

На правах рукописи

Линькова Елена Ивановна

**«ПИРРОЛООКСАЗОЛ(ТИО)ОНЫ,
ПИРРОЛОТИАЗОЛ(ТИО)ОНЫ И ИХ БЕНЗОАНАЛОГИ. СИНТЕЗ,
РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ»**

1.4.3 - органическая химия

Автореферат
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Саратов 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор
Егорова Алевтина Юрьевна

Официальные оппоненты:

Великородов Анатолий Валериевич
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», заведующий кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии

Латыпова Эльвира Разифовна
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», доцент кафедры органической и биоорганической химии

Ведущая организация

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж

Защита состоится 9 февраля 2023 года в 16:00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.392.03, созданного на базе ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского», по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I, Институт химии.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке библиотеке имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» (410012, г. Саратов, ул. Университетская, д. 42) и на сайте <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/24-2-392-03/kandidatskaya-dissertaciya-linkovoy-eleny-ivanovny>

Автореферат разослан « » 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Русанова Т.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последние годы все больше внимания уделяется синтезу конденсированных азот- и кислородсодержащих гетероциклов, которые либо являются фармакофорными фрагментами известных лекарственных препаратов, либо входят в состав природных биологически активных органических соединений. Поиск универсальных подходов к дизайну гетероциклических систем долгие годы остается одним из самых важных направлений тонкого органического синтеза, открывает путь к созданию широкого спектра фармацевтических препаратов, строительных блоков для построения молекулярных систем, материалов прикладного назначения.

Важнейшим фактором, стимулирующим развитие химии и использование в качестве синтонов 3Н-фуран-2-онов, является высокий химический потенциал, позволяющий получать на их основе новые ряды гетероциклических соединений, в том числе и практически значимых.

Внимание к 3Н-фуран-2-онам и их предшественникам 4-оксобутановым кислотам с позиции теоретической и экспериментальной органической химии определяется доступностью и структурными особенностями: – наличием нескольких электрофильных центров, что делает их ценными субстратами в синтезе разнообразных конденсированных гетероциклических систем и позволяет направленно переходить к соединениям заданного строения.

Практическую важность представляют различные гетероциклические ансамбли, состоящие из нескольких гетероциклов, что позволяет дополнить практически полезные свойства друг друга. Соединения, сочетающие жесткий аннелированный каркас и специфические свойства входящих в эти системы гетероциклов, являются перспективными объектами исследований, делает актуальным развитие препаративно удобных подходов к построению би- и трициклических систем на основе 3Н-фуран-2-онов и 4-оксоалкановых кислот.

До настоящего времени открытым оставался вопрос изучения химического поведения 3Н-фуран-2-онов и 4-оксокислот в реакциях с 1,2-; 1,3-бинуклеофильными реагентами, особенно дискуссионным являлись вопросы связанные с механизмом реакций, не изученными оставались вопросы, связанные с конформационными особенностями продуктов реакций. В связи с этим разработка препаративных методов синтеза би- и трициклических аналогов пирролидинонов, в которых пирролидиноновый фрагмент сконденсирован с оксазолидиновым или тиазолидиновым циклом, на основе 3Н-фуран-2-онов и 4-оксокислот, является **актуальной задачей**.

Настоящая работа является продолжением исследований в данной области, создает перспективу выявления новых аспектов химии этого класса соединений, синтеза новых полигетероциклических систем, выявления их конформационных и спектральных особенностей. Работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биорганической химии «Саратовского национального исследовательского государственного университет имени Н.Г. Чернышевского» по теме «Пирролооксазол(тио)оны, пирролотиазол(тио)оны и их бензоаналоги. Синтез, реакции с электрофильными агентами» и гранта Российского фонда фундаментальных исследований (№ 19-33-90157 «Молекулярный дизайн и функциональная модификация пергидро пирролооксаалкановых и тиаалкановых скаффолдов потенциально обладающих полезными свойствами»).

Цель работы: заключалась в разработке универсальной методологии построения широкого ряда би- и трициклических аналогов пирролидин-2-онов, в которых пирролидиноновый фрагмент сконденсирован с оксазолидиновым или тиазолидиновым циклом на основе взаимодействия 3Н-фуран-2-онов и 4-оксокислот с 1,2-; 1,3-бинуклеофильными реагентами алифатического и ароматического рядов; решении вопросов образования продуктов реакции на основании комплексного исследования строения методами ИК-, ЯМР спектроскопии и квантово-химических расчетов;

определения сольватохромных свойств и возможности практического использования впервые синтезированных соединений.

Научная новизна: в результате систематических исследований реакций 5-R-3H-фуран-2-онов и 4-оксоалкановых кислот с бинуклеофильными реагентами различной природы разработаны методы синтеза би- и трициклических структур, имеющих в составе пирролидиноый фрагмент, сконденсированный с оксазолидиновым / тиазолидиновым циклом.

Итогом проведенных исследований является создание эффективных подходов к построению разнообразных «библиотек» гетероциклических систем, содержащих несколько привилегированных скаффолдов, на основе 4-оксоалкановых кислот и их внутренних сложных эфиров с бинуклеофильными реагентами. Определены основные закономерности и границы применимости разработанных подходов. Детально рассмотрены предполагаемые механизмы протекания проведенных реакций. Выделены интермедиаты, структура которых подробно обсуждена. Установлено, что варьируя условия реакции (температура, время реакции, используемый растворитель) можно селективно выделять все возможные, ранее предполагаемые структуры. Выявлены закономерности протекания взаимодействия исследуемых соединений с 1,2-бинуклеофильными реагентами алифатического и ароматического рядов.

Впервые получены фундаментальные данные о реакционной способности тетрагидропирролооксазолонов, тетрагидропирролооксазинов, дигидробензопирролооксазолонов, дигидробензопирролооксазинов с селективным тионирующим реагентом Лавессона в условиях одnoreакторного синтеза, позволяющего ввести в структуру изучаемых соединений тионный фрагмент. 7a-R-тетрагидропирроло [2,1-*b*] оксазол-5(6H)-тионы, 8a-R-тетрагидро-2H-пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-6(7H)-тионы, 3a-R-3,3a-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол-1(2H)-тионы, 3a-(R)-3,3a-дигидро-5H-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2H)-тионы являются перспективными строительными блоками для дальнейших трансформаций. Установлено, что в предложенных условиях реакция протекает селективно и приводит к ранее неописанным тиоаналогам изучаемых соединений. Обсуждены молекулярный механизм реакции, реакционная способность в этой реакции изучаемых соединений, и природа переходных состояний.

На основе различных 4-оксоалкановых кислот и их внутренних сложных эфиров - 5-R-3H-фуран-2-онов расширена библиотека гетероциклических соединений, включающая как би-, так и трициклические конденсированные системы с различными типами сочленения циклов, с разнообразными комбинациями гетероатомов и размерами циклов в зависимости от вводимых в реакцию бинуклеофилов (N,O; N,S), интерес к которым в последнее время существенно возрос из-за обнаруженной выраженной биологической активности подобных гетероциклов.

Установлено, что азосочетание в ряду 3a-R-3,3a-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол-1-/-тиазол-1(2H)-онов, 3a-(R)-3,3a-дигидро-5H-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2H)-нов, и их тиоаналогов протекает с сохранением трициклической структуры, направление реакции определяется электронодонорным влиянием гетероатома (тио)оксазолидинового фрагмента.

Определено влияние растворителя, кислотности среды и заместителей в ароматическом фрагменте на электронные спектры поглощения впервые синтезированных соединений.

Установлено, что диазенилдигидробензопирролотиазол/оксазолы и их тиоаналоги обладают сольватохромизмом, выявлены влияние положения заместителей в ароматическом фрагменте и кислотности среды на электронные спектры поглощения.

Практическая значимость: Предложены одностадийные эффективные способы получения 7a-R-тетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6H)-онов, 8a-R-тетрагидро-2H-пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-6(7H)-онов, 7a-R-тетрагидропирроло[2,1-*b*]тиазол-5(6H)-онов, 3a-R-3,3a-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол-1(2H)-онов, 3a-R-3,3a-дигидробензо[*d*]

пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(2H)-онов, 3а-(R)-3,3а-дигидро-5H-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2H)-нов.

Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие хорошей ростостимулирующей активностью в ряду 3а-(R)-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(2H)-онов.

На защиту выносятся :

- Усовершенствованные и эффективные методы синтеза 7а-R-тетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6H)-онов, 8а-R-тетрагидро-2H-пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-6(7H)-онов, 7а-R-тетрагидропирроло[2,1-*b*]тиазол-5(6H)-онов, 3а-R-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол-1(2H)-онов, 3а-R-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(2H)-онов, 3а-(R)-3,3а-дигидро-5H-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2H)-нов;
- сравнительное изучение реакционной способности 5-R-3H-фуран-2-онов и 4-оксоалкановых кислот в реакциях с 1,2-, 1,3-бинуклеофильными реагентами алифатического ряда и 1,2-, 1,3-бинуклеофильными реагентами ароматического ряда;
- определение профиля реакции тионирования 7а-R-тетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6H)-онов, 8а-R-тетрагидро-2H-пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-6(7H)-онов, 3а-R-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол-1(2H)-онов, 3а-(R)-3,3а-дигидро-5H-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2H)-нов с применением селективного тионирующего реактива Лавессона. Обсужден механизм реакции, реакционная способность в этой реакции изучаемых соединений, и природа переходных состояний.
- изучение химического поведения впервые синтезированных 3а-(R)-3,3а-дигидро-5H-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2H)-нов и 3а-R-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол/тиазол-1(2H)-онов в реакции азосочетания;
- объяснение возможных схем реакций, выделения интермедиатов и установление строения образующихся соединений с использованием современных физико-химических методов исследования, встречных синтезов, квантово-химических расчетов;
- Определение влияния растворителя, кислотности среды и заместителей в ароматическом фрагменте на электронные спектры поглощения впервые синтезированных 7-(арилдiazенил)-3а-арил-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]окса(тиа)зол-1(2H)-онов и 8-арилазо-3а-арил-3,3а-дигидро-5H-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2H)-онов.
- изучение возможностей практического использования полученных соединений.

Достоверность и надежность полученных результатов определяется использованием современных методов органического синтеза и совокупности данных современных спектральных методов ЯМР (^1H , ^{13}C), в числе двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, TOCSY, HMBC, HSQC), ИК-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад автора. Все результаты диссертационной работы получены автором лично. Вклад состоит в анализе литературных данных по теме исследования, постановки задач, планировании, разработки и проведении экспериментальных работ.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на Международных и Всероссийских конференциях: Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2017, 2018, 2020), V Конференции по химии гетероциклов «Новые направления в химии гетероциклических соединений» XXI Школа-конференция по органической химии, посвященная 120-летию со дня рождения академика АН СССР И.Я. Постовского (Владикавказ, 2018), II Всероссийской школе-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ БШКХ «Байкальская школа-конференции по химии» (Иркутск, 2018), The 1st International Electronic Conference on Crystals (Первой Международной электронной конференции по кристаллам) (IECC, 2018), II Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 110-летию

Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского, 90-летию Института Химии (химический факультет), 150-летию Периодического закона и Периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева «Химия биологически активных веществ» (Саратов, 2019), XI Всероссийской научной конференции с международным участием и школой молодых ученых «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2019), XXVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019», секция «Химия» (Москва, 2019), Всероссийских молодежных конференциях «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2020, 2021 г.), IV Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2020), XXVII международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2020», Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» Уральский федеральный университет, (Екатеринбург, 2020), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов2021» секция «Химия» (Москва, 2021), Весенней школе-конференции «МедХимРар-21», секции «Компьютерная химия и системы доставки» (Химки, Московская область, 2021).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, из них: 10 статей в журналах, входящих в перечень ВАК, в том числе в журнале, входящий в Q1, 4 статьи в сборниках научных трудов, 11 тезисов докладов.

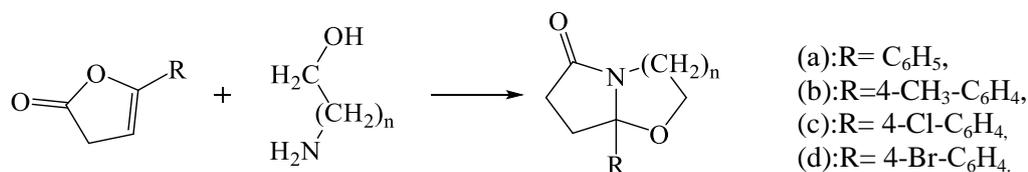
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста, включая введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 113 наименований, 15 таблиц, 37 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 РЕАКЦИИ 3*H*-ФУРАН-2-ОНОВ, 4-ОКСОАЛКАНОВЫХ КИСЛОТ С 1,2-; 1,3-БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ

1.1 Взаимодействие 3*H*-фуран-2-онов с 2-аминоэтанолом и 3-аминопропанолом

Разработаны стратегии сборки полициклических структур, в основу которых положены реакции гетероциклизации замещенных 3*H*-фуран-2-онов и их предшественников (4-оксоалкановых кислот) с полинуклеофильными реагентами (N,S- и N,O- бинуклеофилами)—обладающими большим синтетическим потенциалом. Ранее на кафедре проведены взаимодействия 3*H*-фуран-2-онов с этаноламином и 3-амино-1-пропанолом с образованием 7*a*-толилтетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5-она. Нами расширен ряд соединений этого типа и разработаны наиболее оптимальные условия их получения.

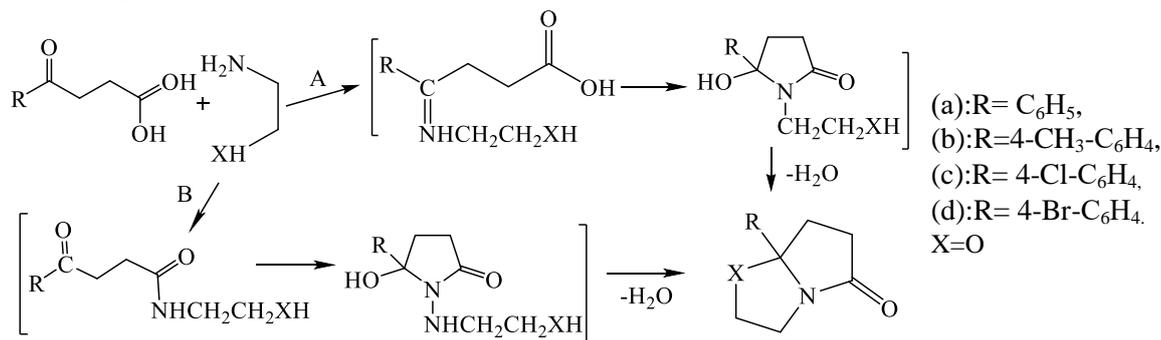


n=1-2

2(a-d), n=1; 3(a-d), n=2.

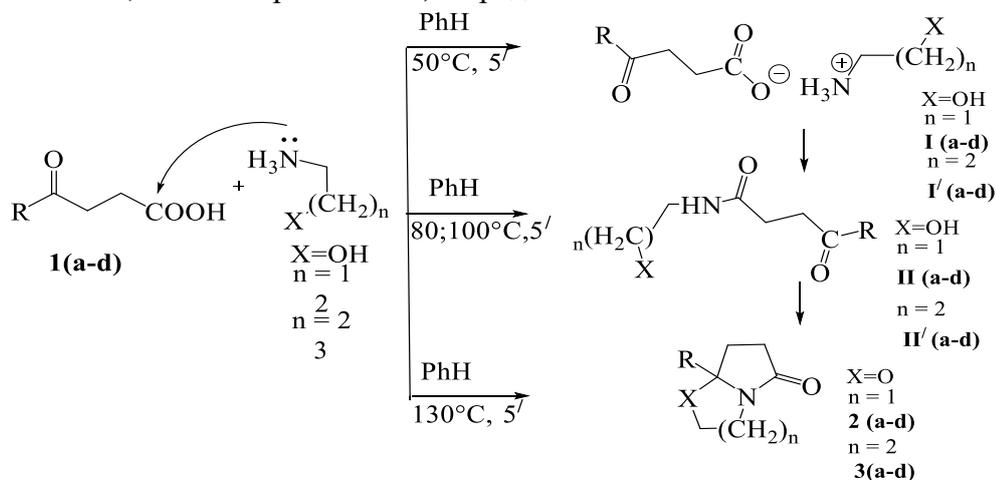
3*H*-фуран-2-оны способны легко взаимодействовать с бинуклеофилами алифатического ряда. Проведено сравнение двух способов проведения этого взаимодействия – классический способ (нагревание в колбе при атмосферном давлении) и в реакторе в герметичном сосуде при повышенном давлении. Проведение реакции в реакторе позволило увеличить выход продуктов на 5-7%, а также значительно повысить эффективность взаимодействия, что выражается в существенном уменьшении времени реакции (до 60 раз). В результате взаимодействия исходных 3*H*-фуран-2-онов с N,O-бинуклеофилами возможно образование промежуточных, продуктов негетероциклического строения. Однако данные ИК и ЯМР ¹H, ¹³C, HSQC спектроскопии соединений **2(a-d)** и **3(a-d)**, говорят о том, что в подобранных нами условиях в реакторе аналогично

классическим условиям, образуются продукты гетероциклического строения. При рассмотрении схемы процесса с использованием 4-оксокислот можно предположить осуществления реакции по двум равновероятным направлениям.



Первоначальная атака аминогруппы нуклеофилов на атом углерода карбонильной группы приводит к образованию имина, далее возможно внутримолекулярное ацилирование с последующей двойной гетероциклизацией (путь А). Альтернативный механизм (путь В) предполагает образование амида и далее осуществление реакции двойной циклизации. Причем путь А ранее считался приоритетным, т. к. величина заряда на атоме углерода карбонильной группы больше, чем на карбоксильной.

В продолжении исследований для оптимизации синтеза и установления механизма образования бициклических гетероциклов оксазолонового, оксазинонового рядов были проведены серии синтезов в реакторе закрытого типа. Синтез данных соединений осуществляли на основе взаимодействия 4-арил-4-оксокислот и с N,O- бинуклеофилами (2-аминоэтан-1-ол, 3-аминопропан-1-ол) в среде бензола.



Установлено, что реакция начинается с кислотно-основного взаимодействия с образованием соответствующих солей **Ia-d**, **I'a-d** и продолжается далее с образованием соответствующих амидов **IIa-d**, **II'a-d**, которые претерпевают ступенчатую гетероциклизацию и приводит к соединениям ряда пирролооксазолонов **2,3(a-d)**. Установлено, что в мягких условиях при температурах ниже или близких к температуре кипения растворителя (бензола) практически не происходит изменения давления и экзотермические эффекты реакций умеренные. Проведение синтеза при более высокой температуре, чем температура кипения растворителя, приводит к значительному экзотермическому эффекту и увеличению давления в системе, что повышает эффективность синтеза. Варьируя условия реакции, нами выделены промежуточные продукты взаимодействия – лабильные соли, амиды которые ранее не были описаны в литературе. Соли **Ia-d**, **I'a-d** синтезировали с выходом до 85% в мягких условиях, при 50°C в течение 5 мин. При таких условиях происходит только перенос протонов от 4-оксобутановых кислот к аминогруппе бинуклеофила с образованием соответствующих солей. В спектрах ЯМР ¹H обнаружены триплеты двух метиленовых групп анионов 4-

оксобутановых кислот, а также мультиплеты метиленовых звеньев в катионах. В спектрах ^{13}C присутствуют два характерных сигнала углерода карбонильных групп вблизи 198 м.д., а также COO^- при 185 м.д. Соли **Ia-d**, **I'a-d** неустойчивы при хранении и самопроизвольно превращаются в соответствующие амиды **IIa-d**, **II'a-d**. С целью доказательства прохождения реакции через амид и выделения интермедиата процесса были изменены условия проведения реакции. Амиды кислот **IIa-d**, **II'a-d** с хорошими выходами получены в абсолютном бензоле, на основе 4-оксобутановых кислот **Ia-d** и бинуклеофилов, при более высоких, чем для синтеза солей, температурах в диапазоне 80-100 °С.

Спектры ИК интермедиатов **IIa-d**, **II'a-d** указывают на присутствие двух различных карбонильных групп при 1690 и 1635 cm^{-1} . Так же подтверждением структуры амида **II'a** является наличие уширенного синглета в спектре ЯМР ^1H от алкильной гидроксильной группы. В спектрах ЯМР ^{13}C отсутствуют сигналы четвертичного атома углерода в области 80-90 м.д. Установлено с помощью двумерной корреляционной спектроскопии HSQC ^1H - ^{13}C ЯМР детальное отнесение сигналов всех протонов в молекуле.

Использование реактора закрытого типа Monowave 50 позволяет контролировать ход каждой реакции. В мягких условиях при синтезе солей **I**, **I' (a-d)** кривая температуры плавно поднимается примерно до 60 °С, что свидетельствует о слабой экзотермичности процесса и отсутствия летучих продуктов реакции. Синтез амидов **II, II' (a-d)** сопровождается более значительными изменениями энтальпии. Температурная кривая плавно поднимается до 50°С, что соответствует процессу растворения с последующим более резким увеличением, что свидетельствует об экзотермической реакции образования амида. В отличие от солей **I**, **I' (a-d)**, амиды **II**, **II' (a-d)** осаждаются только после охлаждения виалы до комнатной температуры (график b).

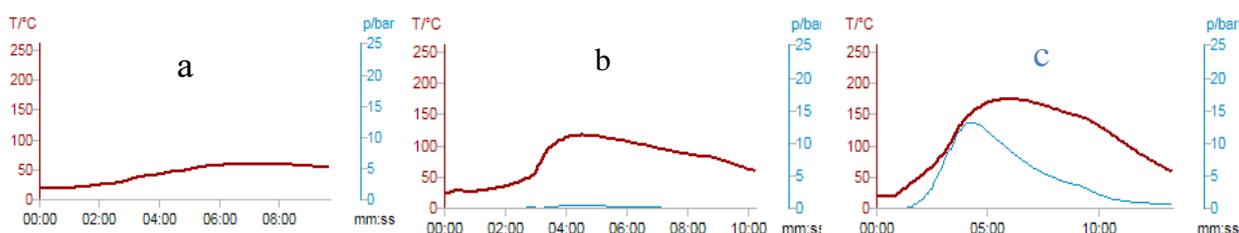


Рисунок 1 - Температура (красная) и давление (синяя) внутри виалы во время реакций

Использование при синтезе температуры выше температуры кипения бензола (130 °С) позволяет ускорить взаимодействие за счет образования газообразного растворителя, на что указывает значительное повышение давления до примерно 12 бар. Таким образом, показано, что реакции 3*H*-фуран-2-онов и 4-оксоалкановых кислот с *O,N*- бинуклеофилами, проводимые как в классических условиях, так и в условиях реактора в герметичном сосуде, приводят к продуктам с одинаковыми физико-химическими характеристиками, а данные ИК и ЯМР спектроскопии свидетельствуют, что возможно как образование продуктов бициклического строения, так и промежуточных амидов. Показано также, что использование реактора с герметичными сосудами позволяет значительно повысить эффективность взаимодействия, что выражается в существенном уменьшении времени реакции.

1.2 Пергидропирролооксазолонь. Структура и межмолекулярные взаимодействия в кристаллах

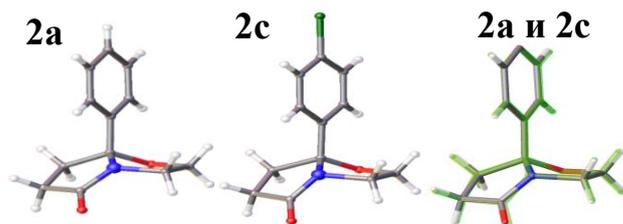


Рисунок 2 - Строение тетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-онов **2a** и **2c** по данным РСА

Окончательное доказательство строения бициклических пирролооксазолонь сделано на основе данных РСА. Молекулы 7*a*-арилтетрагидропирроло [2,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-онов **2a** и **2c** состоят из двух конденсированных колец, пирролидинонового и оксазольного. Введение атома хлора в фенильный заместитель бокового радикала незначительно изменяет геометрию

гетероцикла **2c**. Пирролидиновый фрагмент практически плоский. Оксазольные кольца в молекулах **2a** и **2c** искажены сильнее и принимают форму конверта. Ароматический заместитель располагается ортогонально к усреднённой плоскости всей бициклической системы.

В кристалле наблюдаются близкие контакты атомов водорода с π -системой фенильных колец.

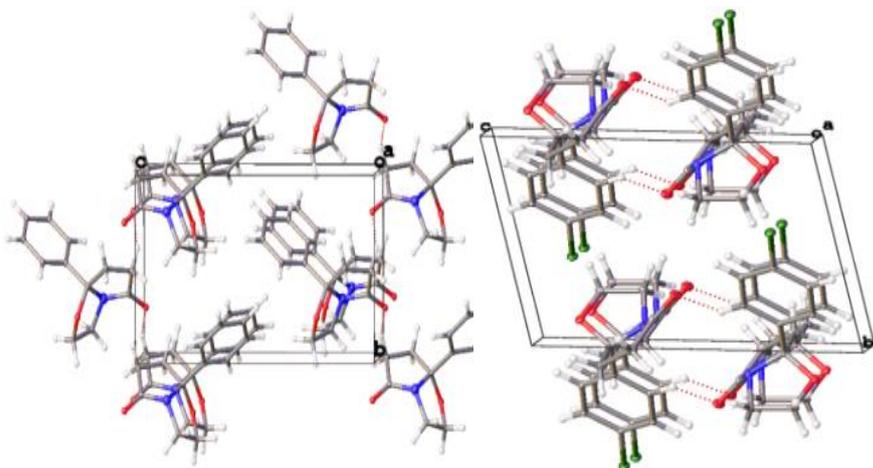


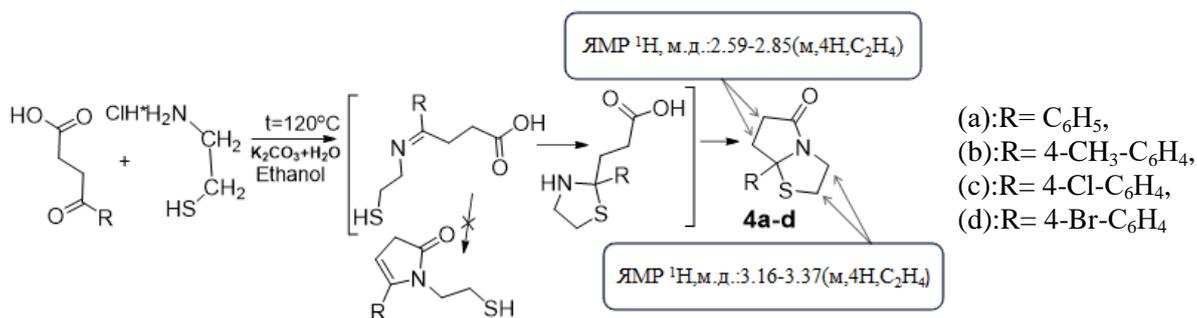
Рисунок 3 - Упаковка тетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-онов **2a** и **2c** в кристаллах, показанные в одном ракурсе, вдоль оси $0a$, по данным РСА. Эллипсоиды тепловых колебаний представлены с вероятностью 20%. Пунктиром обозначены близкие контакты $H \cdots O$

Молекулы **2c** в кристалле объединены посредством слабых водородных связей в димеры. В отличие от фенилзамещённого **2a**, в кристалле **2c** можно говорить о слабых (исходя из их геометрических параметров) взаимодействиях 4-хлорфенильных колец по типу плоскопараллельного $\pi \cdots \pi$ стэкинга.

1.3. Пергидропирролотиазолонны на основе 1,2-*N,S*-бинуклеофилов.

В последнее десятилетие интерес к соединениям, включающим тиазольный фрагмент, значительно вырос благодаря широкому спектру проявляемой ими биологической активности, включающей антимикробную, противогрибковую, антиоксидантную и противовирусную. С целью формирования гетероциклической системы, имеющей сочлененными пиридиновый фрагмент с тиазольным циклом нами разработаны условия синтеза 7-арилтетрагидропирроло[2,1-*b*]тиазол-5(6*H*)-онов **4a-d** на основе взаимодействия оксокислот **1a-d** с гидрохлоридом аминокантиола.

Реакция проводилась в водно-этанольном растворе в присутствии поташа при атмосферном давлении, либо нагреванием в реакторе Monowave 50.

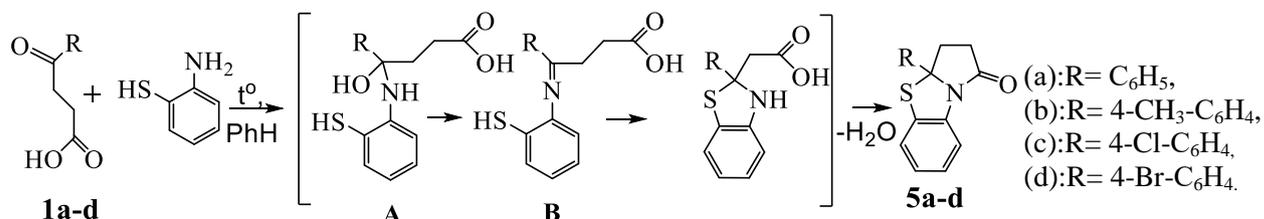


Использование гидрохлорида аминокантиола предполагает первоначальное разрушение этой соли для высвобождения 1,2-бинуклеофила. В разработанных условиях взаимодействие 4-арил-4-оксобутановой кислоты с бинуклеофилом проходит за счет последовательной атаки атома азота на атом карбонильной группы, далее происходит атака серы на иминный атом углерода. Внутримолекулярное ацилирование приводит к бициклической структуре. Возможное образование *N*-замещенного *N*-пирролона не наблюдается. Отсутствие в ЯМР 1H спектре сигнала винильного протона и протона тиольной группы, позволяет исключить образование этой структуры.

1.4. Реакции с 1,2-бинуклеофилами ароматического ряда.

Синтез бензопирролотиа(окса)золонов

Интерес к химии бензопирролотиа(окса)золонов обусловлен возможностью производить целенаправленный синтез биологически активных соединений на их основе, вводить фармакофорные группы, в связи с наличием в структуре этих соединений нескольких реакционных центров. Для построения трициклов бензопирролотиазолонового ряда был взят *o*-аминотиофенол – бифункциональный нуклеофил, который может участвовать в реакциях гетероциклизации, формируя новые гетероциклические фрагменты. Реакцию осуществляли при эквимольном соотношении реагентов. Выход продуктов **5a-d** 47-88 %. В качестве катализатора были опробованы катионообменная смола КУ-2-8 и ПТСК. Традиционно были использованы способы нагревания при атмосферном давлении и в реакторе закрытого типа. Использование реактора также показало хорошие результаты и эффективность. Принимая во внимание пониженную основность аминогруппы ароматического фрагмента, путь реакции реализуется через нуклеофильную атаку атома азота ароматического бинуклеофила на более электронодефицитный атом углерода карбонильной группы оксокислоты **1a-d** с образованием имина **B**. Стабилизация иминного интермедиата возможна через атаку второго нуклеофильного центра на атом углерода C(4) с последующим внутримолекулярным ацилированием и образованием трициклической системы **5a-d**.



Физикохимические характеристики соответствуют предложенным структурам. Окончательное доказательство строения соединений **5a-d** трициклического ряда было получено с использованием данных рентгеноструктурного анализа. Таким образом, с помощью РСА было показано, что полученное конденсацией 4-оксо-4-(*n*-толил)бутановой кислоты с 2-аминотиофенолом соединение **5b** находится в кристалле в виде двух кристаллографически независимых молекул.

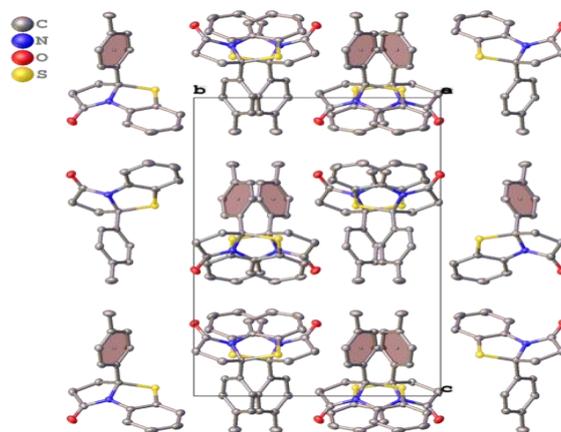
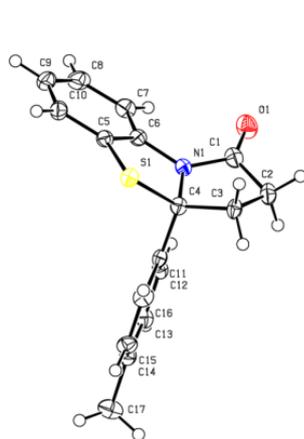
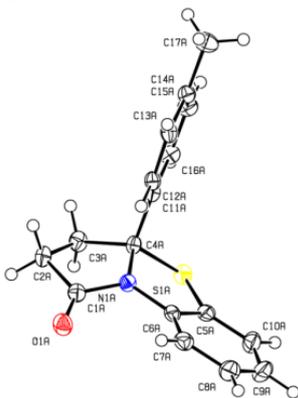


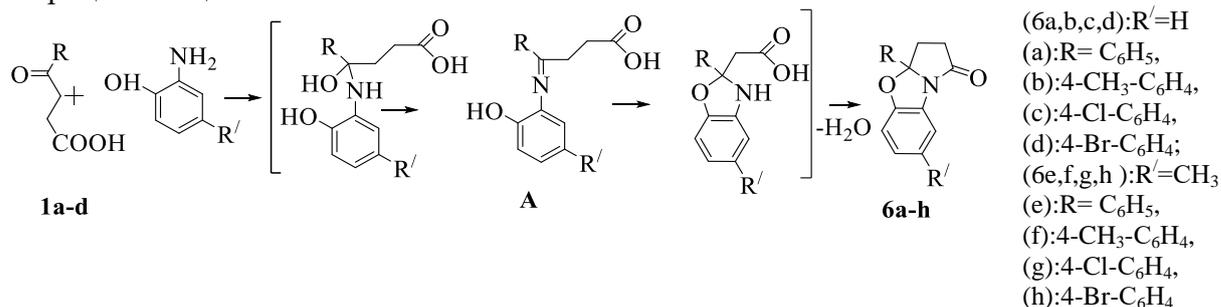
Рисунок 4 - Содержимое асимметрической части элементарной ячейки соединения **5b** и нумерация атомов. Эллипсоиды тепловых колебаний представлены с вероятностью 50%.

Структурно одна из форм практически полностью совпадает с инвертированной второй, и отличается положением метильной группы *n*-толильного заместителя, обусловленного вращением вокруг простой С–С связи. В кристалле отсутствуют такие нековалентные

Рисунок 5 - Упаковка молекул **5b** в кристалле. Вид вдоль оси *a*. Выделены *n*-толильные кольца одной из двух кристаллографически независимых форм. Атомы водорода опущены.

взаимодействия, как водородные связи, присутствует слабовыраженная стабилизация молекул нековалентными взаимодействиями атомов кислорода с атомами водорода метильных групп, а также атомов водорода и углерода бензотиазольного фрагмента.

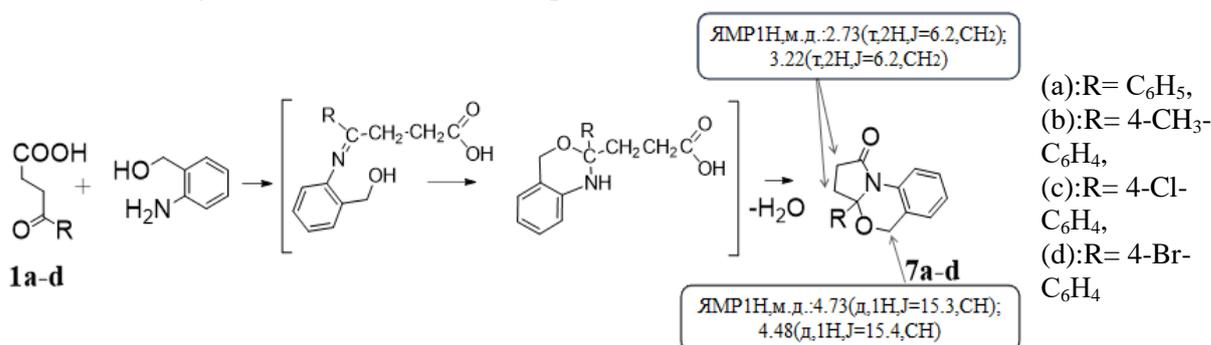
Для дальнейшего изучения взаимодействия 4-оксоалкановых кислот с ароматическими бинуклеофилами, нами был использован *o*-аминофенол и 2-амино-4-метил-фенол, что позволило получить новые трициклические соединения, имеющие в своем составе оксазолидиновый цикл, аннелированный с бензольным. Следует отметить, что реакция на основе 4-оксоалкановых кислот препаративно более выгодна, для получения трициклических систем, так как позволяет исключить стадию получения 3Н-фуран-2-она, этот метод использован нами для получения «библиотеки» соединений трициклического ряда. Данные ИК- и ЯМР ¹Н спектроскопии подтверждают факт двойной гетероциклизации.



На основании спектральных данных, структуры целевых продуктов определены как 3а-*R*-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол-1(2*H*)-оны **6(a-d)** и 3а-(*R*)-7-метил-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол-1(2*H*)-оны **6(e-h)**.

1.5. Взаимодействие, 4-оксобутановых кислот с 1,3 бинуклеофильным реагентом ароматического ряда (2-аминофенил)метанолом

В продолжение ранее выполненных исследований изучено взаимодействие 4-оксокислот с таким 1,3-бинуклеофилом как (2-аминофенил)метанол, имеющий нуклеофильные центры различной природы. Указанный бинуклеофил обладает значительным синтетическим потенциалом и ранее синтезы с подобными субстратами не изучались. Реакция 4-оксокислот **1(a-d)** с (2-аминофенил)метанолом осуществлялась в одинаковых условиях, аналогичных описанному выше. Продуктами конденсации по данным ИК и ЯМР ¹Н, ¹³С спектроскопии являются тригидробензопирролооксазины **7(a-d)** полученные с выходом до 87%. Нами расширен ряд соединений с целью дальнейшего изучения химических модификаций.

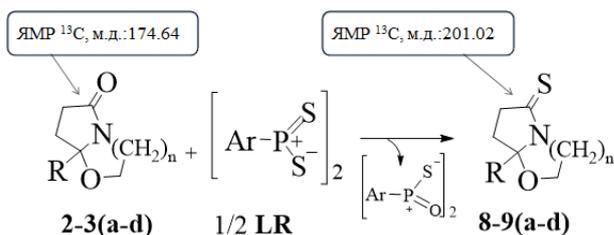


Подробно изучены спектральные характеристики веществ, которые позволили установить структуру соединений **7(a-d)**.

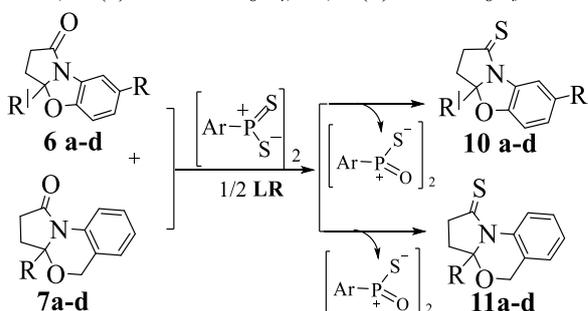
1.6 Взаимодействие тетрагидропирролооксазолонов/оксазинов, дигидробензопирролооксазолонов/оксазинов, с реагентом Лавессона

Нами разработаны условия и осуществлено экзоциклическое тионирование всех типов соединений **2,3,6,7(a-d)**, селективным тионирующим реагентом Лавессона (LR) в условиях одnoreакторного синтеза при кипячении в соотношении реагентов 1 : 0,5 в

абсолютном бензоле. Использование реагента Лавессона в качестве тионирующего агента обусловлено его высокой растворимостью в органических растворителях, по сравнению с альтернативным P_2S_5 , что в конечном итоге позволяет достичь существенного увеличения выходов продуктов реакции.



8,9 (a):R= C₆H₅, 8,9 (b):R= 4-CH₃-C₆H₄,
 8,9 (c):R= 4-Cl-C₆H₄, 8,9(d):R= 4-Br-C₆H₄, n=1,2
 10,11 (a):R= C₆H₅, 10,11 (b):R= 4-CH₃-C₆H₄,
 10,11 (c):R= 4-Cl-C₆H₄, 10,11(d):R=4-Br-C₆H₄, n=2



Структура 7a-R-тетрагидропирроло[2,1-b]оксазол-5(6H)-тионов (**8a-d**); 8a-R-тетрагидро-2H-пирроло[2,1-b][1,3]оксазин-6(7H)-тионов (**9a-d**) подтверждена данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. Отличительной особенностью соединений **8-9(a-d)** - является присутствие в ИК спектрах пирролооксазолтионов **8-9(a-d)** новой, отсутствующей у исходных пирролооксазолонов **2,3,6(a-d)**, полосы поглощения тионного карбонила (1130-1136 см⁻¹) **8(a-d)**; (1125-1128 см⁻¹) **9(a-d)**.

Наиболее надёжным доказательством введения тиокетогруппы в структуру пирролооксазолонов **8-11(a-d)** являются данные спектры ЯМР¹³С, поскольку отличная от кислорода электроотрицательность серы обуславливает сдвиг сигнала тиокарбонильного атома углерода, по сравнению с кетонным. В ЯМР ¹³С спектрах отмечены сигналы тиолактамной группы C=S (198.22-201.08).

Совокупность имеющихся к настоящему времени данных не позволяет с достаточной точностью прогнозировать механизм и строение отдельных промежуточных продуктов тионирования. В связи с этим нами были предприняты попытки моделирования процессов тионирования пергидропирролооксазолонов **2-7(a-d)**. Квантовохимические расчёты были проведены на примере фенил-замещённого пирролооксазона с LR. Расчёты показывают, что диссоциация «димера» LR на две илидные частицы может происходить достаточно легко. Таким образом, в рамках упрощённой схемы тиолирования оксазолонов, можно принять, что существует одно переходное состояние **TS** структурно соответствующее спироциклическому интермедиату. Переходное состояние **TS** характеризуется высокой реакционной способностью, поскольку в структуре отсутствуют компланарные фрагменты, что исключает наличие сопряжения в качестве стабилизирующего фактора.

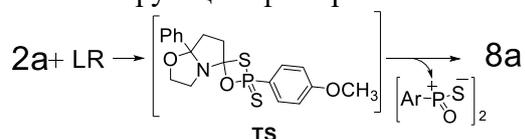


Рисунок 6 - Схема тионирования «оксазолонов»

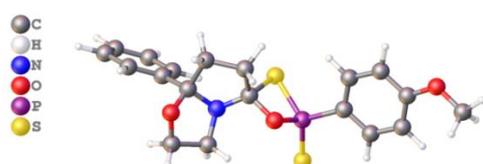


Рисунок 7 – Оптимизированная геометрия переходного состояния **TS**

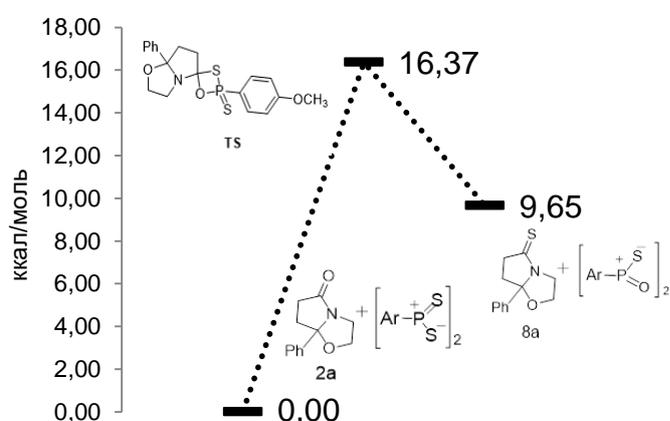


Рисунок 8 – Энергетическая диаграмма реакции тионирования с помощью РЛ.

Энергетическая диаграмма предполагаемой упрощённой схемы тионирования была рассчитана квантовохимическими методами в рамках DFT/B3LYP/6-31G(d) в вакууме с

полной оптимизацией геометрии. Энергетический барьер реакции тионирования фенилзамещённого пирролооксазолона **2a** оценивается в 16.37 ккал/моль. Предположение, что тионирование пирролооксазолона **2a** можно рассматривать как нуклеофильную атаку карбонильного кислорода на мономеры-илиды ArPSS не подтверждается. Фактически на начальных стадиях реакции происходит взаимодействие карбонильного кислорода с атомом фосфора илида ArPSS, которое носит чисто электростатический характер. Следовательно, тионирование описывается двухстадийным процессом, включающим первоначально согласованное циклоприсоединение с образованием циклического промежуточного соединения. Вторая определяющая скорость стадия, представляет собой согласованную цикловерсию, в которой образуется тиокарбонильное производное.

1.7 Бензопирролооксазолоны и бензопирролотиазолоны. Химические свойства в реакциях электрофильного замещения

Бензопирролоокса(тия)золоны имеют в своем составе активированное ароматическое ядро, что делает возможным их использование в качестве азосоединения в реакции азосочетания с солями диазония. Бензопирролоокса(тия)золоны **6(a-d)** и **5(a-d)** могут участвовать в реакциях электрофильного замещения за счет активации бензольного кольца гетеродонорными атомами азота и кислорода, либо азота и серы.

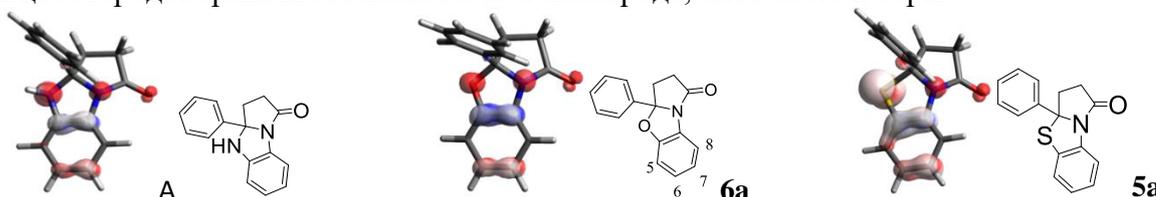
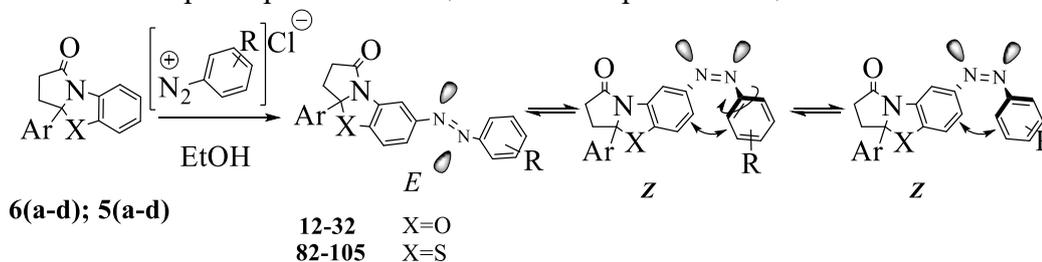


Рисунок 9 – Локализация ВЗМО бензопирролоимидазолона А, а также соединений **6a** и **5a**

Для выяснения направления атаки катионов замещённого фенилдиазония нами были выполнены квантовохимические расчёты электростатического потенциала, локализация ВЗМО молекул фенил-замещённых бензопирролоимидазолона (**A**), бензопирролооксазолона (**6a**) и бензопирролотиазолона (**5a**). Во всех трёх гетероциклических системах, согласно расчётам, ВЗМО локализуется, главным образом на гетероатомах и активированном ими ароматическом кольце. Таким образом, локализации ВЗМО и электростатического потенциала показали, что в 8-ом положении в активированном ароматическом кольце молекул **6a** и **5a**, аналогично исследованному ранее бензопирролоимидазолону **A**, сосредоточена максимальная электронная плотность, что предопределяет регионаправленность атаки катиона диазония, а также других электрофильных частиц.

Азосочетание бензопирролоокса(тия)золонов **6(a-d)** и **5(a-d)** проводили в водно-спиртовой среде при 0 °С (соотношение реагентов 1:1). Продукты получены с выходами 68-85% и представляют собой ярко окрашенные вещества желто-оранжевого цвета.



12: R=*m*-NO₂, Ar= C₆H₅, X=O; **13:** R=*o*-NO₂, Ar= C₆H₅, X=O; **14:** R=*m*-NO₂, Ar= C₆H₅, X=O; **15:** Ar= C₆H₅, R =4-Br, X=O; **16:** Ar= C₆H₅, R=3,5-Cl₂, X=O; **17:** Ar= C₆H₅, R= H, X=O; **18:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=*m*-NO₂, X=O; **19:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=*o*-NO₂, X=O; **20:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=*m*-NO₂, X=O; **21:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=3,5-Cl₂, X=O; **22:** Ar= CH₃-C₆H₄, R= H, X=O; **23:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=*m*-NO₂, X=O; **24:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=*o*-NO₂, X=O; **25:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=*m*-NO₂, X=O; **26:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=3,5-Cl₂, X=O; **27:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R= H, X=O; **28:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R=*m*-NO₂, X=O; **29:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R=*o*-NO₂, X=O; **30:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R=*m*-NO₂, X=O; **31:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R=3,5-Cl₂, X=O; **32:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R= H, X=O; **82:** R=*m*-NO₂, Ar= C₆H₅, X=S; **83:** R=*o*-NO₂, Ar= C₆H₅, X=S; **84:** R=*m*-NO₂, Ar= C₆H₅, X=S; **85:** Ar= C₆H₅, R =4-Br, X=S; **86:** Ar= C₆H₅, R=3,5-Cl₂, X=S; **87:** Ar= C₆H₅, R= H, X=S; **88:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=*m*-NO₂, X=S; **89:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=*o*-NO₂, X=S; **90:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=*m*-NO₂, X=S; **91:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=4-Br, X=S; **92:** Ar= CH₃-C₆H₄, R= 3,5-Cl₂, X=S; **93:** Ar= CH₃-C₆H₄, R= H, X=S; **94:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=*m*-NO₂, X=S; **95:** Ar= 4-Cl-

C₆H₄, R=*o*-NO₂, X=S; **96**: Ar=4-Cl-C₆H₄, R=*m*-NO₂, X=S; **97**: Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=4-Br, X=S; **98**: Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=3,5-Cl₂, X=S; **99**: Ar= 4-Cl-C₆H₄, R = H, X=S; **100**: Ar= 4-Br-C₆H₄, R=*m*-NO₂, X=S; **101**: Ar= 4-Br-C₆H₄, R=*o*-NO₂, X=S; **102**: Ar=4-Br-C₆H₄, R=*m*-NO₂, X=S; **103**: Ar= 4-Br-C₆H₄, R=4-Br, X=S; **104**: Ar= 4-Br-C₆H₄, R=3,5-Cl₂, X=S; **105**: Ar= 4-Br-C₆H₄, R = H, X=S.

Полученные соединения на основании спектральных данных были охарактеризованы нами как (арилдiazениларилдигидробензопирролоокса(тия)зоны) **12-32**, **82-105**. В спектрах появляются дополнительные полосы поглощения в области ароматических протонов. Совокупность данных двумерной спектроскопии ЯМР (COSY, TOCSY) гомоядерной корреляции позволяет однозначно подтвердить 7-ое положение арилазозаместителя в гетероциклической системе как пирролооксазолонов **12-32 (a-d)**, так и пирролотиазолонов **82-105(a-d)** что находится в согласии с данными квантовохимических расчётов.

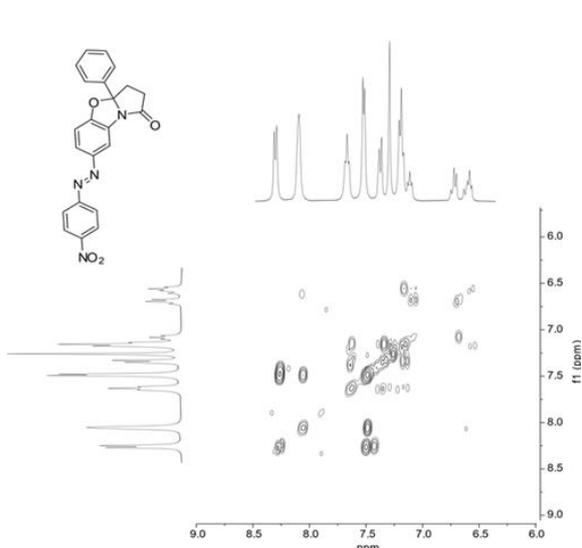


Рисунок 10- COSY спектр соединения **12**.

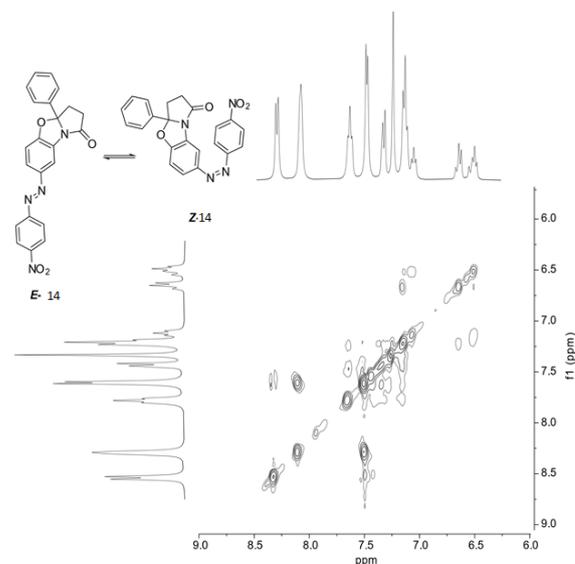
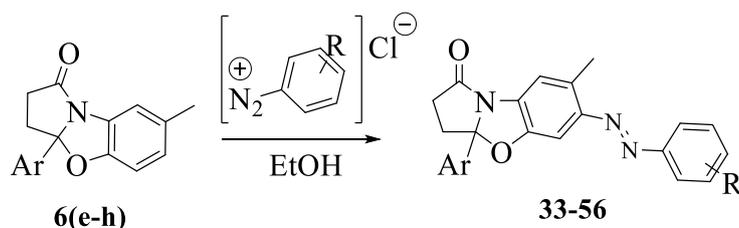


Рисунок 11-TOCSY спектр соединения **12**.

В спектрах как COSY, так и TOCSY присутствуют дополнительные корреляции сигналов бензоаннелированного кольца (например, уширенный синглет при 8.06 м.д. протона при C8, соединение **12**) с протонами 4-нитрофенильного заместителя, *орто*-расположенными по отношению к азогруппе (7.49 м.д.), появление которых связано с вероятным *E* ↔ *Z* переходом азокрасителей. Наблюдаемые кросс-пики в двумерных экспериментах ЯМР гомоядерной корреляции COSY и TOCSY говорят о сближенности в пространстве соответствующих протонов колец, что отвечает *Z*-конфигурации азокрасителя. Вращение вокруг кратной связи N=N, которое облегчается за счёт снижения соответствующего энергетического барьера как следствие влияние заместителей в ароматических фрагментах. Вторым способом перехода является планарная инверсия атомов азота, которая проходит с очень низким активационным барьером. Вращение замещённого кольца вокруг простой =N-C- связи обуславливает появление соответствующих корреляций в двумерных спектрах ЯМР COSY и TOCSY.

В ряду 7-метилзамещённых бензопирролооксазолонов **6(e-h)**, предпочтительное место атаки в положении 7 занято, направление атаки меняется. Реакции проводились в аналогичных условиях для исключения возможного влияния других факторов. Выходы составили 69-78 %.



33: R=*n*-NO₂, Ar= C₆H₅; **34:** R=*o*-NO₂, Ar= C₆H₅; **35:** R=*m*-NO₂, Ar= C₆H₅; **36:** Ar= C₆H₅, R=4-Br; **37:** Ar= C₆H₅, R=3,5-Cl₂; **38:** Ar= C₆H₅, R= H; **39:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=*n*-NO₂; **40:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=*o*-NO₂; **41:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=*m*-NO₂; **42:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=Br; **43:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=3,5-Cl₂; **44:** Ar= CH₃-C₆H₄, R= H; **45:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=*n*-NO₂; **46:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=*o*-NO₂; **47:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=*m*-NO₂; **48:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=4-Br; **49:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=3,5-Cl₂; **50:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R= H; **51:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R=*n*-NO₂; **52:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R=*o*-NO₂; **53:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R=*m*-NO₂; **54:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R=4-Br; **55:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R=3,5-Cl₂; **56:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R= H.

Анализ совокупности спектров ЯМР, в том числе двумерных экспериментов COSY и TOCSY позволяет говорить об образовании 6-арилазо-7-метилзамещённых бензопирроло оксазолонов **33-56**.

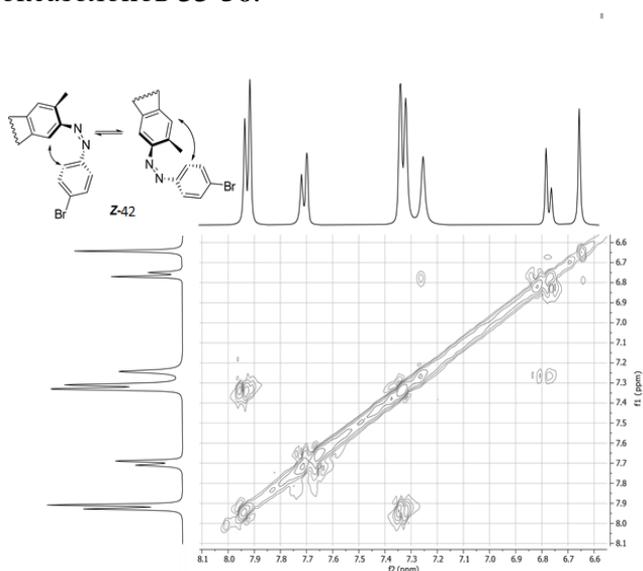


Рисунок 12 - TOCSY спектр соединения **42**

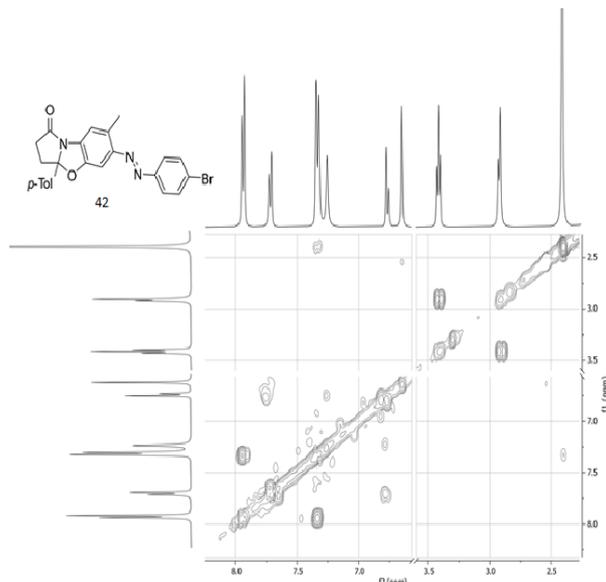
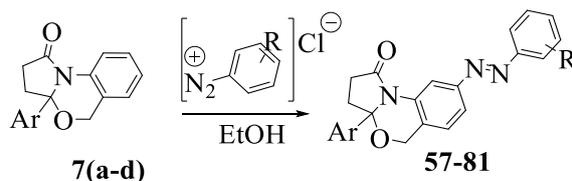


Рисунок 13- COSY спектр соединения **42**

КССВ, а также наличие в спектре COSY кросс-пиков подтверждают предложенную структуру **42**. Дублет при 7.34 м.д. обнаруживает корреляцию с синглетом протонов при 2.40 м.д., что подтверждает их принадлежность *n*-толильному заместителю. Аналогично азопроизводным **12-32**; **82-105**, в растворе 6-арилазо-7-метилзамещённых бензопирролооксазолонов **33-56** может наблюдаться нарушение компланарности сопряжённой системы, выход из плоскости сопряжённой системы, включающей бензоксазольный фрагмент, арилазозаместителя и переход их в *Z*-форму. Таким образом, наличие метильной группы в 7-ом положении меняет направление атаки катиона диазония, позволяя получать изомерные 6-арилазозамещённые бензопирролооксазолы **33-56**. Стерический объём метильного заместителя в 7-ом положении не препятствует *E* ↔ *Z* переходу 6-арилазо-7-метилзамещённых бензопирролооксазолонов **33-56** в растворе.

Реакция азосочетания с замещёнными солями диазония была нами распространена на ранее не изученные в этом аспекте трициклические 3а-арил-3,3а-дигидро-5*H*-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2*H*)-оны **7(a-d)**. Наличие СН₂-группы с подвижными вследствие электроноакцепторных свойств атома кислорода атомами водорода в гетероциклической системе не только увеличивает возможности для атаки катиона диазония, но и придаёт большую конформационную гибкость, а также в некоторой степени меняет распределение электронной плотности в активированном ароматическом

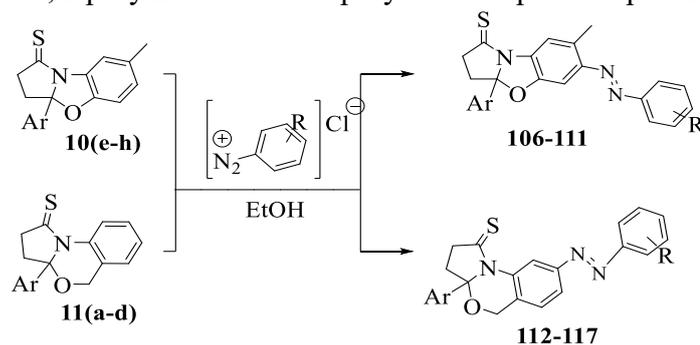
ядре. Реакции азосочетания проводили в аналогичных вышеописанных условиях. Выходы составили 65-80 %.



57: R=*n*-NO₂, Ar= C₆H₅; **58:** R=*o*-NO₂, Ar= C₆H₅, X=O; **59:** R=*m*-NO₂, Ar= C₆H₅, X=O; **60:** Ar= C₆H₅, R=4-Br, X=O; **61:** Ar= C₆H₅, R=3,5-Cl₂; **63:** Ar= C₆H₅, R= H; **64:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=*n*-NO₂; **65:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=*o*-NO₂; **66:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=*m*-NO₂; **67:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=4-Br; **68:** Ar= CH₃-C₆H₄, R=3,5-Cl₂; **69:** Ar= CH₃-C₆H₄, R= H; **70:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=*n*-NO₂; **71:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=*o*-NO₂; **72:** Ar=4-Cl-C₆H₄, R=*m*-NO₂; **73:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=4-Br; **74:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R=3,5-Cl₂; **75:** Ar= 4-Cl-C₆H₄, R= H; **76:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R=*n*-NO₂; **77:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R=*o*-NO₂; **78:** Ar=4-Br-C₆H₄, R=*m*-NO₂; **79:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R=4-Br; **80:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R=3,5-Cl₂; **81:** Ar= 4-Br-C₆H₄, R= H.

Согласно данным ЯМР спектроскопии, в результате образуются 8-арилазо-3а-арил-3,3а-дигидро-5*H*-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2*H*)-оны **57-81**. Подробное изучение спектров ЯМР, в том числе двумерных позволило установить положение замещения бензопирролооксазионов **7(a-d)**.

Для бензопирролооксазолтионов **10(e-h)** и бензопирролооксазинтионов **11(a-d)** реакции азосочетания с солями диазония различного строения были нами проведены с целью изучения возможной реализации альтернативного механизма и, как следствие, получения новых изомерных азопроизводных. Наличие в структурах **10(e-h)** и **11(a-d)** «мягкой» тиокарбонильной группы открывает возможности для первичной атаки катионов диазония по атому серы, несущему частичный отрицательный заряд. Наличие метильной группы в 7-положении бензопирролооксазолтионов **10(e-h)** закрывает наиболее выгодную для атаки позицию в бензоаннелированном кольце, и в случае наличия в структуре более «мягкого» центра, вероятность атаки по нему возрастает. Реакции азосочетания бензопирролооксазолтионов **10(e-h)** и бензопирролооксазинтионов **11(a-d)**, проводили в аналогичных вышеописанных условиях. Выходы основных выделенных продуктов составили 66-72 %. В результате реакции в качестве основных были выделены продукты электрофильного замещения по аннелированному бензольному кольцу. Согласно данным ЯМР ¹H, в том числе двумерных экспериментов гомоядерной корреляции COSY и TOCSY, в случае 7-метилбензопирролооксазолтионов **10(e-h)** атака направлена по 6-ому положению гетероциклической системы, оставляя тиокетонную группу невовлечённой, в результате чего образуются 6-арилазопроизводные **106-111**.



106: R=*n*-NO₂, Ar= C₆H₅; **107:** R=*o*-NO₂, Ar= C₆H₅; **108:** R=*m*-NO₂, Ar= C₆H₅; **109:** Ar= C₆H₅, R=4-Br; **110:** Ar= C₆H₅, R=3,5-Cl₂; **111:** Ar= C₆H₅, R= H; **112:** R=*n*-NO₂, Ar= C₆H₅; **113:** R=*o*-NO₂, Ar= C₆H₅; **114:** R=*m*-NO₂, Ar= C₆H₅; **115:** Ar= C₆H₅, R=4-Br; **116:** Ar= C₆H₅, R=3,5-Cl₂; **117:** Ar= C₆H₅, R= H;

Таким образом, независимо от особенностей строения субстратов, полученных на основе конденсации 4-арил-4-оксобутановых кислот с различными бинуклеофилами, наличия в структуре гетероциклов подвижных атомов водорода, «мягких» центров в результате реакции азосочетания образуются продукты электрофильной атаки катионов диазония по бензоаннелированному кольцу гетероциклов, что надёжно подтверждается совокупностью спектральных данных.

1.8 Электронные спектры поглощения впервые синтезированных диазенилдигидробензо(тиа)окса(тиа)золонов.

Способность диазосоединений, содержащих бензо(тиа)оксазольный фрагмент, существовать в одной таутомерной форме обнаружено нами также методом электронной спектроскопии

Для исследования сольватохромных свойств полученных соединений, имеющих различные хромофоры, записаны электронные спектры поглощения в ДМСО и различных значениях pH среды. В полярном растворителе диметилсульфоксиде (ДМСО) в силу высокой основности и диэлектрической проницаемости, является эффективным донором электронов, поэтому наблюдается взаимодействие между этим растворителем и соединениями **118-124**, что приводит к существенному смещению полосы поглощения в область

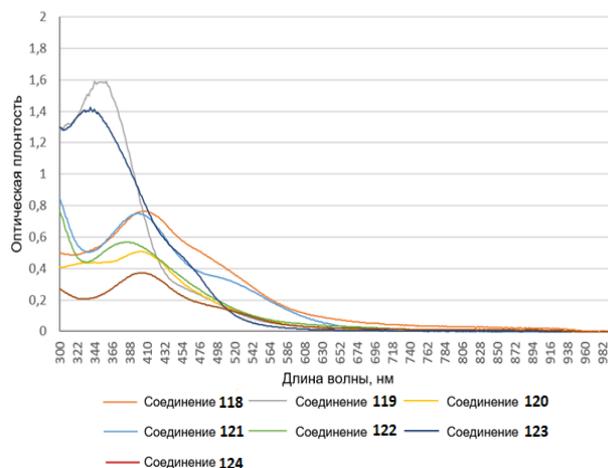


Рисунок 14 - Электронные спектры поглощения соединений **118,119,120,121,122,123,124** в ДМСО

коротких волн (313 нм). 7-((4-Бромфенил)дiazенил)-3a-фенил-3,3a-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]оксазол-1(2H)-он **122** может считаться «родоначальником» в ряду изучаемых соединений, в структуре не содержится заместителя в ароматическом фрагменте пирролидинового кольца, сочетание атомов азота и кислорода, а также атом брома приводит к появлению полосы поглощения и в спектральной картине отмечена полоса при $\lambda = 385$ нм ($\epsilon = 0.566$), которая относится к $\pi-\pi^*$ переходу в системе сопряженного хромофора, полоса обладает средней интенсивностью. Замена атома брома на нитрогруппу в *para*-положении **124** приводит к bathochromному смещению основной полосы спектральной картины ($\lambda = 404$ нм), сопровождающийся гипохромным эффектом. Изменение спектра при замещении связано в основном с эффектом сопряжения и определяется силой взаимодействия с π -электронами бензольного кольца, а не характером заместителя. Введение NO_2 -группы в *meta*-положение ароматического кольца **123** приводит к существенному гиперхромному эффекту ($\epsilon = 1.423$) и смещению полосы поглощения в область коротких волн, максимум которой отмечен при $\lambda = 339$ нм. Соединение **121**, содержащее в арилдiazофрагменте нитро-заместитель в *ortho*-положении, имеет не только ярко выраженную полосу с максимумом при $\lambda = 398$ нм и интенсивностью значительно меньше, чем у *meta*-замещенного аналога ($\epsilon = 0.749$), но и в длинноволновой области намечено плечо.

У тиоаналога – бензопирроллооксазолотиона **118**, содержащего экзоциклический атом серы, тенденция к смещению полосы в длинноволновую область ($\lambda = 406$ нм) и небольшое увеличение интенсивности ($\epsilon = 0.766$) продолжает проявляться, этот факт объясняется меньшей электроотрицательностью серы, вовлеченности π -электронов в цепочку сопряжения. Наибольшее различие в картине электронных спектров отмечены для **120** и **119**. Наибольший гиперхромный эффект ($\epsilon = 1.588$) наблюдается у **119**.

Для каждого из соединений были изучены спектральные характеристики при изменении pH среды. Для родоначальника спектральные характеристики не меняются и не зависят от изменения pH среды. Основные отличия в спектральных характеристиках, по сравнению с родоначальником **122** отмечаются в спектрах соединений, имеющих нитро группу в *o*-, *n*- и *m*-положениях ароматического фрагмента, свой вклад в дополнительные электронные сопряжения вносит и атом хлора, который находится в ароматическом фрагменте C-5. Наблюдаемая зависимость от pH среды связана с введением объемного электроноакцепторного

заместителя в *o*-, *n*- и *m*-положение ароматического фрагмента, нарушает компланарность молекулы, а также взаимодействие π -электронов атома азота с π -электронами бензольного кольца. Изменения спектра при замещении связаны в основном с эффектом сопряжения и определяется силой взаимодействия с π -электронами бензольного кольца, характером заместителя.

Установлено, что наиболее чувствительно к изменению рН среды является соединение **119**, **120** содержащие эндоциклический атом серы.

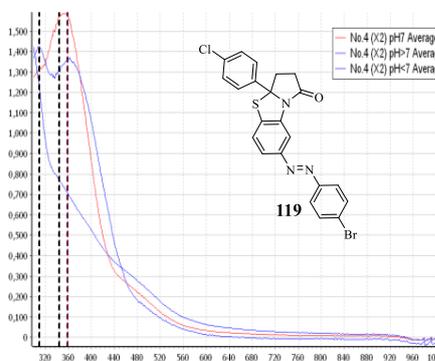


Рисунок 15 - Электронные спектры **119** в ДМСО

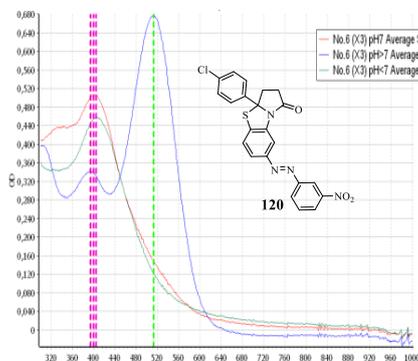


Рисунок 16 - Электронные спектры **120** в ДМСО.

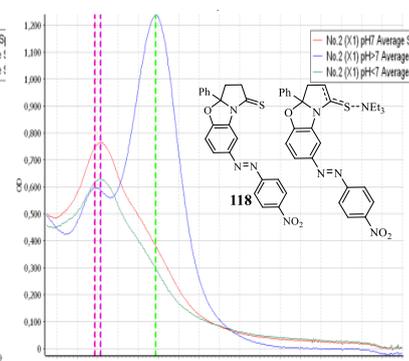


Рисунок 17 - Электронные спектры **118** в ДМСО.

В случае соединений содержащих экзоциклическую серу (**118**), наблюдается наибольшая зависимость от рН среды и показано, что при использовании триэтиламина появляется дополнительная новая полоса, которая является основной, что вероятно связано с сопряжением триэтиламина по сере.

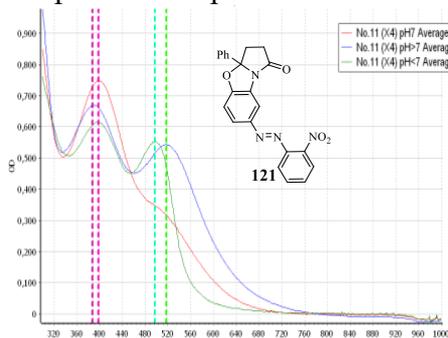


Рисунок 18 - Электронные спектры **121** в ДМСО

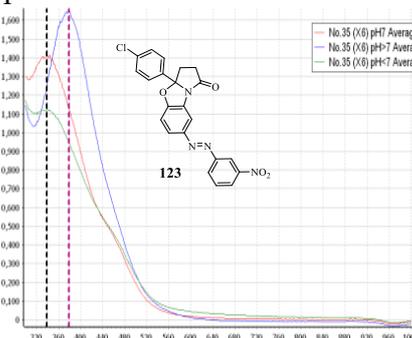


Рисунок 19 - Электронные спектры **123** в ДМСО

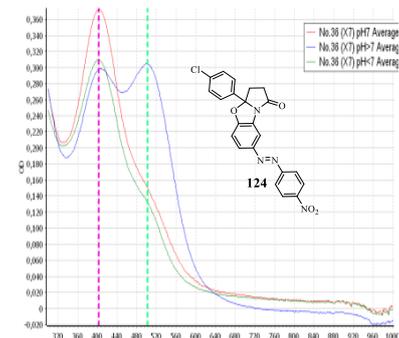


Рисунок 20 - Электронные спектры **124** в ДМСО

Для соединения **121** и в кислой и в основной среде появляется плечо, которое намечалось ранее. Оно становится дополнительной полосой поглощения, что связано, вероятнее, также с *o*-расположением заместителя нитрогруппы, рН среды, и π - π^* взаимодействия.

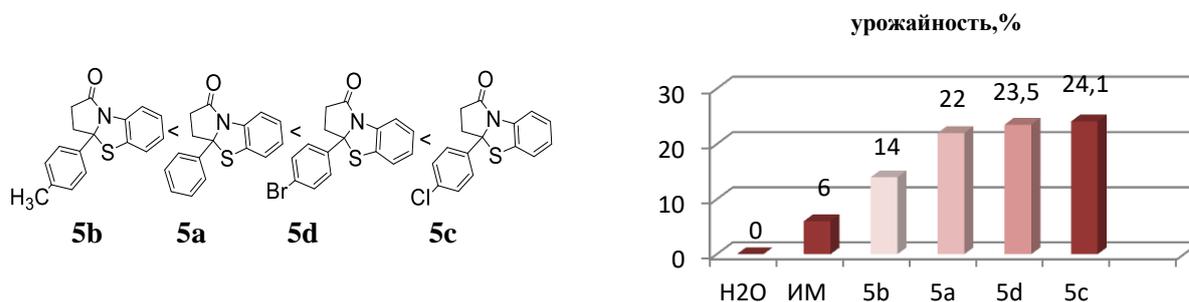
В случае *m*-нитрозамещенного **123** основной является полоса поглощения гипсохромно смещенная с максимумом при $\lambda = 339$ нм, имеющая значительно большую интенсивность ($\epsilon = 1.423$). Добавление кислоты не оказывает влияния на положение полосы. Дополнительное взаимодействие при добавлении триэтиламина проявляется в смещении полосы в более длинноволновую область $\lambda = 379$ нм, при этом наблюдается гиперхромный эффект.

Наличие нитрогруппы в *n*-положении диазоароматического фрагмента **124** приводит к существенному гипохромному эффекту и смещению полосы поглощения в область коротких волн, отмечена при $\lambda = 404$ нм. Добавление в систему триэтиламина и, таким образом, увеличение полярности системы растворителей существенно увеличивает интенсивность этой полосы ($\epsilon = 0.305$) и приводит к смещению в коротковолновую область.

1.9 Возможности практического применения полученных соединений

В литературе известно, что азот, серосодержащие соединения обладают рострегулирующей активностью. В частности гетероциклические соединения имеющие в своей структуре тиадиазолоновый, тиазольный, пиррольный фрагменты потенциально биологически активны и выступают в качестве пестицидов, лекарственных средств, и средств регуляции роста и развития растений. Для исследования рострегулирующей активности нами были взяты гетероциклические соединения 3а-(R)-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(2*H*)-оны **5(a-d)** содержащие тиазольный, фрагмент.

По возрастанию рострегулирующей способности исследуемые гетероциклические соединения в отношении лабораторной энергии прорастания, всхожести, прохождения этапов органогенеза, в итоге, урожайности мягкой яровой пшеницы *Triticum aestivum* L. сорт «Белянка», можно расположить следующим образом: (**5b**) < (**5a**) < (**5d**) < (**5c**).



Наибольший стимулирующий эффект оказали бензопирролотиазолы содержащие хлорфенильный заместитель в 3а-положении – соединение **5c**, что согласуется с литературными данными свидетельствующими о том, что наличие в качестве заместителей фармакофорных групп атомов галогенов в частности хлора (не более двух атомов), приносит рострегулирующие свойства соединений. При введении метилфенильного заместителя, в 3а-положение 3а-(*n*-толил)-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло [2,1-*b*]оксазол-1(2*H*)-она **5b**, ростстимулирующая активность практически не проявляется (значения колебались чуть ниже и на уровне контроля), вероятнее за счет большего объема метилфенильного заместителя. Выявлена наибольшая биологическая активность для соединений, имеющих в своём составе бензопирролотиазолоновый фрагмент, по сравнению с их кислород-содержащими структурными аналогами. Следует отметить что, тенденция по увеличению ростстимулирующей активности остается одинаковой практически на всех исследуемых показателях. Среди исследуемых веществ наибольший стимулирующий эффект оказали соединения содержащие тиазольный фрагмент, а именно 3а-(4-хлорфенил)-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(2*H*)-он **5c**.

Выводы

1. В результате систематических исследований реакций 5-*R*-3*H*-фуран-2-онов и 4-оксоалкановых кислот с бинуклеофильными реагентами различной природы разработаны эффективные методы синтеза би- и трициклических структур, имеющих в составе пирролидиновый фрагмент, сконденсированный с оксазолидиновым / тиазолидиновым циклом. Обоснованы механизмы протекания проведенных реакций. Выделены интермедиаты, структура которых подробно обсуждена.

2. Впервые получены фундаментальные данные в реакционной способности тетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазолонов, тетрагидро-2*H*-пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазинов, тетрагидропирроло [2,1-*b*]тиазол-онов, дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазолонов, дигидро-5*H*-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*] [1,3]оксазинов с селективным тионирующим реактивом Лавессона в условиях одореакторного синтеза, позволяющий в вести в

структуру изучаемых соединений тионный фрагмент. Обсуждены молекулярный механизм реакции, реакционная способность в этой реакции изучаемых соединений, и природа переходных состояний.

3. На основе различных 4-оксоалкановых кислот и их внутренних сложных эфиров - 5-арил-3*H*-фуранонов расширена библиотека гетероциклических соединений, включающая как би-, так и трициклические конденсированные системы с различными типами сочленения циклов, с разнообразными комбинациями гетероатомов и размерами циклов в зависимости от вводимых в реакцию бинуклеофилов (N,O; N,S).

4. Установлено, что азосочетание в ряду 3*a*-R-2,3,3*a*-тригидро-4*H*-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол-1-/-тиазоло-1-онов и их тиоаналогов протекает с сохранением трициклической структуры, направление реакции определяется электронодонорным влиянием гетероатома (тио)оксазолидинового фрагмента, что предопределяет регионаправленность атаки катиона диазония, независимо от особенностей строения субстратов, наличия в структуре гетероциклов подвижных атомов водорода, «мягких» центров в результате реакции азосочетания образуются продукты электрофильной атаки катионов диазония по бензаннелированному кольцу гетероциклов, что надёжно подтверждается совокупностью спектральных данных двумерной спектроскопии ЯМР (COSY, TOCSY) гомоядерной корреляции, что находится в согласии с данными квантовохимических расчётов.

5. Объяснены возможные схемы реакций, выделены интермедиаты и установлено строение образующихся соединений с использованием современных физико-химических методов исследования, встречных синтезов, квантово-химических расчетов; использованием современных методов органического синтеза и совокупности данных современных спектральных методов ЯМР (¹H, ¹³C), в числе двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), ИК-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа.

6. Определено влияние растворителя, кислотности среды и заместителей в ароматическом фрагменте гидразонной функции на электронные спектры поглощения впервые синтезированных соединений, показано изученные соединения обладают сольватохромизмом.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Synthesis of pyrrolo [2,1-*b*] oxazole derivatives (microreview) / E. I. Linkova, V. S. Grinev, A. Yu. Egorova // Chemistry of Heterocyclic Compounds 2018, 54(11), 1023–1025
2. Crystal structures, packing features, Hirshfeld surface analyses and DFT calculations of hydrogen-bond energy of two homologous 8*a*-aryl-2,3,4,7,8,8*a*-hexahydropyrrolo[1,2-*a*] pyrimidin-6(1*H*)-ones / V. S. Grinev, E. I. Linkova, M. N. Krainov, M. V. Dmitriev and A. Yu. Egorova // Acta Cryst. Acta crystallographica section c-structural chemistry - 2020. C76, P.483-489 [https://doi.org/10.1107/S2053229620005409] ISSN: 2053-2296 journals.iucr.org/c
3. Crystal structure, packing features and analysis of Hirshfeld surfaces 3*a*- (p-tolyl) -3,3*a*-dihydrobenzo [d] pyrrolo [2,1-*b*] thiazole-1 (2*H*) -one /V.S. Grinev, E.I. Linkova, D.S. Vasilchenko, A.Yu. Egorova // Journal of structural chemistry. - 2019.- Т. 60. - No. 10. - P. 1761-1765. DOI 10.26902 / JSC_id48088
4. Взаимодействие малеинового ангидрида с 1,2-фенилендиамином в различных условиях / В.С. Гринёв, А.В. Волкова, Е.И. Линькова, А.Ю.Егорова //Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.-2019.- Т. 19, вып. 2.- С. 133-137. DOI: https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-2-133-137
5. Реакции (трифтор)ацилирования бензопирролоимидазолонов в различных условиях / В.С. Гринёв, Н.А. Барабанов, Е.И. Линькова, А.Ю.Егорова //Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.-2019.- Т. 19, вып. 3.- С. 252-256. DOI: https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-3-252-256
6. Синтез и конформационные особенности пергидропирролодиазаацетаноидов / В. С. Гринёв, Е. И. Линькова, А. Ю. Егорова // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.- 2020.- Т. 20, вып. 2.- С. 122-130. DOI: https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-2-122-130
7. 7*a*-Phenyltetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol-5(6*H*)-one/Elena I. Linkova, Vyacheslav S. Grinev, Oksana A. Mayorova and Alevtina Yu. Yegorova //CRYSTALLOGRAPHY JOURNALS ONLINE. IUCr Data (2020). 5, x200919 [https://doi.org/10.1107/S2414314620009190] ISSN 2414-3146
8. Elena I. Linkova, Vyacheslav S. Grinev, Oksana A. Mayorova, Alevtina Yu. Yegorova. The study of the reaction paths of 4-aryl-4-oxobutanoic acids with terminal aliphatic N,N-diamines// Arabian Journal of Chemistry,2021 Vol. 14, Issue 10 октябрь 2021 г. 103350. - P. 1-7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103350.

9. Elena I. Linkova, Alevtina Yu. Yegorova. Synthesis of perhydropyrrolo-diazaalkanonones and study of their affinity to receptors by molecular docking method// AIP Conference Proceedings. Actual Problems of Organic Chemistry and Biotechnology (OCBT2020). 2021. Vol. 2390. P. 020042-1-020042-6. (977 pages). doi.org/10.1063/5.0069163
10. V. Grinev, E. Linkova, E. Krivoshchekova, A. Yegorova. A New 4-Oxo-4-Phenylbutanoic Acid Polymorph // Proceedings. 2018. Vol. 2. Issue 14. 1119; DOI: 10.3390/IECC_2018-05254.
11. E. Linkova, V. Grinev, E. Krivoshchekova, A. Yegorova. Crystal structure and structural features of 8a-phenylhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6(2H)-one // Proceedings. 2018. Vol. 2. Issue 14. 1121; DOI: 10.3390/IECC_2018-05256.
12. Кривощечкова Е.А., Гринев В.С., Линькова Е.И., Егорова А.Ю. Нитрозирование декагидробензопирролоимидазолонов // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сборник науч. трудов XII Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2017. 297с: ил. ISBN 978-5-91879-733-4
13. Линькова Е.И., Васильченко Д.С., Гринёв В.С., Егорова А.Ю. Эффективный способ получения замещенных пирролоимидазолонов-перспективных субстратов в синтезе биологически активных соединений // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сборник науч. трудов XIII Всероссийск. конф. молодых ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2018. 348 с: ил. ISBN 978-5-91879-860-7
14. Гринёв В.С., Барабанов Н.А., Линькова Е.И., Кривощёкова Е.А., Егорова А.Ю. Трифторацелирование бензопирролоимидазолонов в условиях реактора герметичных сосудов// V Конференция по химии гетероциклов «Новые направления в химии гетероциклических соединений» XXI Школа-конференция по органической химии, посвященная 120-летию со дня рождения академика АН СССР И.Я. Постовского. Владикавказ 10-14 сентября 2018.
15. Гринёв В.С., Кривощёкова Е.А., Линькова Е.И. Синтез и димеризация тетрагидропирролооксазинонов//Байкальская школа-конференция по химии: Сборник тезисов докладов II Всероссийской школы-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ БШКХ-2018, 24-28 сентября 2018г./ ФГБОУ ВО «ИГУ»- Иркутск: Изд-во «Отгиску», 2018.-97с.
16. Линькова Е.И., Васильченко Д.С., Гринёв В.С., Егорова А.Ю. Оптимальный метод синтеза замещенных тетрагидропирролотиазолонов//Химия биологически активных веществ: Межвузовский сборник научных трудов II Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 110-летию Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского, 90-летию Института Химии (химический факультет), 150-летию Периодического закона и Периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2019. 424 с. ISBN 978-5-91879-983-3
17. Линькова Е.И., Гринёв В.С., Гусакова Н.Н., Егорова А.Ю. Влияние новых регуляторов роста (пергидро)бензопирролоимидазольного и бензопирролооксазольного рядов на развитие пшеницы яровой//Химия и технология растительных веществ: Тезисы докладов XI Всероссийской научной конференции с международным участием и школой молодых ученых. Сыктывкар, 27-31 мая .2019.-286 с. ISBN 978-5-89606-584-5
18. Линькова Е.И., Чернобровкина К.С., Васильченко Д.С., Гринев В.С., Егорова А.Ю. Синтез и строение (бензо)пирролотиазолонов на основе 4-оксобутановых кислот// Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы докладов V Всероссийской (заочной) молодежной конференции (г. Уфа, 21–22 мая 2020 г.)/ отв. ред. Р.М. Ахметханов. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2020. – 386 с. (С.101-102) ISBN 978-5-7477-5082-1
19. Линькова Е.И., Заикина А.Е., Фролова Е.П., Гринёв В.С., Егорова А.Ю., Разработка оптимальных условий синтеза гетероциклов имидазольного и оксазольного рядов //Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сборник науч. трудов XIV Всероссийск. конф. молодых ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». Октябрь ,2020. 312 с: ил. ISBN 978-5-6045303-8-2
20. Заикина А.Е., Фролова Е.П., Линькова Е.И. „Гринёв В.С., Егорова А.Ю. Синтез гетарилазопроизводных бензопирролоимидазолонов//Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: сборник тезисов IV Всероссийской молодежной конференции (г. Уфа, 19 – 20 ноября 2020 г.)/ отв. ред. Р.Ф. Талипов. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2020. – 224 с. ISBN 978-5-7477-5182-8 (С.180)
21. Линькова Е.И., Заикина А.Е., Фролова Е.П., Гринёв В.С., Егорова А.Ю. Азосочетание в ряду бензопирролооксазольтионов //Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: сборник тезисов IV Всероссийской молодежной конференции (г. Уфа, 19 – 20 ноября 2020 г.)/ отв. ред. Р.Ф. Талипов. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2020. – 224 с. ISBN 978-5-7477-5182-8 (С.182)

22. Линькова Е.И., Гринев В.С., Егорова А.Ю. Синтез пергидропирролодиазаалканонов и исследование их аффинности к рецепторам методом молекулярного докинга// Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы заочных докладов Международной научной конференции (18–21 ноября 2020 г., Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия) / под ред. Т. В. Глухаревой, Ю. И. Нейн, Т. А. Поспеловой, В. А. Бакулева. – Екатеринбург Изд-во АМБ, 2020. – 438 с.(с 186-188) ISBN 978-5-6045430-3-0
23. Лобанкова А.А., Линькова Е.И. Синтез производных бензопирролооксазинов// Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов2021»(12-23 апреля 2021, г. Москва), секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2021. – 80 МБ.(1220 с.),(С.635) [Электронное издание]. – ISBN 978-5-00189-092-8
24. Заикина А.Е., Фролова Е.П., Лобанкова А.А. Синтез и расчёт молекулярных физико-химических свойств азосоединений на основе бензопирролооксазолпионов «Научные исследования студентов Саратовского государственного университета»: сборник материалов итоговой научной студенческой конференции. - Саратов:издательство Саратовского университета, 2021.-96с.(г. Саратов, 29 апреля 2021 г.) / отв. ред. Р.Ф. Короновский А.А. Саратов: ISBN 2305-2973 (С.20-22)
25. Линькова Е.И., Гринёв В.С. Егорова А.Ю. Синтез и прогноз липофильных свойств 7-(арилдiazенил)-3a-арил-3,3a-дигидро-5h-бензо[d]пирроло[2,1-b][1,3]оксазин-1(2n)-онов.// Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021»: сборник тезисов (г. Сочи, 12–16 октября 2021 г.). Председатели Белецкая И.П., академик РАН (Москва) Егоров М.П., академик РАН (Москва). 398с. (С.348).