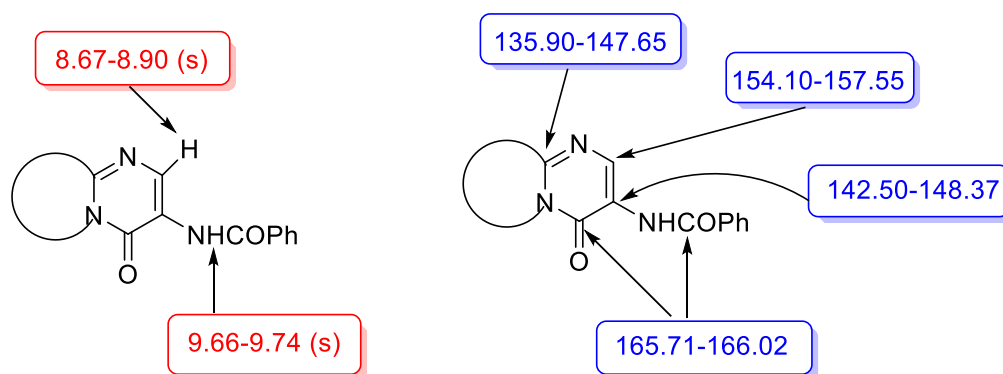
Соединения (**5b**) и (**5e**) вступают в аналогичную реакцию, с образованием соответствующих конденсированных пиримидинов (**6b**, **6e**).



Строение продуктов охарактеризовано с помощью данных ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  -

спектроскопии (рис. 4). В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах соединений (**6a**, **6b**, **6e**) к характерным относятся сигналы при 8.67-8.90 м.д. в виде синглета, которые отображают протон в положении 2 пиримидинового ядра, который находится между атомом азота и углерода, к которому присоединена бензамидная группа. Наличие аминогруппы бензамидного фрагмента соответствует синглету при 9.66–9.74 м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  видны сигналы при 165.71–166.02 м.д., которые соответствуют карбонилу бензамидной группы или карбонилу пиримидинового цикла. Углерод, который примыкает к атому азота и углероду, связанному с амидной группой, проявляется при 154.10–157.55 м.д.. Сигналы в диапазоне 142.50–148.37 м.д. и 135.90–147.65 м.д. соответствуют углероду, связанному с амидной группой и углероду на стыке двух колец, примыкающем к двум атомам азота. Оба эти углерода находятся в сильной степени дезэкранирования из-за близости к атомам азота и участию в сопряжении. Четкие сигналы в области 126–136 м.д. соответствуют углероду фенильного кольца.



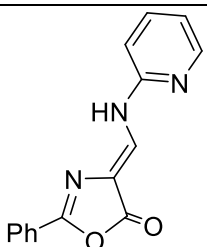
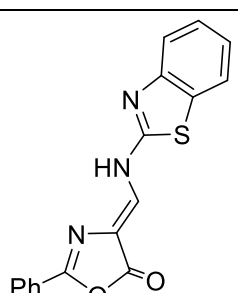
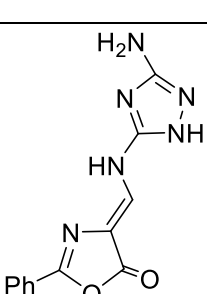
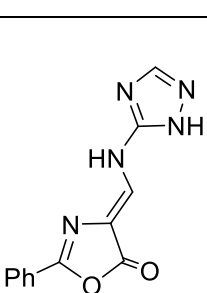
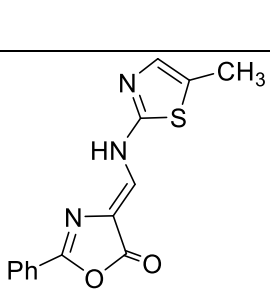
**Рисунок 4.** Характеристичные сигналы в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (красный цвет) и ЯМР  $^{13}\text{C}$  (синий цвет) соединений (**6a**, **6b**, **6e**) ( $\delta$  в м.д.)

Значительный потенциал оксазольного фрагмента подтверждается его присутствием в ряде коммерчески доступных лекарственных препаратов. На основании этих данных можно предположить наличие биологической активности синтезированных нами веществ.

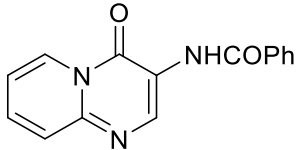
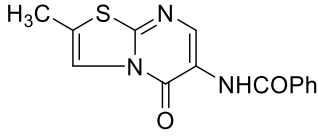
Для оценки возможной биологической активности был проведен виртуальный скрининг с помощью демонстрационного виртуального сервиса PASS Online. Спектр наиболее вероятной биологической активности,

рассчитанный с использованием программы PASS представлен в таблице 1.

**Таблица 1.** Спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений, рассчитанный с использованием программы PASS

№	Формула	Pa	Активность
5a		0,700	Противоопухолевая
		0,669	Ингибитор ангиогенеза
		0,611	Ноотропное средство
5b		0,623	Ингибитор протоонкогенной тирозинпротеинкиназы FGR
		0,536	Ингибитор гастрина
		0,468	Противоопухолевое средство (рак молочной железы)
5c		0,607	Ингибитор птериндезаминазы
		0,452	Лечение системной красной волчанки
		0,340	Противосудорожное средство
5d		0,485	Ингибитор птериндезаминазы
		0,433	Противовоспалительное средство
		0,410	Ингибитор хлоридпероксидазы
5e		0,546	Ингибитор киназы
		0,454	Ингибитор протоонкогенной тирозинпротеинкиназы FGR
		0,414	Противосудорожное средство

Продолжение таблицы 1.

<b>6a</b>		0,847	Ноотропное средство
		0,681	Антибактериальное средство
		0,608	Обезболивающее средство
		0,562	Стимулятор функции почек
<b>6b</b>		0,899	Противоишемическая
		0,562	Антидиабетическая
		0,437	Лечение атеросклероза
<b>6e</b>		0,665	Ноотропный препарат
		0,569	Лечение мышечной дистрофии
		0,524	Противовоспалительная

Анализируя таблицу, можно отметить, что противоопухолевая активность (и связанные с ней ингибирование тирозинкиназ, ингибирование ангиогенеза) и ноотропная активности проявляются наиболее часто среди соединений **5a-e**. Переход от оксазолонового цикла к конденсированному пиримидиновому ядру (как в **6a**, **6b**, **6e**) приводит к увеличению биоактивности и расширению спектра действия.

## ВЫВОДЫ

1. В ходе исследования синтезирован 4-этоксиметилен-5(4*H*)-оксазолон реакцией гиппуровой кислоты, триэтилортоформиата и пропионового ангидрида.
2. Разработаны условия синтеза 4-гетариламинометилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов. Предложено, что реакция протекает по механизму нуклеофильного присоединения типа Михаэля с последующим элиминированием этанола.
3. Разработаны условия синтеза и осуществлена перегруппировка в условиях кислотного катализа для 4-гетариламинометилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов содержащих 2-аминопиридиновый, 2-аминобензотиазольный и 2-амино-5-метилтиазольный фрагменты.
4. Строение и состав полученных соединений охарактеризовано на основании данных ИК-, УФ, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-спектроскопии, а также элементного анализа.
5. Проведен виртуальный скрининг биологической активности с помощью демонстрационного виртуального сервиса PASS Online. Противоопухолевая и ноотропная активности проявляются наиболее часто среди анализируемых соединений. Показано, что переход к конденсированным пиримидинонам расширяет спектр биологической активности. Выделены соединения лидеры.