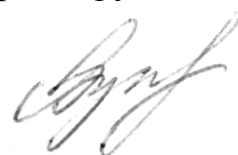


На правах рукописи



**БУРУХИНА ОКСАНА ВЛАДИСЛАВОВНА**

**СИНТЕЗ ПОЛИ(СПИРО)ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ 3-АРИЛМЕТИЛИДЕН-3Н-ФУРАН(ПИРРОЛ)-  
2-ОНОВ С N,S- И N,N-БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ,  
ДIAЗОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

Саратов - 2013

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

*Научный руководитель:* доктор химических наук, профессор  
**Егорова Алевтина Юрьевна**

*Официальные оппоненты:* **Губина Тамара Ивановна**, доктор химических наук, профессор, ФБГОУ ВПО «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.», профессор кафедры экологии

**Древко Борис Иванович**, доктор химических наук, профессор, ФБГОУ ВПО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова», заведующий кафедрой химии

*Ведущая организация:* ФБГОУ ВПО «Самарский государственный университет» (г. Самара)

Защита состоится «11» июня 2013 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 212.243.07 на базе ФБГОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» по адресу: 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корпус 1, Институт химии.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке им. В.А. Артисевич Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского

Автореферат разослан «\_\_\_» мая 2013 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д. х. н.



Русанова Т.Ю.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Химия гетероциклических соединений, содержащих гетероатомы азота и серы, является в настоящее время одной из интенсивно развивающихся областей органической химии.

Особое внимание привлекает получение сложнопостроенных, в том числе и конденсированных, гетероциклических систем, содержащих как один, так и несколько гетероатомов.

Большое значение для конструирования гетероциклических систем имеет выбор доступных субстратов, обладающих большими препаративными возможностями. С этой точки зрения перспективными исходными соединениями являются 3Н-фуран-2-оны, их 3-арилметиленпроизводные и N-гетероаналоги.

Важным фактором, стимулирующим развитие химии 3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов, является близость по строению указанных соединений к природным субстратам. Известна возможность их использования для синтеза производных фуropирролопиридинов, триазола, имидазолов и других биологически активных соединений.

Арилметиленовые производные 3Н-фуран(пиррол)-2-онов представляют интерес, главным образом, как промежуточные продукты, сочетающие в себе свойства сложных эфиров и непредельных карбонильных соединений, которые открывают удобный путь к получению ряда новых потенциальных биологически активных соединений различного строения.

Ранее на кафедре органической и биоорганической химии Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского в ряду 3Н-фуран(пиррол)-2-онов и их арилметиленовых производных были осуществлены реакции Манниха, Михаэля, Фриделя-Крафтса, Вильсмайера-Хаака, взаимодействия с нуклеофильными реагентами. Однако до настоящего времени 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-оны остаются не до конца исследованными соединениями, синтетический потенциал данных соединений не исчерпан и представляет интерес для дальнейших исследований.

В связи с этим исследование химического поведения 3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов в реакциях с различными N,S- и N,N-бинуклеофильными реагентами, diaзоуксусным эфиром, является **актуальной задачей**.

Настоящая работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ «3-Арилметилен(арилгидразоно)-3Н-фуран(пиррол)-оны в молекулярном дизайне сложнопостроенных линейных и угловых гетероциклических систем, обладающих биологической активностью» (№10-03-00640- а) и гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых «Стратегия синтеза и получение новых (поли)гетероциклических систем, перспективных биологически активных веществ, на основе реакций замещенных фуранонов с полинуклеофильными реагентами» (МК-2054.2011.3).

**Цель работы:** заключалась в проведении комплексного исследования реакционной способности 3-арилметилен-3Н-фуран-2-онов и N-гетероаналогов в реакциях с N,N- и N,S-бинуклеофильными реагентами и диазоуксусным эфиром, определении роли функциональных фрагментов и условий реакций в осуществлении направленного синтеза новых гетероциклических систем; решении вопросов строения продуктов реакции на основании исследования методами ИК, ЯМР<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>15</sup>N спектроскопии; возможности практического использования впервые синтезированных соединений.

### **Научная новизна**

Определены закономерности и особенности реакционной способности 3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов в реакциях с N,S- и N,N-бинуклеофильными реагентами. Установлено, что наличие еноновой системы существенно расширяет синтетические возможности этих соединений, играет активную роль в реализации направлений гетероциклизации. Выявлены факторы, определяющие направление гетероциклизации и структуру образующихся продуктов.

В результате исследования синтезирован широкий спектр гетероциклических систем с различной комбинацией гетероатомов – стартовых веществ, объектов биоскрининговых исследований.

Установлено, что полученные при исследовании реакции 3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов с тиомочевинной результаты позволяют предложить пути направленного синтеза замещенных тиазинов, тиоксопиримидинов, тиазинандионов, пиримидиндионов, фуруротиазинаминов и пирролтиазинаминов варьированием условий проведения процесса (растворитель, температура, катализатор).

Показано, что принципиальное значение в направлении реакции, характере образующихся продуктов взаимодействия с бинуклеофильными реагентами имеет природа гетероатома субстрата.

Разработаны условия реакции [3+2] циклоприсоединения 5-R-фуран-2-онов, их арилметиленовых производных и N-гетероаналогов с диазоуксусным эфиром, что позволяет получать этиловые эфиры (триазо)оксадиазоспирононадиенкарбоновых кислот.

В результате исследования синтезирован широкий спектр гетероциклов, перспективных для дальнейшего исследования как в качестве синтонов для тонкого органического синтеза, так и в качестве субстратов для создания новых лекарственных и агрохимических препаратов.

**Практическая значимость** Разработаны условия и предложены эффективные способы получения ранее неизвестных производных пиримидин(ди)онов, тиазинов, тиазинаминов, тиазинандионов, diaзепинов, пирролоимидазолонов, амидов 4-оксо-4-арилбутановых кислот, пирролкарбоксамидов, этиловых эфиров ди(три)азоспиро- и фуропиразолкарбоновых кислот на основе реакции с N,N- и N,S-бинуклеофильными реагентами и диазоуксусным эфиром.

Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие выраженной ростостимулирующей активностью.

**На защиту выносятся результаты** исследования по:

- систематическому изучению синтетических возможностей 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов в реакциях с N,S- и N,N-бинуклеофильными реагентами (тиомочевинной, 2-меркапто- и 2-аминобензимидазолом, гуанидином, 1,2-диаминоциклогексаном, 5-аминотетразолом) приводящих к получению различных (поли)гетероциклических систем;

- изучению реакции [3+2]циклоприсоединения 5-R-3-Н-фуран-2-онов, их арилметиленовых производных и азотсодержащих гетероаналогов с диазоуксусным эфиром;

- установлению строения образующихся соединений на основании комплексного исследования методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$  спектроскопии;

- изучению возможностей практического использования полученных соединений.

**Апробация работы.** Основные результаты работы представлялись на

XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011); Международном конгрессе по органической химии (Казань, 2011); III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста (Москва, 2010), Всероссийской школе-конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «ХимБиоАктив» (Саратов, 2012); Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2007», «Ломоносов-2011», «Ломоносов-2013» (Москва, 2007, 2011, 2013); V всероссийской конференции студентов и аспирантов «Химия в современном мире» (Санкт-Петербург, 2011); VII и VIII Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2010, 2011); II Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2010).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 6 статей в центральной печати, из которых 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 3 статьи в сборниках научных трудов, 7 тезисов докладов.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, включая введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 169 наименований, 36 таблиц, 33 рисунка.

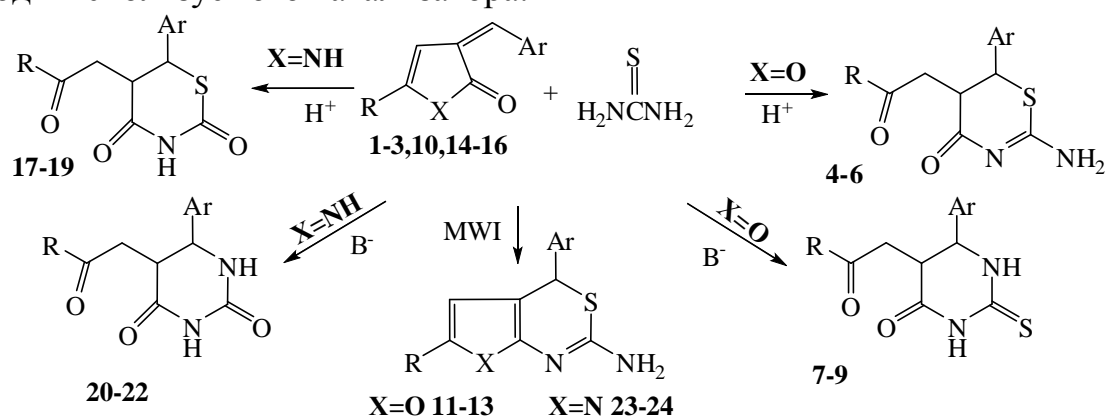
**Благодарности.** Автор выражает глубокую благодарность ведущим биологам Ботанического сада СГУ Госеновой О.Л. и Апанасовой Н.В. за помощь в проведении испытаний ростостимулирующей активности и к.х.н., доц. Аниськову А.А. за помощь в расшифровке полученных спектров.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Взаимодействие 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов с N,S-бинуклеофильными реагентами

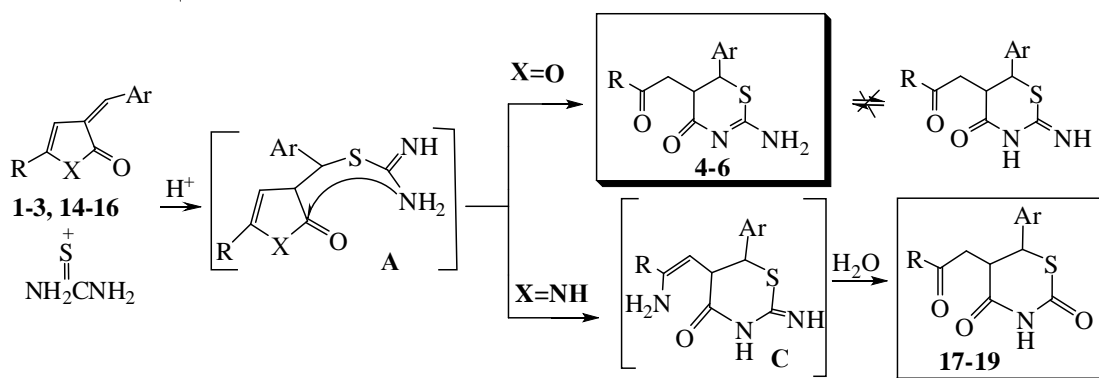
Учитывая наличие нескольких реакционных центров в молекулах 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов, наиболее характерными реакциями изучаемых соединений являются реакции с (поли)нуклеофильными реагентами. Нами в качестве бинуклеофилов при взаимодействии с производными фуран(пиррол)-2-онов использовались тиомочевина, 2-меркаптобензимидазол, 2-аминобензимидазол, гуанидин, 5-аминотетразол, 1,2-диаминциклогексан.

Взаимодействие 3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов с тиомочевинной проводили в различных условиях: в кислой и основной средах, под действием микроволнового (МВ) излучения. Выявлено, что характер образующихся продуктов, направление циклизации зависит от условий проведения реакции, природы используемого катализатора.



$X=O$  1,4,7,11 Ar=Ph, R= Ph; 2,5,8 Ar= 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= Ph; 3,6,9,12 Ar=2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= Ph; 10,13 Ar=Ph, R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.  
 $X=N$  14,17,20,23 Ar= 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= Ph; 15,18,21,24 Ar= Ph, R= Ph; 16,19,22 Ar= 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= Ph.

Исследование реакции 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран-2-онов с тиомочевинной в присутствии катализатора кислотного характера позволило разработать методику синтеза 2-амино-6-арил-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин-4-онов (4-6). Следует отметить, что условия кислотного катализа приводят к снижению активности аминогрупп тиомочевины и, как следствие, к увеличению активности тиокарбонильной группы. Эти эффекты способствуют реализации направления атаки на экзоциклический атом углерода этиленовой связи (интермедиат А) и циклизации с формированием тиазинонового цикла.

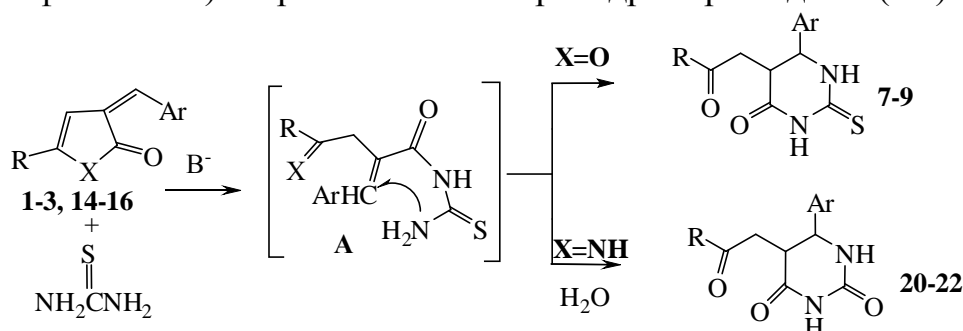


При использовании 5-R-3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов 14-16 в реакции с тиомочевинной раскрытие пиррол-2-онового цикла сопровождается

гидролизом, что позволяет получить 6-арил-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-1,3-тиазиан-2,4-дионы (**17-19**).

С целью осуществления альтернативных направлений реакции, получения азотсодержащих гетероциклов, нами были изменены условия ее проведения.

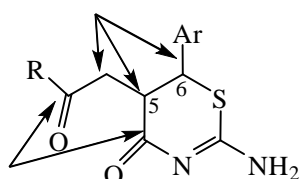
Использование основного катализа способствует активации атома азота реагента, что приводит к изменению направления реакции, атака реагента направлена на второй электронодефицитный центр – атом углерода карбонильной группы, раскрытие исходного гетероцикла соединений **1-3**, **14-16** первоначально приводит к интермедиату **A**, циклизация которого при использовании 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран-2-онов **1-3** позволяет получить 5-(2-оксо-2-фенилэтил)-6-арил-2-тиоксотетрогидропиримидин-4(1Н)-оны (**7-9**).



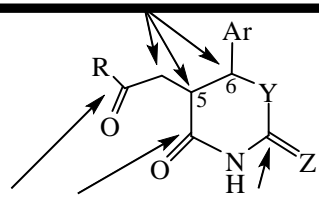
Способ получения 6-арил-5-(2-оксо-2-фенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дионов (**20-22**) основан на использовании 5-R-3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов **14-16**. С помощью ТСХ было зафиксировано образование нескольких соединений, выделить удалось только мажорные продукты **20-22**.

**ЯМР<sup>1</sup>H, м.д., J, Гц:** 2,96-3,23 (м, 1H, CH); 3,34-3,72 (дд, 1H, CH<sub>2</sub>, J 16-17, J 6); 3,79-4,10 (дд, 1H, CH<sub>2</sub>, J 16-17, J 6); 6,05-6,38 (д, 1H, CH, J 10-11).  
**ЯМР<sup>13</sup>C, м.д.:** 38,9-42,1; 45,3-49,8; 51,0-53,5.

**ЯМР<sup>1</sup>H, м.д., J, Гц:** 2,95-4,05 (м, 1H, CH); 2,19-4,08 (дд, 1H, CH<sub>2</sub>, J 13-16, J 4-6); 3,26-4,89 (дд, 1H, CH<sub>2</sub>, J 13-16, J 4-6); 4,12-6,55 (д, 1H, CH, J 8-10).  
**ЯМР<sup>13</sup>C, м.д.:** 32,2-41,0; 32,7-46,0; 42,4-55,2.



**ЯМР<sup>13</sup>C, м.д.:** 173,4-176,1; 191,8-197,3.

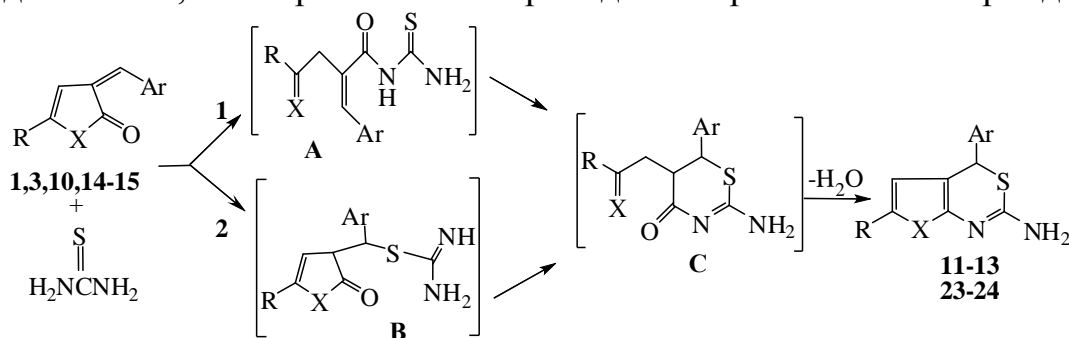


**7-9, 17-19, 20-22**  
17-19 Y= S Z=O  
7-9 Y=NH, Z=S  
20-22 Y=NH, Z=O

**ЯМР<sup>13</sup>C, м.д.:** 161,0-176,9; 168,5-182,4; 174,4-199,3.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4-9**, **17-22** по сравнению со спектрами исходных соединений отсутствуют сигналы винильных протонов, характеристическими являются два двойных дублета при вторичном атоме углерода, дублет и мультиплет третичных протонов при атомах углерода C<sup>6</sup> и C<sup>5</sup>, соответственно. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединений **4-9**, **17-22** отмечены сигналы атомов углерода карбонильных групп и тиокарбонильной группы, вторичного и третичных атомов углерода. По данным спектральных характеристик явления amino-иминной таутомерии для соединений **4-6** не наблюдается.

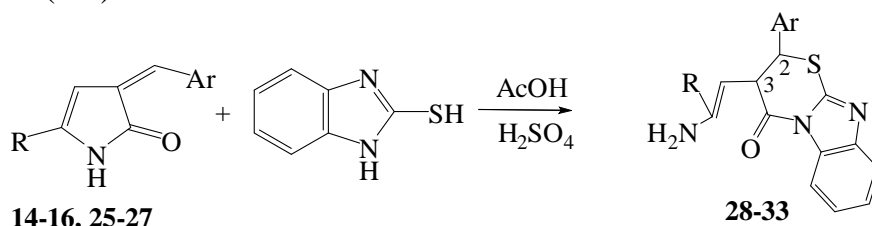
При проведении синтеза производных фуран(пиррол)2-онов с тиомочевинной под действием МВ излучения продуктами являются 4-арил-6-арил-4Н-фуро[2,3-d][1,3]тиазин-2-амины (**11-13**) и 4-арил-6-фенил-4,7-дигидропиррол[2,3-d][1,3]тиазин-2-амины (**23-24**), соответственно. В условиях микроволнового излучения возможна активация двух нуклеофильных центров тиомочевины, вследствие чего могут реализовываться два направления реакции: активация атома азота тиомочевины и его атака по атому углерода карбонильной группы субстрата с образованием промежуточных продуктов – амидов оксокарбоновых кислот **A** (направление **1**); либо атом серы тиомочевины атакует атом углерода экзоциклической двойной углерод-углеродной связи, что первоначально приводит к образованию интермедиата **B**.



Интермедиаты **A** и **B** циклизуются с образованием единого промежуточного продукта **C** - тиазин-2-амин, однако на этой стадии реакция не останавливается, и дальнейшее элиминирование молекулы воды приводит к образованию конечных продуктов реакции **11-13** и **23-24**. В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах соединений **11-13** и **23-24** отмечены синглеты протонов  $\text{NH}_2$ -группы при 1,24-1,80 м.д., протона пятичленного гетероцикла 6,44-6,81 м.д., протона при третичном атоме углерода 6,23-6,56 м.д.

Таким образом, результаты, полученные при исследовании реакции изучаемых соединений с тиомочевинной, позволили предложить пути направленного синтеза полигетероциклических структур с варьированием гетероатомов в системе.

Изучена реакция 5-R-3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов с 2-меркаптобензимидазолом. Взаимодействие осуществлено в кислой среде: при нагревании в ледяной уксусной кислоте в качестве катализатора использовалась концентрированная серная кислота. По совокупности данных элементного анализа и спектральных характеристик продукты охарактеризованы как 3-(2-амино-2-R-винил)-2-Ar-2Н-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3]тиазин-4(3Н)-оны.



**14,28** R=Ph, Ar=2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **15,29** R=Ph, Ar=Ph; **16,30** R=Ph, Ar=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **25,31** R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **26,32** R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **27,33** R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=Py.

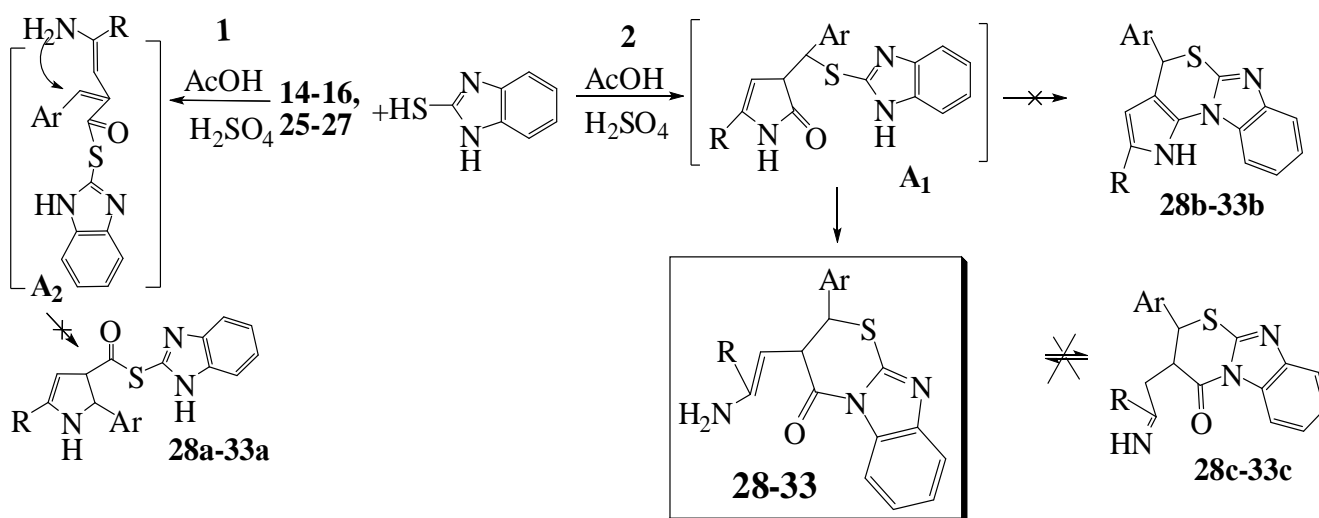


В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах соединений **28-33** отмечены дублеты винильного протона в области 5,48-5,86 м.д. и протона при третичном атоме углерода ( $\text{C}^2$ ) в области 4,10-4,23 м.д., мультиплет протона при третичном атоме углерода ( $\text{C}^3$ ) расположен в области 3,39-3,85 м.д., синглет протонов  $\text{NH}_2$ -группы отмечен при 1,56-2,10 м.д.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **28,29,31,33** в сильном поле отмечены сигналы третичных атомов углерода при 41,75-46,01 м.д., 52,92-58,87 м.д., сигналы атомов углерода енаминового фрагмента при 87,80-99,74 м.д. и при 151,5-160,1 м.д. (атом углерода, связанный с аминогруппой), сигнал карбонильной группы отмечен при 167,4-172,1 м.д.

В спектре ЯМР $^{15}\text{N}$  соединения **31** отмечены сигналы атома азота енаминного фрагмента при -282,4 м.д., а также атомы азота бензимидазольного цикла при -194,6 и -257,6 м.д. ( $\text{sp}^3$ -гибридный атом азота).

При данном взаимодействии возможно вовлечение в реакцию с меркаптобензимидазолом одного из электрофильных центров субстратов (направления **1** и **2**), с образованием интермедиатов различного строения (**A<sub>1</sub>** и **A<sub>2</sub>**).



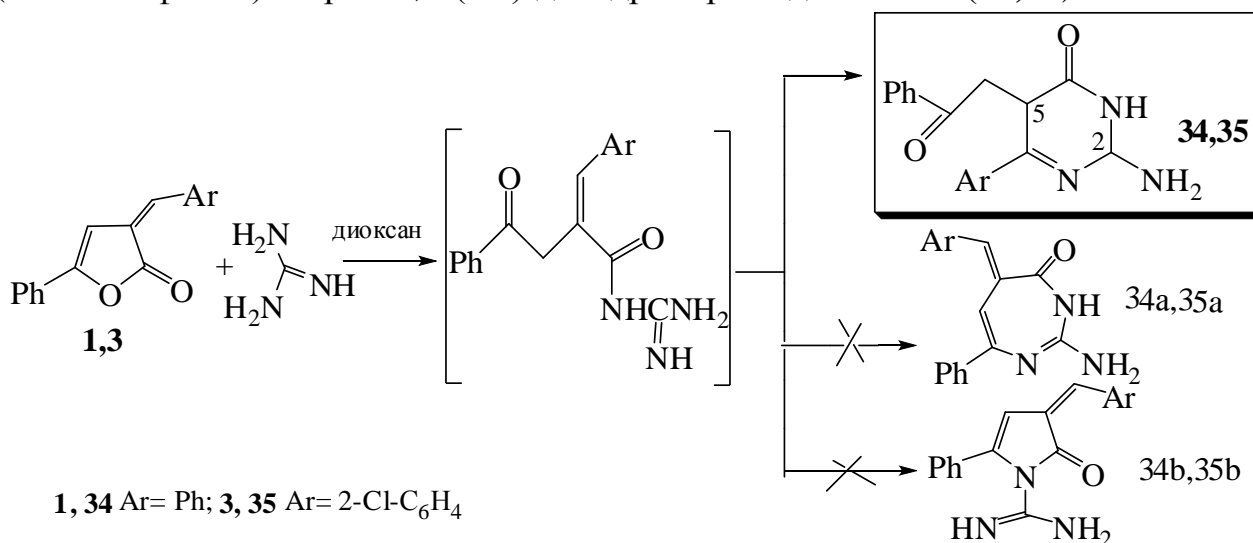
По данным физико-химических методов анализа реализуется направление стабилизации последних, связанное с атакой меркапто-группы реагента на атом углерода экзоциклической связи, последующим раскрытием исходного пирролонового цикла и образованием продуктов **28-33**. Следует отметить, что данные ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$  спектроскопии свидетельствуют о существовании соединений **28-33** в енаминной форме.

## 2. Взаимодействие 5-R-3-арилметилен-3H-фуран(пиррол)-2-онов с N,N- бинуклеофильными реагентами

В качестве N,N-бинуклеофильных реагентов в реакциях с 5-R-3-арилметилен-3H-фуран(пиррол)-2-онами использовали гуанидин, 2-аминобензимидазол, 5-аминотетразол и 1,2-диаминоциклогексан.

Реакция 5-арил-3-ариметилен-3H-фуран-2-онов **1,3** с карбонатом гуанидина проводилась при нагревании в диоксане. Продукты с помощью

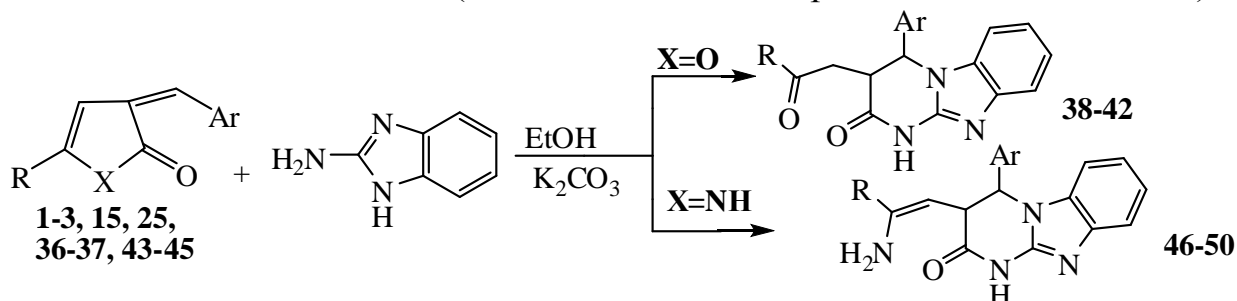
данных физико-химических методов анализа охарактеризованы как 2-амино-5-(2-оксо-2-фенил)-6-арил-2,3-(5H)-дигидропиримидин-4-оны (**34,35**).



Ключевыми для установления строения являлись: сигнал протона при третичном атоме углерода C<sup>2</sup>, который проявляется в виде синглета при 6,40-6,43 м.д., сигналы протонов метиленовой группы (два триплета в области 3,38-3,64 м.д.), мультиплет протона при третичном атоме углерода C<sup>5</sup> при 4,08-4,11 м.д.

Схема образования продуктов предполагает первоначальное возникновение интермедиата ациклического строения, с последующей ациклизацией за счет второго нуклеофильного центра гуанидина и ариметиленового фрагмента, что приводит к образованию замещенных 2-аминопиримидин-4-онов (**34,35**). Другие возможные пути гетероциклизации – атака аминогруппы гуанидина по атому углерода карбонильной группы с образованием замещенных пиррол-2-онов (**34a,35a**) или производных диазепинонов (**34b,35b**) не реализуются.

2-Аминобензимидазол имеет в структуре неравноценные по нуклеофильности атомы азота и представляет интерес с точки зрения теоретической химии. Реакция 5-R-3-арилметилен-3H-фуран(пиррол)-2-онов с 2-аминобензимидазолом проводилась при нагревании в этиловом спирте в условиях основного катализа (в качестве катализатора использовался поташ).

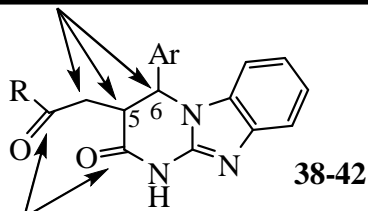


X=O **1, 38** Ar=Ph, R=Ph; **2, 39** Ar= 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= Ph; **3, 40** Ar=2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= Ph; **36, 41** Ar=3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **37, 42** Ar=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. X=NH **15, 46** Ar=Ph, R=Ph; **25, 47** Ar=2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **43, 48** Ar=4-NMe<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=Ph; **44, 49** Ar=3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **45, 50** Ar=Py, R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Данные физико-химических методов анализа позволяют сделать вывод о строении полученных соединений - 3-(2-амино-2-арилвинил)-4-арил-3,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-2(1H)-онов (**46-50**) и 4-арил-3-(2-оксо-2-арилвинил)-4,5-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-2(1H)-онов (**38-42**).

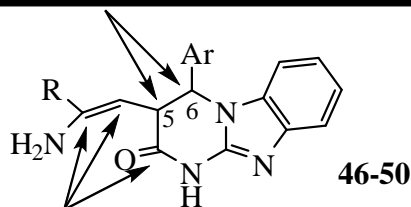
оксо-2-арилэтил)-3,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-2(1H)-онов (38-42).

ЯМР<sup>1</sup>H, м.д., J Гц: 4,21-4,43 (дд, 1H, CH<sub>2</sub>, J 16, J 8); 4,54-4,76 (дд, 1H, CH<sub>2</sub>, J 16, J 8); 6,35-6,69 (д, 1H, CH, J 8); 2,29-3,81 (м, 1H, CH).  
ЯМР<sup>13</sup>C, м.д.: 32,3-37,8; 39,8-45,6; 56,7-58,5.



ЯМР<sup>13</sup>C, м.д.: 188,2-196,4; 197,9-200,1.

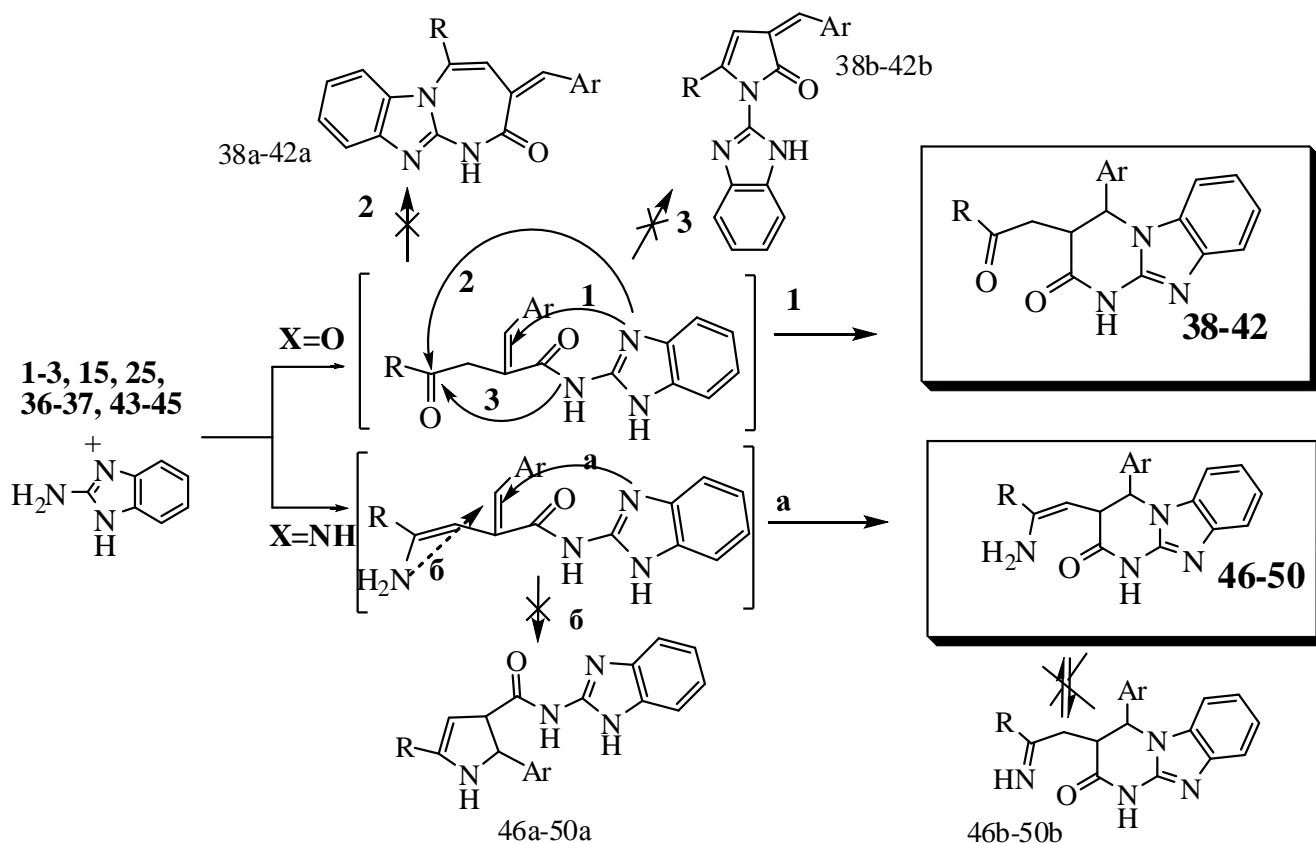
ЯМР<sup>1</sup>H, м.д., J, Гц: 6,34-6,65 (д, 1H, =CH, J 6); 5,12-5,76 (д, 1H, CH, J 6); 3,50-3,79 (м, 1H, CH).  
ЯМР<sup>13</sup>C, м.д.: 31,8-34,3; 32,9-37,1.



ЯМР<sup>13</sup>C, м.д.: 98,6-101,1; 151,2-164,7; 171,2-173,9.

Характеристическими в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах соединений **38-42** и **46-50** являются сигналы протонов при третичных атомах углерода – дублет (при C<sup>6</sup>) и мультиплет (при C<sup>5</sup>), два двойных дублета протонов при вторичном атоме углерода (для соединений **38-42**) и дублет винильного протона (для соединений **46-50**).

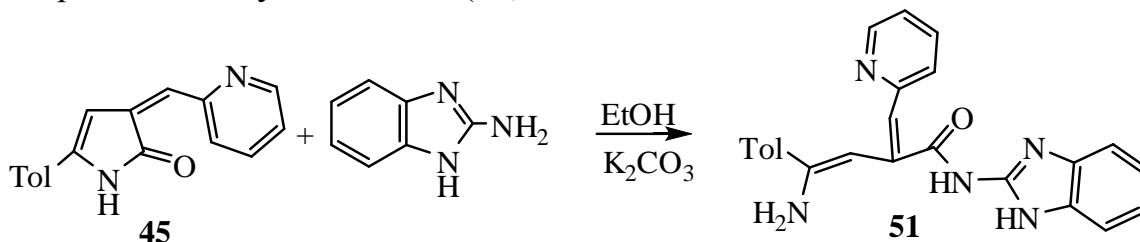
Вероятно, аминогруппа реагента направленно атакует электронодефицитный центр молекулы субстрата в положение C<sup>2</sup>, раскрывая исходный гетероцикл.



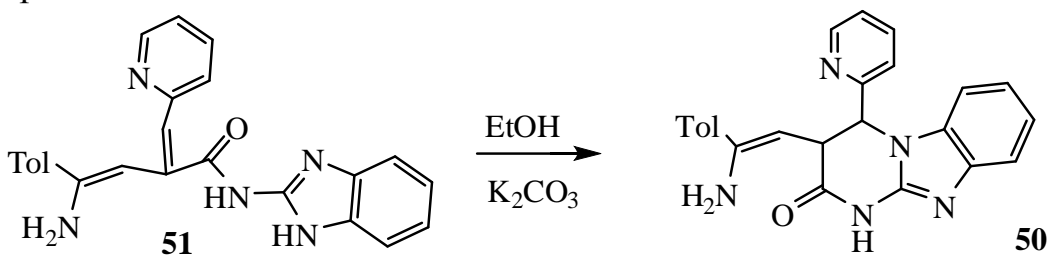
В случае введения в реакцию в качестве субстратов производных 3Н-фуран-2-онов **1-3**, **36-37** стабилизация образующегося интермедиата осуществляется в результате атаки  $sp^2$ -гибридного атома азота бензимидазольного фрагмента по этиленовой связи, что приводит к образованию шестичленных гетероциклических структур **38-42** (направление **1**). Другие возможные направления стабилизации, связанные с участием атома углерода оксогруппы (направление **2**) и амидного атома азота (направление **3**) не реализуются.

Использование в качестве субстратов производных пиррол-2-онов **15**, **25**, **43-45** после первоначальной атаки нуклеофильного центра 2-аминобензимидазола по карбонильной группе пиррол-2-онового фрагмента приводит к раскрытию исходного гетероцикла и, помимо аналогичной стабилизации интермедиата с образованием имидазопиримидинов (направление **а**), возможно дополнительное направление: этиленовую связь может атаковать аминогруппа, что привело бы к получению пятичленных дигидропиррольных циклов **46а-50а** (направление **б**). Однако данные физико-химических методов анализа подтверждают выделение соединений **46-50**.

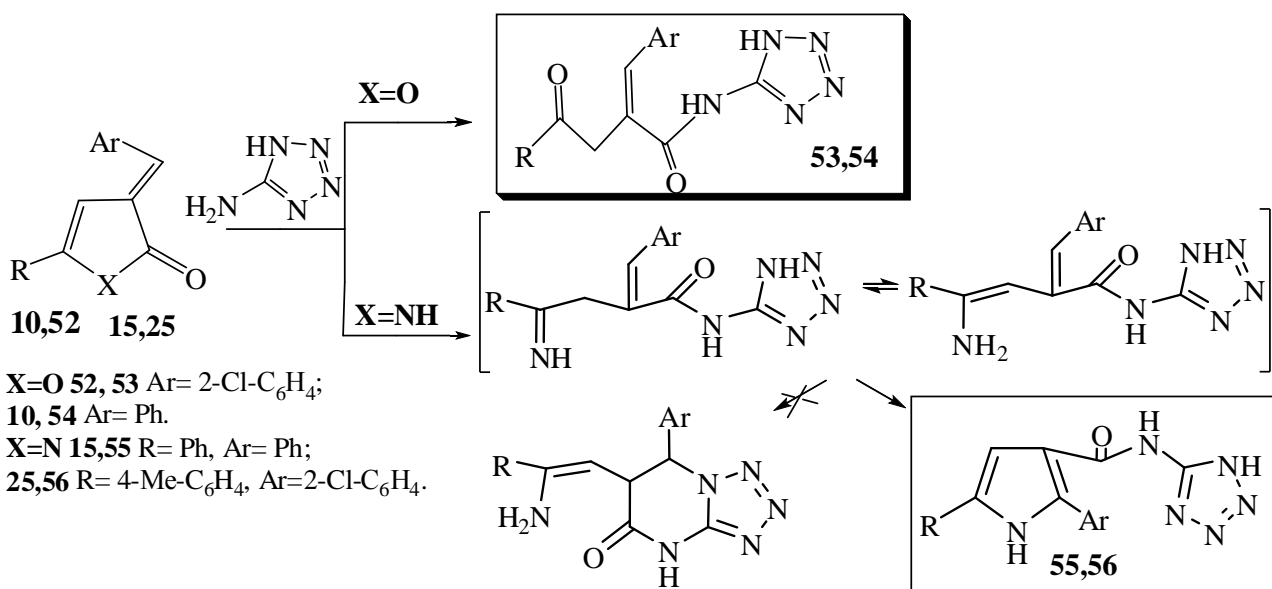
Для подтверждения предложенной схемы на примере реакции 5-(4-метилбензол)-3-(2-пиридилметилен)-3Н-пиррол-2-она **45** с 2-аминобензимидазолом из реакционной смеси после 3 часов нагревания выделено соединение, охарактеризованное с помощью спектральных характеристик как бут-3-енамид (**51**).



При дальнейшем нагревании реакционной смеси реакция протекает более глубоко и приводит к гетероциклизации соединения **51** согласно предложенной схеме с образованием соединения **50**.



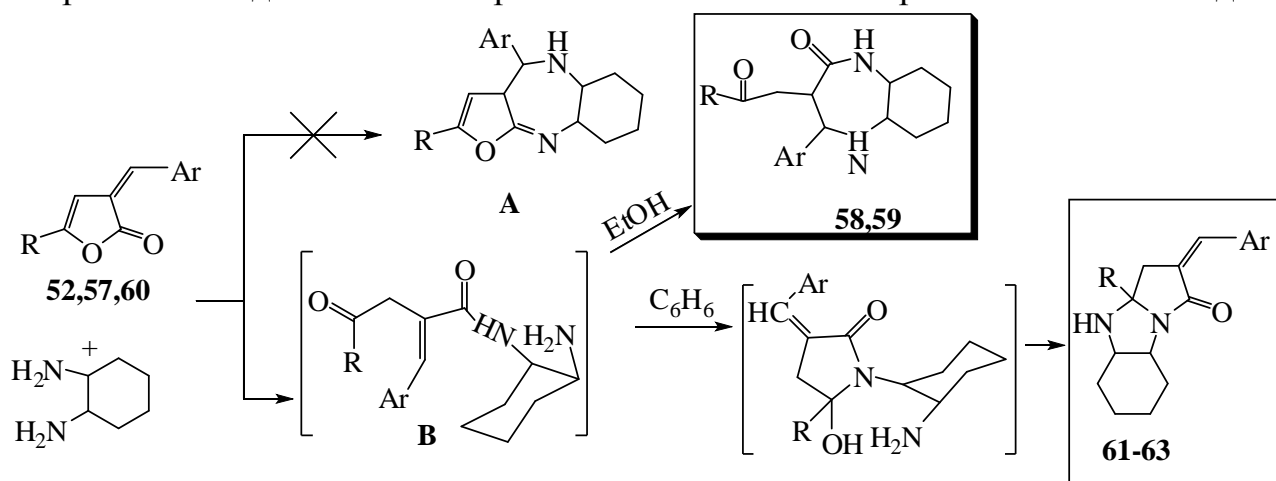
Взаимодействие 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов с 5-аминотетразолом проводили при нагревании в этаноле в условиях основного катализа, в качестве катализатора использовали триэтиламин. В результате реакции были выделены продукты, которые по данным физико-химических методов анализа охарактеризованы как амиды 4-оксо-4-арил-бутановых кислот (**53,54**) и пиррол-3-карбоксамиды (**55,56**).



Использование 5-аминотетразола, как нуклеофильного реагента с более низкой основностью, в реакциях с 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран-2-онами не позволяет получить продукт гетероциклизации, реакции останавливаются на стадии амидов **53,54**, ни одно из возможных направлений циклизации в выбранных условиях не реализуется.

При взаимодействии 5-R-3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов с 5-аминотетразолом первая стадия реакции аналогична, но на стадии образования ациклического интермедиата реакция не останавливается. Структурная особенность интермедиата, наличие дополнительного центра – енаминного фрагмента – способствует азагетероциклизации с его участием и образованию продуктов **55,56**, что подтверждается физико-химическими методами анализа.

Взаимодействие 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран-2-онов с 1,2-диаминоциклогексаном, имеющим в своем составе две эквивалентные аминогруппы, проводилось при различных условиях: нагревание в этиловом спирте и более длительное нагревание в бензоле с азеотропной отгонкой воды.



**52,58,61** R= 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar= 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **57,59,62** R= Ph, Ar= 2-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **60,63** R= 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar= 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Совокупность спектральных характеристик позволила сделать вывод об образовании 4-арил-3-(2-оксо-2-арилэтил)-октогидро-1Н-бензо[*b*][1,4]дiazепин-2(3Н)-онов (**58,59**) и 2-арилметилен-3а-арил-декагидро-1Н-бензо[*d*]-пирроло-[1,2-*a*]-имидазол-1-онов (**61-63**).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **58,59** присутствуют дублет и мультиплет протонов при третичных атомах углерода диазепинового цикла при 6,11-6,21 м.д. (при  $\text{C}^4$ ) и 3,67-3,80 м.д. (при  $\text{C}^3$ ), соответственно, два мультиплета протонов при вторичном углеродном атоме в области 3,20-3,54 м.д. и 4,11-4,34 м.д. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **61-63** сигнал протона при  $\text{sp}^2$ -гибридном атоме углерода проявляется в виде синглета при 6,74-7,09 м.д., протоны метиленовой группы пирролонового цикла в виде дублета проявляются при 3,32-3,41 м.д.

Принимая во внимание, что в структуре замещенных 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран-2-онов содержится еноновый фрагмент, можно было ожидать неоднозначного протекания реакции.

В случае если первоначально атакуется положение 2 фуранового цикла, происходит расщепление фуранового кольца, что приводит к амиду 4-оксо-4-арилбутановой кислоты (**B**). Известно, что амиды оксокислот способны к кольчато-цепной таутамерии. Последующая гетероциклизация с участием атома азота свободной аминогруппы и атомом углерода арилметиленового фрагмента приводит к структуре диазепинона (**58,59**). В более жестких условиях получены продукты реакции, протекающей по альтернативному направлению гетероциклизации: атака амидного азота интермедиата **B** на электронодефицитный атом углерода оксогруппы приводит к образованию продукта двойной гетероциклизации трициклического строения (**61-63**).

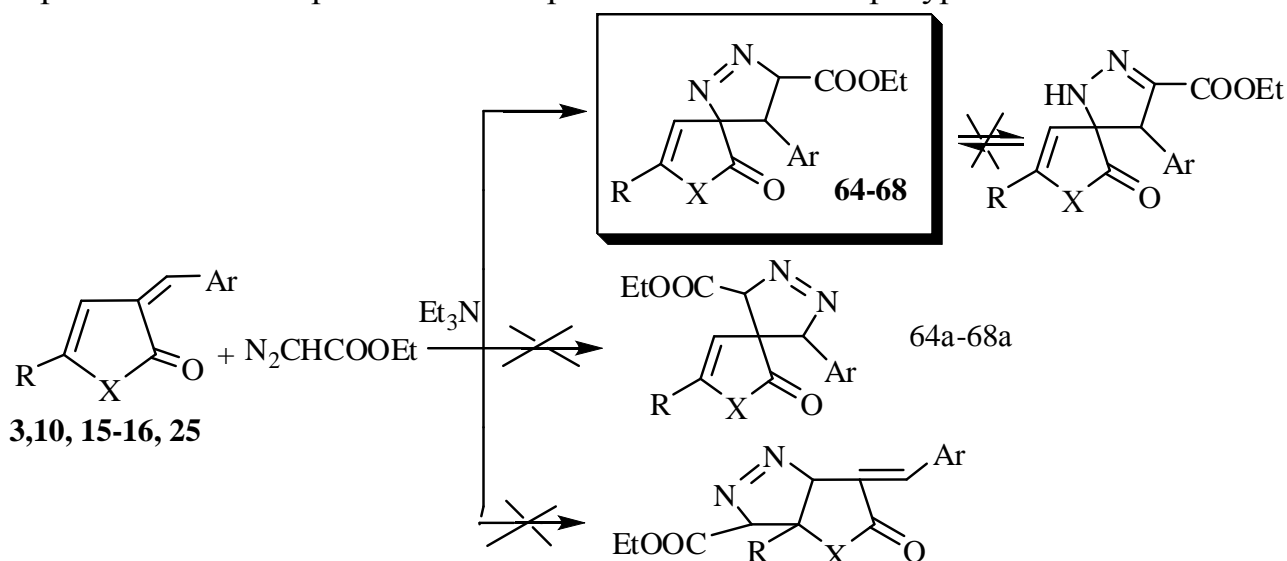
Таким образом, выявлены особенности взаимодействия 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран-2-онов с 1,2-диаминциклогексаном, получены арилметилензамещенные производные соединений, имеющих в составе пирролидиновый фрагмент, сконденсированный с имидазолидиновым циклом, недоступные другими путями.

### **3. 3Н-Фуран-2-оны, их арилметиленовые производные и N-гетероаналоги в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с диазоуксусным эфиром**

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения – один из наиболее распространенных способов получения гетероциклических соединений. Наличие в арилметиленовых производных 3Н-фуран-2-онов нескольких  $\text{C}=\text{C}$  связей (циклическая и экзоциклическая) позволяет использовать данные системы в качестве диполярофилов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. С целью получения спиропиразолоновых структур в качестве диполя нами применялся диазоуксусный эфир.

В ранее изученных условиях получить спироциклические соединения на основе взаимодействия 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов с диазоуксусным эфиром не удавалось, реакция проходила с расширением цикла и элиминированием молекулы азота, были получены замещенные пиран-3-оны. Нами разработаны условия и впервые получены продукты [3+2]-циклоприсоединения диазоуксусного эфира по экзоциклической этиленовой связи соединений ряда 3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов. Реакции **3**, **10**,

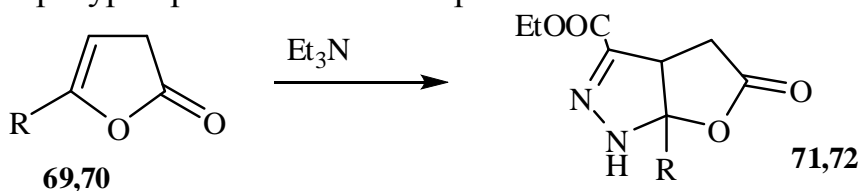
**15-16, 25** с диазоуксусным эфиром проводилась при постоянном перемешивании в триэтиламинe при комнатной температуре.



$X=O$  **3, 64** Ar=2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= Ph; **10,65** Ar=Ph, R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.  $X=NH$  **15,66** Ar= Ph, R= Ph;  
**16,67** Ar= 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= Ph, **25,68** Ar= 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

По данным физико-химических и спектральных характеристик реакция 3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов с диазоуксусным эфиром протекает селективно, с образованием спироциклических структур – этиловых эфиров оксадиазоспирононадиенкарбоновой кислоты (**64-65**), триазоспирононадиенкарбоновой кислоты (**66-68**). Характеристическими являются сигналы спироциклического атома углерода в спектре ЯМР <sup>13</sup>С при 58,8-59,8 м.д. и два дублета протонов при третичных атомах углерода в спектре ЯМР <sup>1</sup>Н при 4,18-5,00 м.д. и 4,51-5,05 м.д. Отсутствие в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н синглетов протонов при третичных атомах углерода позволяет исключить образование 2,3-диазоспиро[4,4]нона-2,8-диеновой структуры (64а-68а). В изученных условиях присоединение по двойной углерод-углеродной связи фуранонового кольца не наблюдается, что, вероятно, связано с большей доступностью и поляризацией экзоциклической С=С связи.

Показана возможность вовлечения диазоуксусного эфира в реакцию [3+2]-циклоприсоединения по двойной углерод-углеродной связи фуранонового цикла. Впервые бициклические структуры получены на основе реакции 5-фенил-3Н-фуран-2-онов **69,70** с диазоуксусным эфиром в триэтиламинe при комнатной температуре при постоянном перемешивании.



**69, 71** R= 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **70, 72** R= Ph.

Направление циклизации, доказательство строения конечных продуктов – этиловых эфиров 5-оксо-6а-арил-3а,4,5,6а-тетрагидро-1Н-фуру[2,3-с]пирозол-3-карбоновой кислоты **71,72** – сделано на основе данных ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С спектроскопии. В спектре ЯМР <sup>13</sup>С характеристическим является сигнал

четвертичного атома углерода при 88,90-90,08 м.д.; в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  – триплет протона при третичном атоме углерода 4,11-4,21 м.д., два двойных дублета метиленовой группы в области 5,11-5,13 м.д. и 5,31-5,37 м.д.

Таким образом, в результате взаимодействия 5-арил-3Н-фуран-2-онов, их 3-арилметиленовых производных и гетероаналогов с диазоуксусным эфиром, выступающем в роли 1,3-диполя, в триэтилаmine удалось получить соединения – продукты [3+2]циклоприсоединения. Показано, что в ряду 3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов взаимодействие происходит по наиболее поляризованной и стерически доступной экзоциклической двойной углерод-углеродной связи. При ее отсутствии, циклоприсоединение осуществляется по двойной углерод-углеродной связи фуранонового цикла.

#### 4. Возможные направления практического использования полученных соединений

Структурные фрагменты исследуемых субстратов и реагентов, как уже отмечалось ранее, входят в состав природных соединений и синтетических лекарственных препаратов. Известна ростостимулирующая активность соединений тиазолидинового и тиадиазолинового рядов. В связи с этим с целью поиска возможности практического применения в качестве регуляторов роста выбраны представители разных рядов впервые синтезированных соединений, содержащие в своем составе тиазиновый цикл **6,17,28**.

Исследование ростостимулирующей активности синтезированных соединений проводилось в лаборатории генетики Ботанического сада Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского. В исследовании использовали семена кукурузы *Zea mays* L. генерации 2010 года. Контролем служили зерна, пророщенные в дистиллированной воде. Для оценки и сравнения величины рострегулирующего эффекта были использованы семена, пророщенные в растворе 3-индолилуксусной кислоты. Рострегулирующий эффект вещества оценивался по таким количественным показателям, как средняя длина зародышевого корня и проростка по отношению к контролю, а также по общему количеству проросших семян.

Ростостимулирующая активность тиазинов изучалась для различных концентраций активного вещества, представляющими собой ряд десятикратных разведений. Приготовленные концентрации составили:  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$  моль/л.

При изучении ростостимулирующей активности впервые синтезированных соединений **6,17,28**, содержащих в своем составе тиазиновый цикл, выявлено, что наиболее выраженное положительное влияние на рост проростков и корней кукурузы *Zea mays* L. оказывают вещества **17** и **28**, соответственно; оптимальной концентрацией для данных соединений является минимальная концентрация  $10^{-7}$  М.



## ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено комплексное исследование реакции гетероциклизации 3-арилметилен-3H-фуран(пиррол)-2-онов под действием N,S- и N,N-бинуклеофильных реагентов (тиомочевины, 2-меркаптобензимидазола, 2-аминобензимидазола, гуанидина, 5-аминотетразола, 1,2-диаминоциклогексана), что позволило установить основные закономерности и особенности процессов циклизации, определить роль условий реакции, предложить и обосновать вероятные направления и схемы процессов.

2. Результаты, полученные при исследовании реакции 3-арилметилен-3H-фуран(пиррол)-2-онов с тиомочевинной, позволили предложить пути направленного препаративного метода синтеза полигетероциклических структур с варьированием гетероатомов в системе (пиримидин(ди)онов, тиазинов, тиазинаминов, тиазинандионов).

3. Предложен эффективный метод синтеза функционально замещенных бензоимидазотиазинов на основе реакции исследуемых соединений с 2-меркаптобензимидазолом, установлено, что взаимодействие протекает региоселективно по сопряженной системе  $-C=C-C=O$  связей 3-арилметилен-3H-пиррол-2-онов.

4. В результате исследования реакции 3-арилметилен-3H-фуран(пиррол)-2-онов с N,N-бинуклеофильными реагентами (2-аминобензимидазолом, гуанидином, 5-аминотетразолом, 1,2-диаминоциклогексаном) установлено, что реакция осуществляется по карбонильной группе сопряженной еновой системы связей с раскрытием исходных гетероциклов и приводит к образованию замещенных дигидробензимидазо(аминодигидро)пиримидинов, амидов 4-оксобутановых кислот, пиррол-3-карбоксамидов, бензодиазепинов, бензопирролоимидазолонов. Найдены условия реакции для каждого из реагентов, предложены схемы реакций.

5. Изучено взаимодействие 3-арилметилен-3H-фуран(пиррол)-2-онов с диазоуксусным эфиром. Показано, что реакция протекает селективно как [3+2]-циклоприсоединение по наиболее поляризованной экзоциклической двойной углерод-углеродной связи с образованием (оксадиазо)триазоспиронадиеновых структур.

6. При изучении биологической активности синтезируемых соединений выявлено, что наибольшей ростостимулирующей активностью обладают 6-(2-хлорфенил)-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-1,3-тиазинан-2,4-дион (выраженное положительное влияние на рост проростков кукурузы *Zea mays* L.) и 3-(2-амино-2-фенилвинил)-2-(2-хлорофенил)-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3]тиазин-4(3H)-он (выраженное положительное влияние на рост корней кукурузы *Zea mays* L.).

## Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Камнева И.Е., Бурухина О.В., Егорова А.Ю. Расширение гетероцикла 5-арил-3-арилметиленфуран-2(3Н)-онов под действием диазоуксусного эфира. // Изв. акад. наук. Серия химическая. 2007. № 10. С. 2049-2050.
2. Бурухина О.В., Транковский А.Б., Егорова А.Ю. Взаимодействие арилметилен-3Н-пиррол(фуран)-2-онов с диазоуксусным эфиром // Фундаментальные исследования. 2007. №5. С. 79-80.
3. Бурухина О.В., Аниськова Т.В., Егорова А.Ю. Взаимодействие 5-арил-3Н-фуран-2-онов и их 3-арилметиленпроизводных с тиосемикарбазидом // Журнал органической химии. 2012. Вып. 5. Т. 48. С. 749-750.
4. Burukhina O.V., Anis'kova T.V., A.Yu. Yegorova Reactions of 3-arylmethylidene-3H-pyrrol-2-ones with 2-mercaptobenzimidazole // European Journal Of Natural History. 2011. № 2. P. 56-57.
5. Бурухина О.В., Аниськова Т.В., Егорова А.Ю. Взаимодействие 5-фенил-3-арилметилен-3Н-фуран-2-онов с тиомочевинной в основной среде // Современные наукоёмкие технологии. 2012. № 10 С. 73-75
6. Бурухина О.В., Аниськова Т.В., Егорова А.Ю. 5-Арил-3-арилметилен-3Н-пиррол-2-оны в реакциях с 2-аминобензимидазолом // Современные наукоёмкие технологии. 2012. № 10. С. 75-76.
7. Егорова А.Ю., Бурухина О.В., Аниськова Т.В., Неровная Г.В. Взаимодействие 3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов с 2-меркаптобензимидазолом // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Сб. науч. тр. Саратов: изд-во «КУБиК». 2010. С.56-57.
8. Бурухина О.В., Наследскова Е.А., Егорова А.Ю. Взаимодействие 3-арилметилен-3Н-фуран-2-онов с тиомочевинной // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сб. науч. трудов VIII Всерос. конф. молодых ученых с межд. участ. Саратов: изд-во «КУБиК». 2011. С.51-52.
9. Бурухина О.В., Егорова А.Ю. Взаимодействие 5-арил-3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов с 2-аминобензимидазолом // Химия биологически активных веществ: Межвузовский сборник научных трудов Всероссийской школы-конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием. Саратов: Изд-во «КУБиК». 2012. С. 53-54.
10. Бурухина О.В., Транковский А.Б., Егорова А.Ю. Взаимодействие арилиден-3Н-пиррол(фуран)-2-онов с диазоуксусным эфиром. // Материалы Междунар. конф. Студентов и аспирантов по фундамент. наукам «Ломоносов-2007». Секция «Химия». Москва: Изд-во «Мысль». 2007. Т.2. С. 154.
11. Аниськова Т.В., Бурухина О.В., Чадина В.В., Егорова А.Ю. Химическая модификация 3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов в соединения, обладающие биологической активностью // Сб. тез. III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста. 2010. С. 83.
12. Бурухина О.В., Солодков А.А. 3-Арилметилен-3Н-пиррол-2-оны в реакции с 2-меркаптобензимидазолом // Материалы Междунар. конф. Студентов и аспирантов по фундамент. наукам «Ломоносов-2011». Секция «Химия». [Электронный ресурс] М.: МАКС Пресс. 2011. 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM).

13. Aniskova T.V., Aniskov A.A., Burukhina O.V., Kamneva I.E., Yegorova A.Yu. Cycloaddition reaction of arylmethyldene-3H-furan-2-ones// Book of abstracts International Congress on Organic Chemistry. Kazan. 2011. P.125.

14. Бурухина О.В., Аниськова Т.В., Егорова А.Ю. Синтез биологически активных веществ на основе взаимодействия арилметиленовых 3Н-фуран(пиррол)-2-онов с N, S-бинуклеофилами// XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 4 т. Т.1: тез. докл. Волгоград:ИУНЛ ВолгГТУ. 2011. С. 140.

15. Бурухина О.В., Аниськова Т.В. Взаимодействие арилметилен-3Н-фуран (пиррол)- 2-онов с N, S-бинуклеофильными реагентами// Химия в современном мире. Пятая всероссийская конференция студентов и аспирантов. Тезисы докладов. СПб.: ВВМ. 2011. С. 329.

16. Бурухина О.В. Взаимодействие 5-арил-3-арилметилен-3Н-фуран(пиррол)-2-онов с тиомочевинной под действием микроволнового излучения // Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2013» [Электронный ресурс] Секция «Химия». М.: Макс Пресс. 2013. 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM).