

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**4-Арилиден-2-фенил-5(4H)-оксазолонны в реакциях с алифатическими  
бинуклеофилами**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента (ки) IV курса 412 группы

направления 04.03.01-«Химия»

Института химии

Зубковой Светланы Леонидовны

Научный руководитель

зав. кафедрой, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

подпись, дата

Егорова А. Ю.

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

подпись, дата

Егорова А. Ю.

инициалы, фамилия

## Актуальность и цель работы

Оксазолон и их производные играют ключевую роль в разработке биологически активных веществ с разнообразным спектром действия. Эти соединения представляют собой важный класс пятичленных гетероциклических соединений и находят применение в различных областях науки и техники. Их способность к разнообразным химическим превращениям делают их ценными строительными блоками в органическом синтезе. Различные заместители в положениях С-4 и С-2 в оксазолоновом кольце могут в определенной степени оказывать влияние на их биологическую активность. Интерес к этим соединениям обусловлен их разнообразными биологическими свойствами, включая противомикробную, противовоспалительную, противоопухолевую и антиоксидантную активность. Наличие арилиденового фрагмента значительно расширяет возможности для модификации оксазолонового ядра. Реакции арилиденовых производных оксазолонов с нуклеофилами открывают широкие возможности для создания структурно сложных молекул с заданными свойствами.

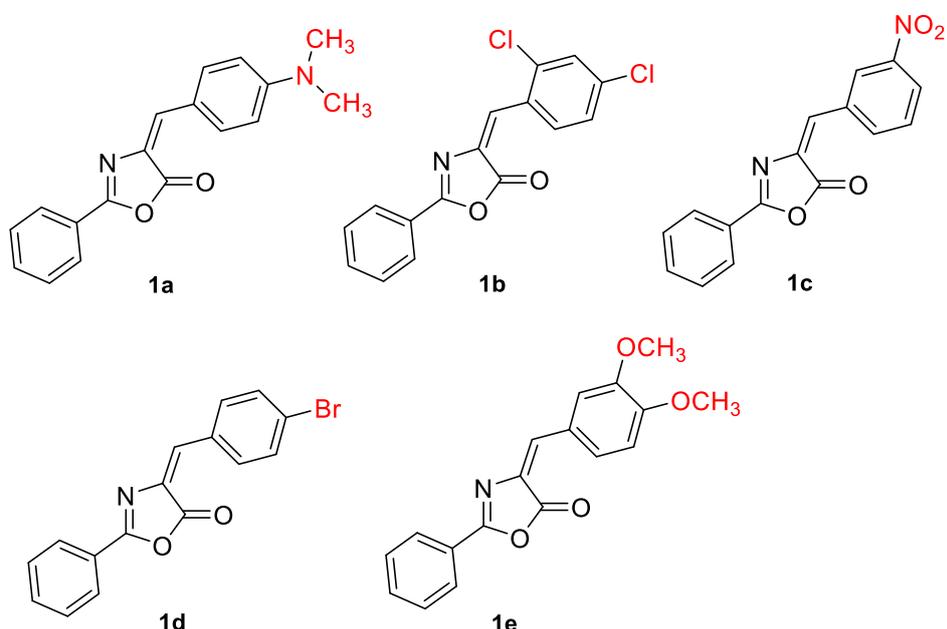
Учитывая биологическую активность соединений, имеющих в своей структуре оксазолоновый цикл, получение новых представителей этого ряда является актуальной целью исследования.

Для достижения цели были определены следующие задачи:

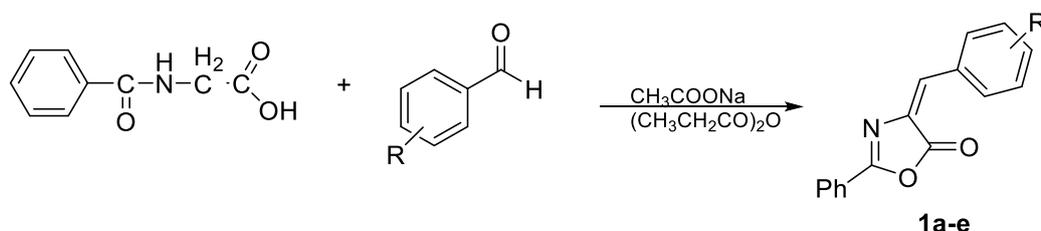
- Анализ научной литературы, посвященной синтезу и реакционной способности 4*H*-оксазол-5-онов и их арилиденовых производных;
- Синтез арилиденовых производных 4*H*-оксазол-5-она, содержащих в ароматическом кольце электронодонорные и электроноакцепторные заместители;
- Оптимизация условий взаимодействия арилиденовых производных 4*H*-оксазол-5-она с бинуклеофильными реагентами алифатического ряда для получения целевых продуктов;
- Исследование структуры полученных соединений с использованием спектральных методов.

## Основное содержание работы

Выбор 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов (**1a-e**) в качестве исходных субстратов для исследования реакций с алифатическими аминами обусловлен некоторыми факторами. Эти вещества являются широко используемыми в органическом синтезе. Существует ряд исследований, указывающих на потенциал данных субстратов в реакциях с аминами для получения сложных гетероциклических соединений с биологической активностью. Исследование таких реакций может способствовать расширению арсенала биологически активных веществ.



Получение 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов осуществляется путем взаимодействия гиппуровой кислоты с ароматическими альдегидами, содержащими заместители с различными электронными свойствами в бензольном кольце, в присутствии ацетата натрия и пропионового ангидрида.

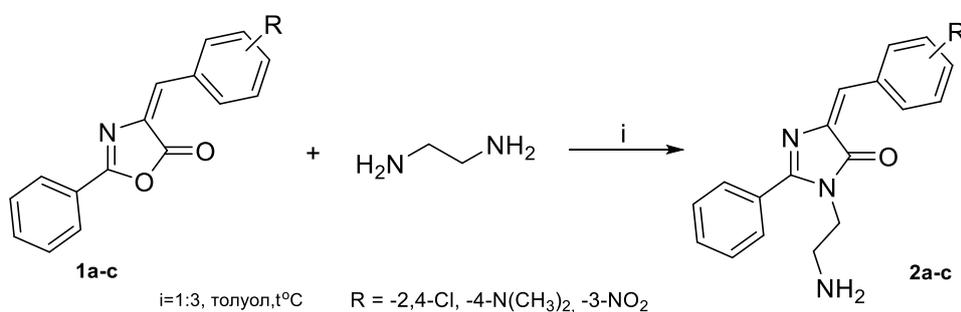


Этот синтез заключается в конденсации альдегида (или кетона) с гиппуровой кислотой. Реакцию можно рассматривать, как частный случай конденсации Перкина. Первоначально происходит внутримолекулярная

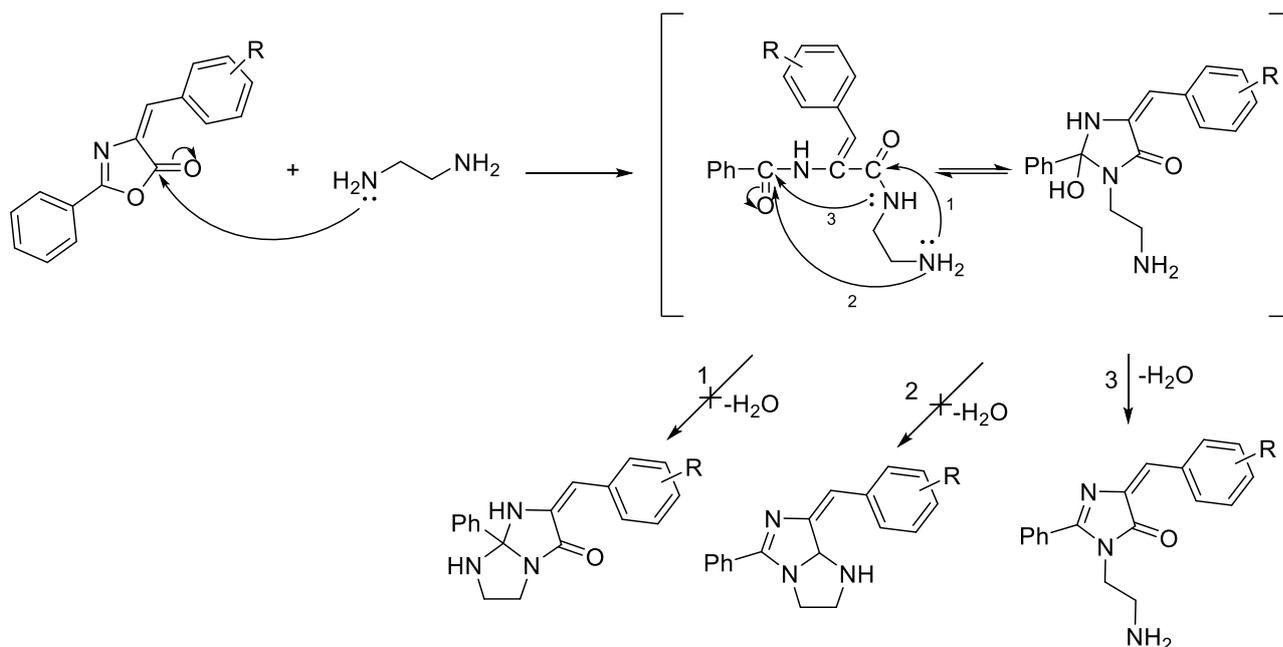
циклодегидратация. Ацетат натрия, выступающий в роли катализатора, активирует метиленовую компоненту. Далее происходит конденсация с ароматическим альдегидом, приводящая к образованию 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов.

В результате был получен ряд 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов, различающихся заместителями в арильном фрагменте, включая электронодонорные (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>) и электроноакцепторные (-Br, -Cl, -NO<sub>2</sub>) группы. Полученные соединения будут использованы для изучения их реакционной способности с алифатическими бинуклеофилами.

В ходе данной работы была проведена реакция 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов с трехкратным избытком 1,2-диаминоэтаном в толуоле. Реакционная смесь кипятилась в течение трех часов с использованием насадки Дина-Старка для непрерывного удаления образующейся воды. Полученные продукты были выделены из реакционной смеси в виде кристаллов различного цвета.



В результате анализа возможных путей превращения 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов в реакции с этилендиамином можно выделить три основных направления. Предполагается, что взаимодействие начинается с нуклеофильной атаки аминогруппы этилендиамина на карбонильный атом углерода оксазолонового цикла. Это приводит к раскрытию кольца и образованию промежуточного амидного производного. Далее реакция может пойти по нескольким путям, в том числе приводящим к образованию бициклических систем.

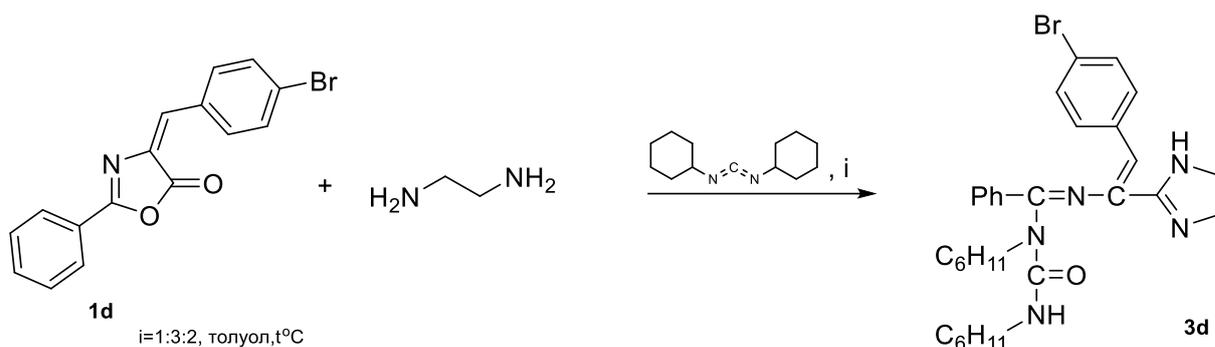


Однако анализ спектральных данных полученного продукта указывает на третий путь превращения. В спектре ИК наблюдаются полосы, соответствующие ключевым функциональным группам: полоса C=N при 1650 см<sup>-1</sup>, полоса C=O при 1786 см<sup>-1</sup>, двойной сигнал NH<sub>2</sub>-группы при 2840-2890 см<sup>-1</sup>, а также полосы, характерные для заместителей в арильном фрагменте.

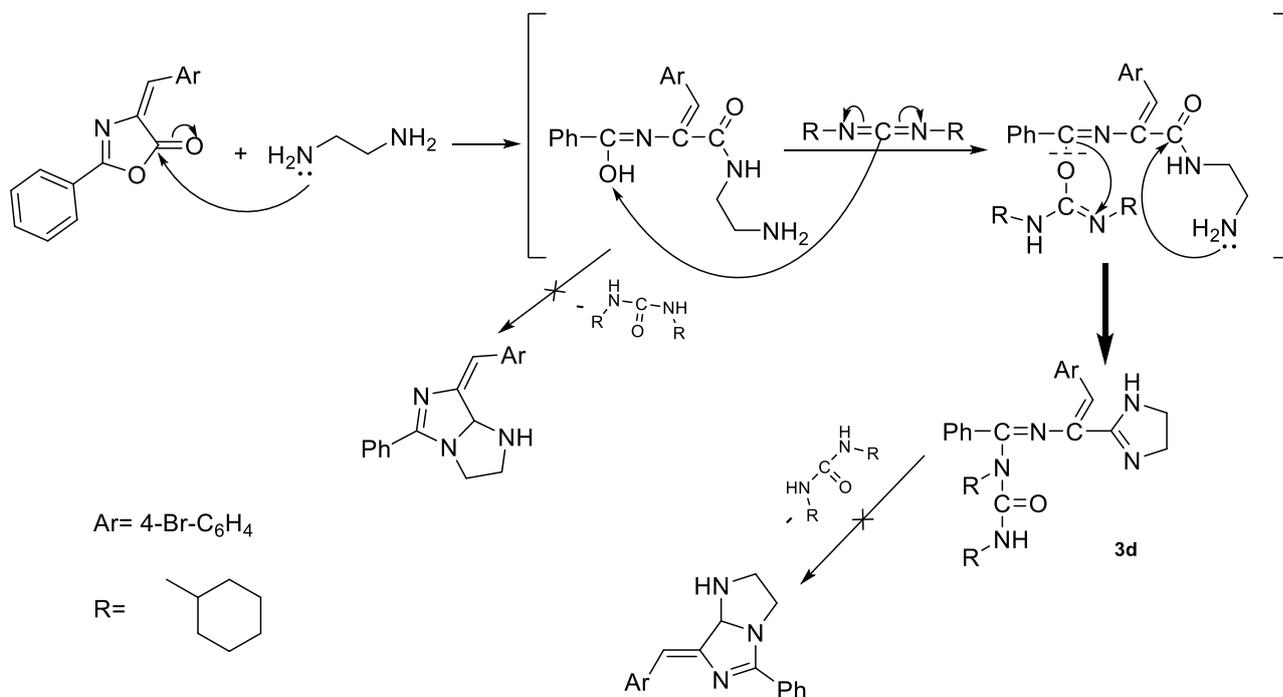
Спектр ЯМР <sup>1</sup>H содержит сигналы, характерные для следующих фрагментов: аминогруппа (8,64 м.д., синглет), метиленовые группы (4,01 м.д., синглет), ароматические протоны (7,88-7,95 м.д., дублеты), протоны фенильного фрагмента (7,26-7,50 м.д., мультиплет), винильный протон (10,5 м.д., синглет).

Нами планировалось использовать 1,3-дициклогексилкарбдиимид (ДЦК) как катализатор для получения бициклического производного на основе оксазолонов. Для этого была исследована реакция 4-(4-бромбензилиден)-2-фенил-5(4*H*)-оксазолона (**1d**) с 1,2-этилендиамином в присутствии ДЦК.

Установлено, что при кипячении 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолона с трехкратным избытком этилендиамина в толуоле и добавлении дициклогексилкарбдиимида (ДЦК) образуется N'-[2-(4-бромфенил)-1-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)винил]-N-циклогексил-N-(циклогексилкарбамоил)бензимидамид.



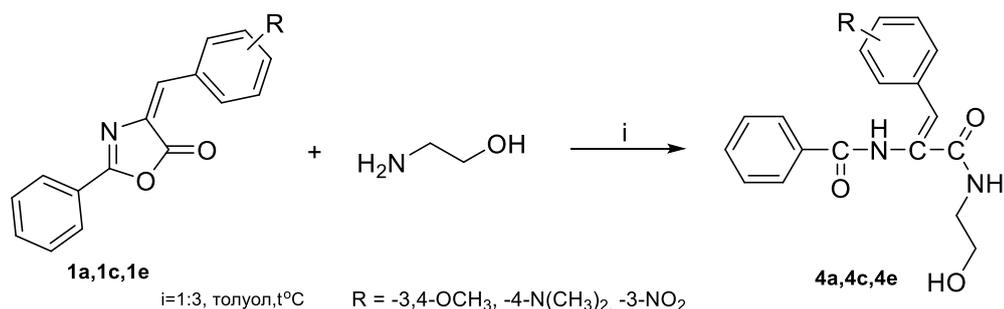
Первоначально планировалось использовать ДЦК с целью удаления воды из реакционной смеси для получения бициклического соединения. Однако, согласно данным ЯМР-спектроскопии, было установлено, что ДЦК участвует в формировании конечного продукта.



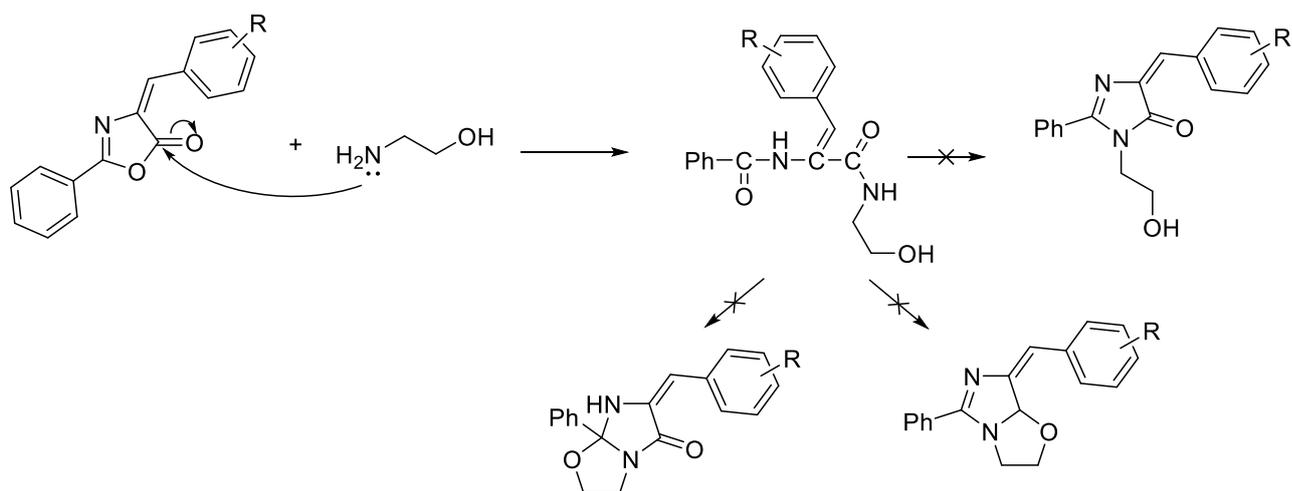
В спектре ЯМР <sup>1</sup>H присутствуют сигналы, соответствующие различным протонам в молекуле: мультиплет протонов циклогексановых колец (-CH<sub>2</sub>-) в области 1,20-1,87 м.д. (11H) и 2,65-3,50 м.д. (11H), мультиплет протонов ароматического кольца (5HAr) в области 6,9-7,1 м.д. и дублеты протонов ароматического кольца при 7,4 м.д. и 7,67-7,87 м.д., синглеты групп при 7,32 м.д. и 7,66 м.д.

При взаимодействии 4-арилиден-2-фенил-5(4H)-оксазолонов с этаноламином в толуоле при кипячении в течение не менее трех часов образуется

N-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-1-фенил-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамиды, выделенные в виде кристаллов от бежевого до светло-желтого цвета.



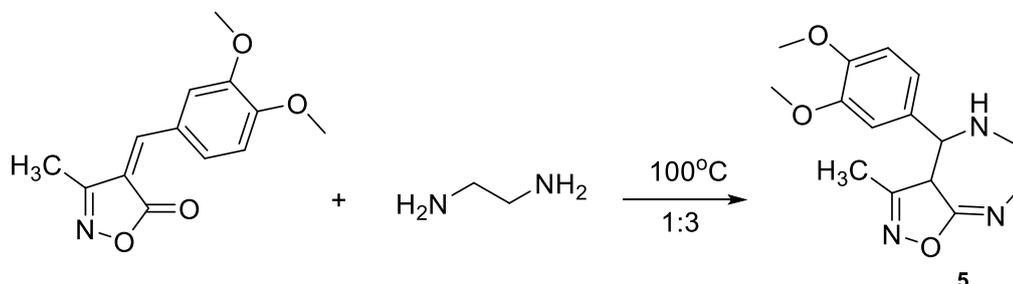
В основе синтеза N-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-1-фенил-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамида лежит раскрытие лактонного кольца 4-арил-2-фенил-5(4H)-оксазолон под действием нуклеофильного реагента - этаноламина. Атака происходит по карбонильному атому углерода, что приводит к формированию амидной связи.



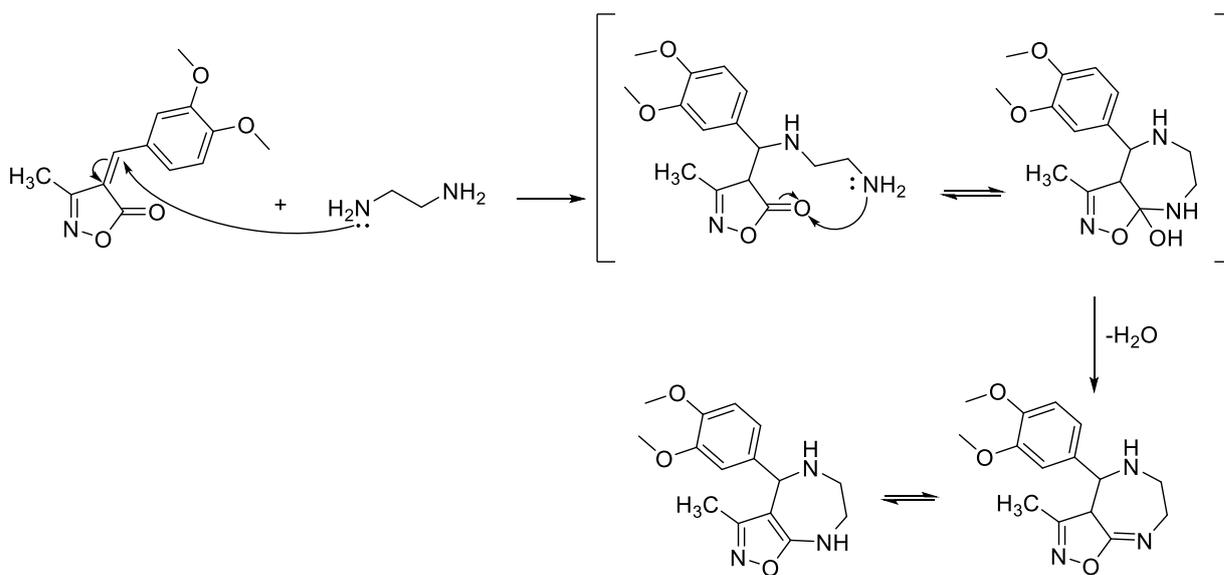
Теоретически, образовавшийся промежуточный продукт содержит необходимые функциональные группы (-NH-, OH) для дальнейшей циклизации. Однако процесс останавливается на стадии образования амида. Такой вывод позволяют сделать данные ЯМР-спектроскопии, где наблюдаются два протонных сигнала -NH групп и сигнал гидроксильной группы.

Аналогами оксазолонов выступают изоксазолон, в которых атомы азота и кислорода являются соседями. Для сравнения этих циклов была осуществлена реакция 4-(3,4-диметоксибензилиден)-3-метилизоксазол-5(4H)-она с избытком этилендиамина в герметичном реакторе при 100 градусах в течение 30 минут в

среде толуола. В результате, вместо ожидаемого продукта нуклеофильной атаки этилендиамина по карбонильной группе изоксазолона, было выделено бициклическое соединение – 4-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-3а,5,6,7-тетрагидро-4*H*-изоксазол[5,4-*e*][1,4]дiazепин.



Предполагаемая схема, включает первичную нуклеофильную атаку по  $-CH=$  группе изоксазолонового кольца, с последующей внутримолекулярной атакой второй аминогруппы этилендиамина на карбонильный атом углерода и образованием второго цикла. Наблюдаемое направление реакции может быть объяснено следующими факторами. Углерод  $-CH=$  группы является более “мягким” электрофильным центром, по сравнению с атомом углерода карбонильной группы, что согласуется с принципом ЖКМО, учитывая “мягкий” характер аминов. Дополнительным фактором является сильное сопряжение в системе  $N-O-C=O$  изоксазолона, которое снижает частичный положительный заряд на карбонильном атоме.



Спектральные данные полученного соединения подтверждают образование бициклической структуры. В ИК-спектре продукта наблюдается исчезновение полосы карбонильной группы исходного изоксазолон в области  $1780\text{ см}^{-1}$  и появлении интенсивной полосы при  $1640\text{ см}^{-1}$ , соответствующая колебаниям C=N связи, а также широкая полоса в области  $2890\text{-}2980\text{ см}^{-1}$ , характерная для валентных колебаний NH-группы.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  содержит сигналы, характерные для следующих фрагментов: NH-группа (8,19 м.д., синглет), метиленовые группы (3,93 м.д. и 3,90 м.д., синглеты), ароматические протоны (6,83-7,16 м.д., дублеты), метиновые группы -CH- (8,07 м.д. и 7,22 м.д., синглеты).

Данные двумерного спектра позволяют установить пространственные взаимосвязи между отдельными фрагментами молекулы. В спектре HMBC прослеживаются кросс-пики между сигналами NH-протонов и углеродами арильного кольца, что согласуется с предложенным механизмом образования цикла.

## ВЫВОДЫ

1. По известной методике был получен ряд 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов на основе взаимодействия гиппуровой кислоты с ароматическими альдегидами, которые использовались в качестве исходных соединений для дальнейших превращений.

2. Установлено, что взаимодействие 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов с 1,2-этилендиамином протекает как рециклизация с дальнейшей гетероциклизацией с образованием 3-(2-аминоэтил)-5-арилиден-2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-онов.

3. Показано, что в результате взаимодействия с N,O-бинуклеофильным реагентом происходит раскрытие кольца с образованием N-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-1-фенил-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамида, отмечено, что в данных условиях гетероциклизации не происходит.

4. Выявлена особенность протекания реакции 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолона с 1,2-этилендиамином в присутствии ДЦК, в качестве катализатора. Установлено, что ДЦК участвует в образовании конечного продукта реакции - N'-[2-(4-бромфенил)-1-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)винил]-N-циклогексил-N-(циклогексилкарбамоил)бензимидамида.

5. Установлено, что атака нуклеофильного реагента по оксазолоновому кольцу первоначально протекает с участием атома углерода карбонильной группы, в то время как у изоксазолона, атаке подвергается атом углерода экзоциклической двойной связи.

6. Строение синтезированных соединения установлено с использованием методов ЯМР- и ИК-спектроскопии. Полученные спектральные данные согласуются с предложенными структурами.

## Список публикаций

1. Зубкова С.Л., Амальчиева О.А., Егорова А.Ю. 4-Арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонны в реакциях с этилендиамином/ Зубкова С.Л., Амальчиева О.А., Егорова А.Ю. // Достижения молодых ученых: Химические науки Сборник тезисов IX Всероссийской молодежной конференции, г. Уфа 23 – 24 мая 2024 г. – С. 50-51.