

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

Кафедра органической и биоорганической химии
наименование кафедры

4-Этоксиметилен-2-фенил-5(4H)-оксазолон в реакциях с N-
нуклеофильными реагентами

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

код и наименование направления

Института химии

наименование факультета

Мирошниковой Анны Владимировны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

зав. кафедрой, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2023

Актуальность и цель работы. На протяжении многих десятилетий оксазолы и оксазолы являются одной из основных тем, представляющих интерес для химии и медицины, поскольку они проявляют ряд фармакологических свойств.

Полезность оксазола в качестве промежуточного соединения для синтеза новых химических продуктов в медицинской химии увеличилась за последние несколько лет. Оксазол является важным гетероциклическим ядром, обладающим широким спектром биологической активности, что привлекло внимание исследователей всего мира к синтезу различных производных оксазола.

Оксазолы же могут существовать в пяти изомерных формах, все из которых известны. Все эти изомеры азоланов (оксазолонов) можно рассматривать как циклические эфиры α -ациламино кислот. Их химический состав изучен очень тщательно. Этот интерес в значительной степени может быть связан со структурными исследованиями пенициллина и тем фактом, что оксазолы являются исходными материалами для синтеза α -амино кислот, пептидов, α -кето- и арилуксусных кислот и множества других гетероциклических соединений.

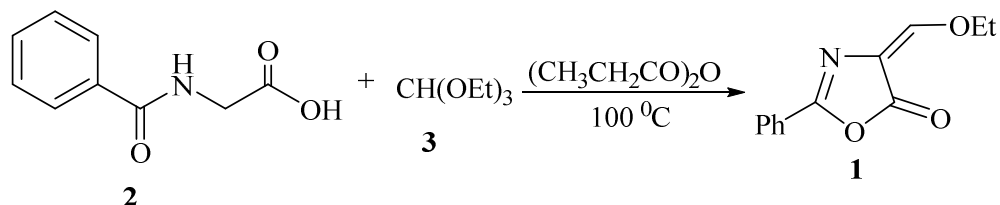
В базовой иммунологии большой интерес вызывает 4-этоксиметил-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон. Этот пятичленный гетероцикл реагирует с аминокислотами белков, а также с первичными аминами. Аминолиз происходит путем неожиданного замещения этокси группы амином с удалением этилового спирта с получением продукта 4-(замещенного метил)-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон.

Все это представляет интерес для исследования химии данного соединения с перспективами поиска путей построения фармакофорных структур.

В связи с этим **целью** данной работы заключается в разработке метода синтеза и изучение поведения 4-этоксиметил-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон в реакциях с различными N-нуклеофильными реагентами.

Основное содержание работы

В ходе исследования с помощью реакции гипшуровой кислоты (**2**) и триэтилортоформиата (**3**) в присутствии избытка пропионового ангидрида нами был получен, ранее известный 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон. Данный продукт выделен нами в условиях синтеза в виде жёлтых кристаллов.



В ЯМР ¹H спектре соединения (**1**) метильным протонам этоксигруппы отвечает триплет при 1.47-1.51 м.д., метиленовые протоны этой же группы проявляются в виде квадруплета при 4.41-4.46 м.д. Протону экзоциклической двойной связи соответствует синглет при 7.34 м.д. Ароматические протоны фенильного кольца проявляются в виде триплетов в области 7.44-7.48 м.д. и 7.52-7.56 м.д., а так в форме дублета при 8.07 м.д.

Нами были исследованы реакции с участием 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон (**1**) с 4-нитрофенилгидразином (**4**), 2,4-динитрофенилгидразином (**9**).

Установлено, что взаимодействие 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон с нуклеофильными реагентами может приводить как к образованию нового пиразольного кольца, так и фенилгидразинметиленовым производным.

При проведении реакции 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон (**1**), 4-нитрофенилгидразина (**4**) в этиловом спирте, вне зависимости от термической активации или активации с помощью реактора герметичных сосудов реакционной смеси, в качестве единственного продукта превращения возникает N-(1-(2,4-динитрофенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)бензамид (**5**). Данный продукт выделен нами в условиях синтеза в виде тёмно-оранжевых кристаллов.

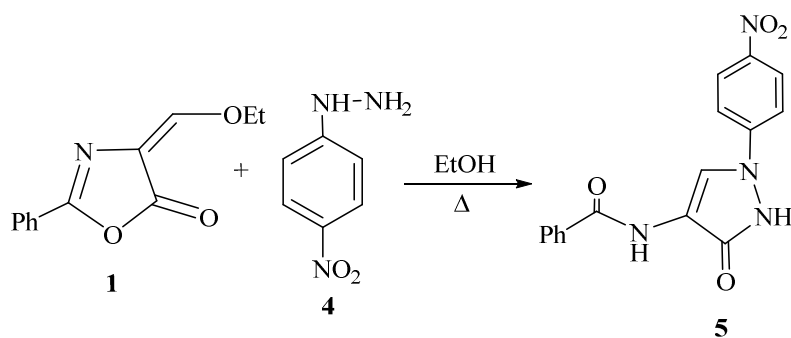


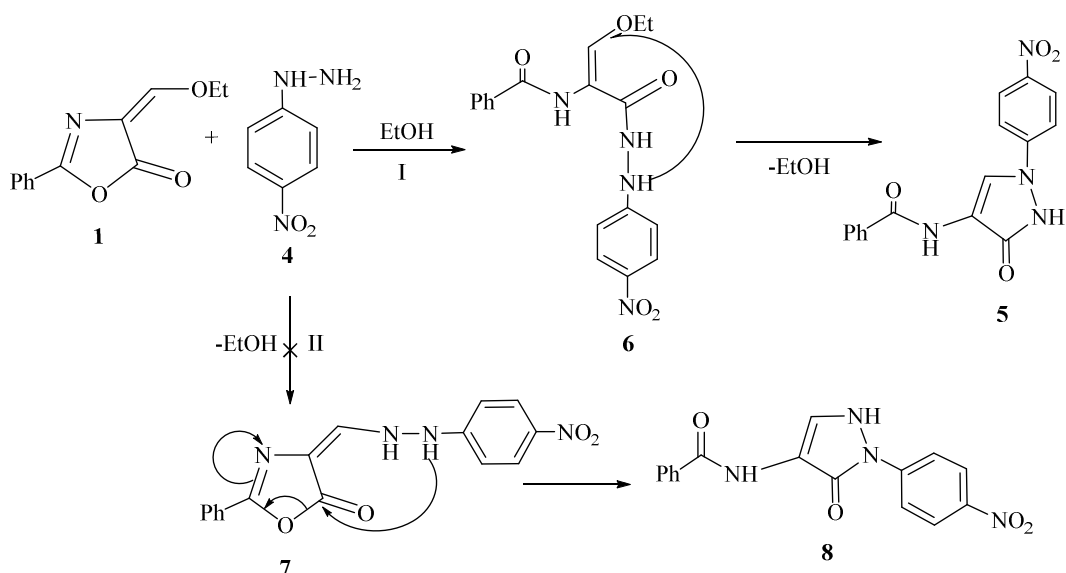
Таблица 2. Влияние условий реакции на время процесса и выходы продуктов.

Время реакции, мин.		Выход, %	
Δ	Реактор	Δ	Реактор
30	8	40	60

Предполагаются два вероятных пути протекания превращения. В первом случае по реакции Михаэля, происходит нуклеофильное присоединение амина к α,β -непредельному фрагменту соединения (1) с формированием промежуточного соединения (6), отщепление молекулы этанола от которого дает конечный продукт N-(1-(4-нитрофенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)бензамид (5).

Если отщепление этанола происходит до раскрытия оксазольного кольца, то может образоваться интермедиат 4-((2-(4-нитрофенил)гидразинил)метилен)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-он (7), который сопровождается раскрытием оксазол-5(4*H*)-онового фрагмента с образованием соответствующего N-(2-(4-нитрофенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)бензамид (8), протекающее по второму пути.

На основании данных физико-химических методов было доказано, что реакция протекает образованием соединения (5).



В ИК спектре N-(1-(4-нитрофенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)бензамида (5) присутствуют полосы поглощения амидного фрагмента в области 1630 см^{-1} , кетогруппы пиразольного кольца 1600 см^{-1} , а NH-группе отвечает полоса поглощения в области 3338 см^{-1} .

Так, в ЯМР ^1H спектре соединения (5) ароматическим протонам фенильного кольца отвечают триплеты при 7.51-7.54 м.д. и 7.58-7.61 м.д., дублет при 7.97 м.д., а протоны 4- NO_2 -фенильного фрагмента проявляются в области 8.11 м.д. и 8.35 м.д. Наличие аминогруппы амидного фрагмента подтверждает уширенный синглет при 7.97 м.д., винильному протону отвечает синглет при 10.08 м.д., а протону NH-группы пиразольного цикла соответствует уширенный синглет при 12.42 м.д.

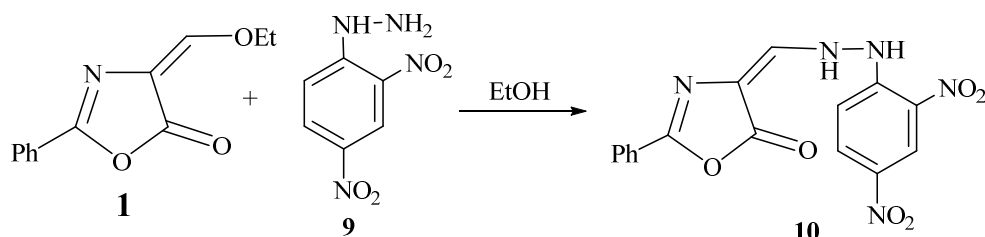
Так, в спектре NOESY соединения (5) наблюдается кросс-пик при 10,08/7.97 м.д., позволяющий полагать о пространственной сближенности ароматических протонов с протоном аминогруппы амидного фрагмента.

В продолжение исследования возможностей 4-этоксиметил-2-фенил-5(4*H*)-оксазолона (1) в превращениях с нуклеофильными реагентами нами была осуществлена реакция субстрата с 2,4-динитрофенилгидразином (9) при термической и реакторной активации реакционной смеси.

Так из-за введения дополнительного электроноакцепторного заместителя в молекулу 4-нитрофенилгидразина превращение протекает с отщеплением

этилового спирта и нуклеофильным присоединением амина по двойной связи, что приводит к образованию 4-((2-(2,4-динитрофенил)гидразинил)метилден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**10**) выделенного нами в виде кристаллов тёмно-желтого цвета. Однако, не наблюдается раскрытия оксазолонового кольца и внутри молекулярной конденсации.

Следует отметить, что в данном случае наблюдается увеличение времени протекания реакции и сокращение выходов продукта в реакторном варианте, а в термическом варианте активации реакция не протекает.



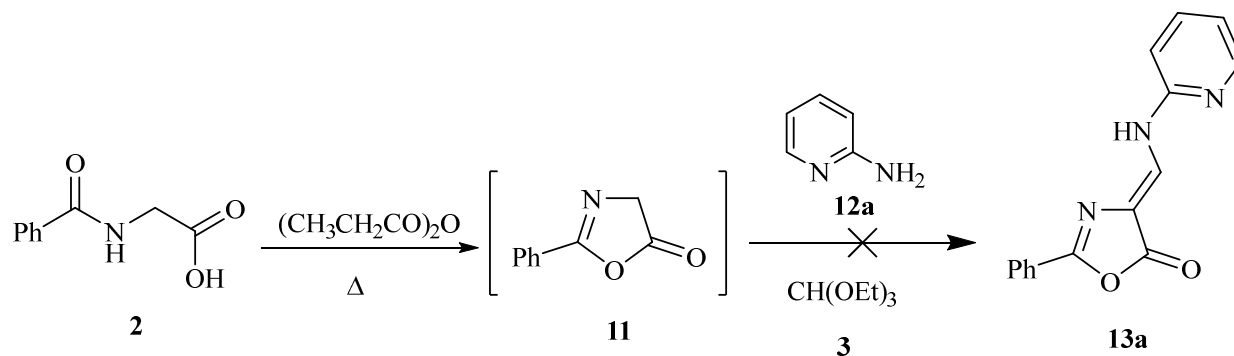
В ИК спектре 4-((2-(2,4-динитрофенил)гидразинил)метилден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**10**) присутствуют полосы поглощения лактонной группы 1746 см^{-1} , а связи C-N отвечает полоса поглощения в области 1645 см^{-1} , NH-группе соответствует полоса поглощения 3373 см^{-1} .

Ранее нами были проведены исследования возможности введения в структуру 5-арил-3*H*-фуран-2-онов ариламинометиленового фрагмента как путем трехкомпонентной *one-pot* реакции взаимодействия 3*H*-фуран-2-онов, триэтилортоформиата и ароматических аминов, так и мультикомпонентной с участием дополнительной метиленактивной компоненты-малононитрала.

С целью расширения ряда соединений, обладающих биологической активностью и содержащих фармакофорные фрагменты, нами в реакцию с ортоэфиром и аминами вводился изоструктурный аналог фуран-2(3*H*)-она - оксазол-5(4*H*)-он.

Нами предприняты попытки синтеза гетариламинометиленовых производных оксазол-5(4*H*)-она на основе *one-pot* реакции гиппуровой кислоты (**2**), 2-аминопиридина (**12a**) и триэтилортоформиата (**3**) в пропионовом ангидриде с образованием *in situ* 2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**13a**) при кипячении. Данная попытка не увенчалась успехом, поскольку происходило образование

неразделимой смеси продуктов. Поэтапное проведение превращений основывалось на получении этоксиметиленоксазол-5(4*H*)-она.



С целью выявления наиболее подходящих условий для реакции нами проведена оптимизация условий синтеза гетариламинометиленовых производных оксазол-5(4*H*)-она на модельной реакции 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон (1) с 2-аминопиридином (12а), реагенты использовались в молярном соотношении 1:1.

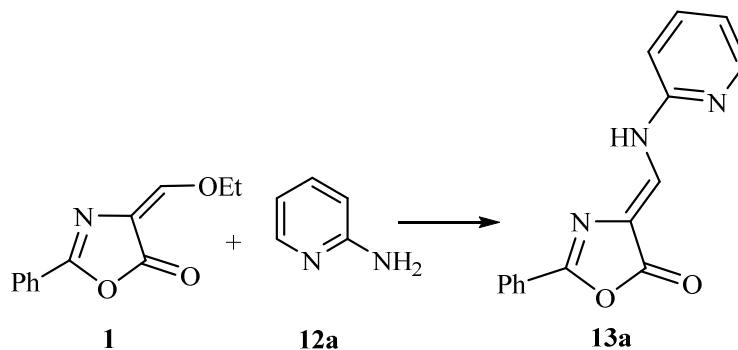


Таблица 5. Оптимизация условий реакции синтеза 4-гетариламинометилен-5(4*H*)-оксазолонов (76).

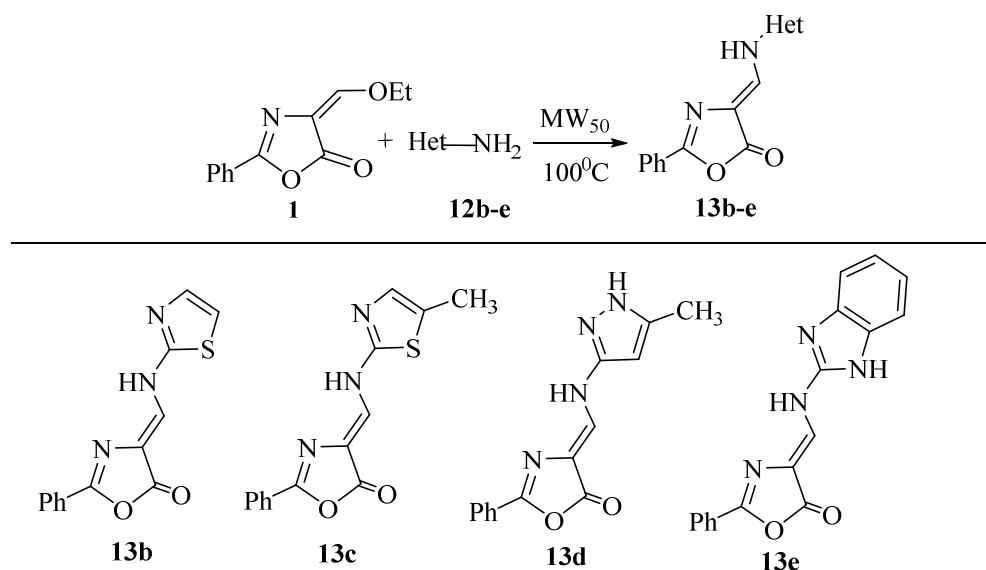
Опыт	Растворитель	Условия	Время, мин	Выход, %
1	-	реактор	24	71
2	iPrOH	Δ	60	46
3	Бензол, Тoluол	Δ	120	60
4	Ацетонитрил	реактор	40	52

При проведении взаимодействия в условиях кипячения с обратным холодильником при использовании неполярных растворителей таких, как бензол и толуол время реакции составляет больше всего, использование полярных растворителей (этанола, изопропилового спирта, ацетонитрила) позволило увеличить скорость превращения табл.5. Дальнейшие попытки повысить выход

целевого продукта и сократить время превращения достигались с применением реактора герметичных сосудов как в присутствии растворителя, так и в его отсутствии. Наилучшие результаты были достигнуты в условиях отсутствия растворителя, где время превращения достигало 24 минуты.

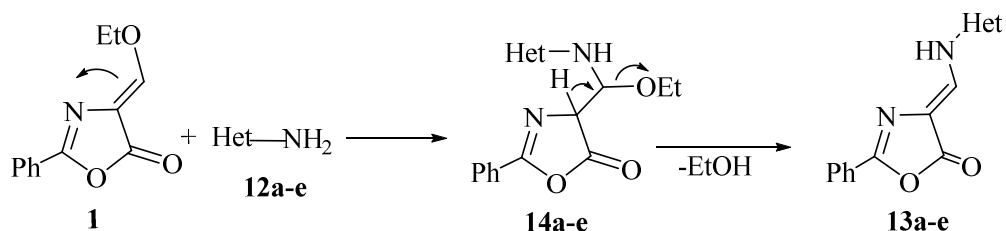
В ЯМР ^1H спектре соединения (**13a**) ароматическим протонам фенильного кольца отвечают мультиплет при 7.54-7.59 м.д. и 7.58-7.61 м.д., дублет при 7.98 м.д., протонам пиридинового кольца соответствуют триплет при 7.11-7.14 м.д., дуплеты в области 7.33 м.д. и 8.38 м.д., а также триплет при 7.79-7.82 м.д. Присутствие протона аминогруппы подтверждает уширенный синглет при 10.05 м.д., а экзоциклическому ванильному протону отвечает синглет при 8.55 м.д.

Улучшенные условия, объем и универсальность данного метода позволили нам исследовать превращения использованием с различных гетероциклических аминов, таких как 2-аминотиазола (**13b**), 2-амино-5-метилтиазола (**13c**), 3-амино-5-метилпиразола (**13d**), 2-аминобензимидазола (**13e**).

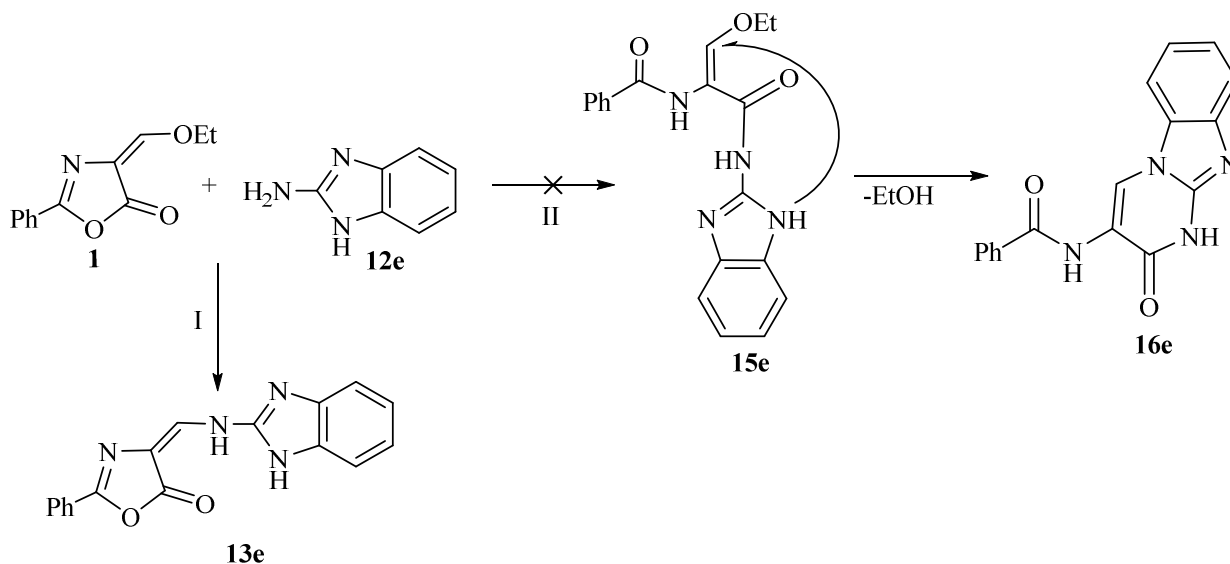


Предположенный ранее путь, в реакциях с нитрофенилгидразинами, протекания превращения по реакции Михаэля в данных синтезах подтвердился. На основании полученных результатов было установлено, превращение протекает по механизму нуклеофильного присоединения, при взаимодействии происходит атака амино-группы по экзоциклической $\text{C}=\text{C}$ связи исходного субстрата этоксиметиленоксазолон (**1**), протекающее с отщеплением хорошо

уходящей этокси группы в виде молекулы этилового спирта, что приводит к конечным 4-гетариламинометиленовым производным оксазол-5(4*H*)-она (**13a-e**). В данном методе не наблюдается раскрытия оксазолонового кольца и внутримолекулярной конденсации, как и в случае с 2,4-нитрофенилгидразином. Следовательно, мы можем сделать вывод, что данный метод протекания реакции не является типичным поведением этого пятичленного гетероцикла в присутствии нуклеофилов.



Перспективно использование 2-аминобензимидазола (**75e**) в качестве гетероциклического амина в данном взаимодействии, поскольку можно было ожидать как продукта аминного обмена (путь I), либо продукт раскрытия цикла и рециклизации (путь II). Несмотря на наличие нуклеофильных центров в бензимидазольном кольце, образование продукта внутримолекулярной конденсации (**16e**) не наблюдается.



Так, в ЯМР ¹H спектре соединения (**13e**) сигналы ароматических протонов бензимидазола накладываются и проявляются синглетами при 7.12 м.д и 7.39 м.д, а протону NH-группы имидазольного кольца соответствует уширенный синглет при 9.42 м.д. Протонам фенильного кольца отвечают два дуплета при

7.54 м.д. и 7.95 м.д. Доказательством того, что реакция протекает без участия имидазольного цикла является присутствие двух экзоциклических протонов СН-группы и NH-группы при 8.13 м.д. и 9.42 м.д. соответственно.

Свидетельством в пользу полученной структуры так же служит наличие в ИК-спектре полосы поглощения лактонного карбонила при 1768 см^{-1} и в ЯМР ^{13}C спектре, записанного в $\text{DMSO-}d_6$ при 168.08 м.д., что говорит о сохранении оксазолон-5(4*H*)-онового фрагмента.

Таким образом, установлено, что взаимодействие 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонна с N-нуклеофильными реагентами может протекать по двум возможным путям, в зависимости строения используемого амина и от количества электроноакцепторных заместителей в структуре. Так только в случае 4-нитрофенилгидразина наблюдается раскрытие оксазол-5(4*H*)-онового фрагмента с последующей внутримолекулярной конденсацией с формированием пиразольного кольца, а в случае 2,4-динитрофенилгидразина и гетероциклических аминов реакция останавливается на нуклеофильном присоединении аминогруппы по α,β -непредельному фрагменту оксазолонна.

ВЫВОДЫ

1. В ходе исследования нами разработаны условия синтеза 4-этоксиметилен-5(4*H*)-оксазолон реакцией гиппуровой кислоты, триэтилортоформиата и пропионового ангидрида.
2. Показано, что при взаимодействии 4-этоксиметилен-5(4*H*)-оксазолон с 4-нитрофенилгидразином вне зависимости от типа активации реакционной смеси происходит образование N-(1-(2,4-динитрофенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)бензамида.
3. Отличительной особенностью реакции с 2,4-динитрофенилгидразином и другими гетероциклическими аминами является образование продукта нуклеофильного присоединения аминогруппы по двойной связи 4-этоксиметилен-5(4*H*)-оксазолон.
4. Использование реактора герметичных сосудов позволяет сокращать время протекания превращений, добиваться повышения селективности и выходов целевых продуктов по сравнению с обычным типом активации реакционной смеси, таким как при кипячении в этиловом спирте. Установлено, что на скорость протекания реакции оказывает влияние не только тип активации, но и природа используемого растворителя.
5. Использование в качестве амино-компоненты бинуклеофила - 2-аминобензимидазола в данных условиях протекает с сохранением оксазол-5(4*H*)-онового кольца.
6. Строение полученных соединений охарактеризовано на основании данных элементного состава, ИК- и ЯМР-спектроскопии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ДАННОЙ РАБОТЕ

1. Мирошникова А.В., Тихомолова А.С., Василькова Н.О., Егорова А.Ю. 4-Этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон в реакциях с различными гетероциклическими аминами / А.В. Мирошникова и др. // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. – 2023. – Т. 23. – вып. 1. – С. 11–17.
2. Мирошникова А.В., Тихомолова А.С., Майорова О.А., Егорова А.Ю. Синтез 4-гетариламинометилен-5(4*H*)-оксазолонов / А.В. Мирошникова и др. // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: сборник тезисов VI Всероссийской молодежной конференции – 2022. – С. 60–61.
3. Мирошникова А.В., Преснова Е.С., Тихомолова А.С., Егорова А.Ю. Синтез 4-гетариламинометилен-5-(4*H*)-оксазолонов / А.В. Мирошникова и др. // XI Международная on-line постерная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Наука без границ» – Тобольск. – 2022.
4. Мирошникова А.В., Тихомолова А.С., Майорова О.А. Синтез 3-гетаминометилен-3*H*-фуран-2-онов / А.В. Мирошникова, А.С. Тихомолова, О.А. Майорова // XXIX Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» – Москва. – 2022.