

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

Превращения 2-пентен- и пентан-1,5-дионов с тиосемикарбазидом

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Маракаевой Анастасии Вячеславовны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

Н.В.Пчелинцева

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

О.В.Федотова

инициалы, фамилия

Саратов 2016

Введение

Важным классом органических соединений, представляющих значительный интерес вследствие доступности, разнообразия химических превращений, возможностей практического применения, являются (алкил)арилзамещенные 1,5-дикетоны. На основе галогензамещенных 2-пентен- и пентан-1,5-дионов в реакциях с нуклеофильными реагентами получены ряды пяти-, шестичленных N,O,S-содержащих гетероциклических соединений, обладающих широким спектром биологической активности: ароилхлорфураны и дихлорпиридины проявляют фунгицидную активность, хлорзамещенные соли пирилия и тиопирилия – антимикробную, дихлорпентендионы активны в отношении возбудителей туберкулеза.

Менее изучены в теоретическом и прикладном аспектах превращения галогензамещенных пентандионов с бинуклеофильными реагентами, позволяющими ввести два гетероатома в структуру гетероцикла. Известно, что при взаимодействии дихлорпентандионов с тиомочевинной образуются бисаминотиазолы. Примеров участия других бинуклеофильных реагентов в реакциях с α -галогензамещенными пентандионами в литературе не найдено. Также отсутствуют сведения о превращениях 2-пентен-1,5-дионов с N,S-бинуклеофильными реагентами.

В связи с этим, целью работы явилось осуществление синтеза триарилзамещенных 2-пентен- и пентан-1,5-дионов, проведение реакций монобромирования пентан-1,5-дионов и установление направлений превращения 2-пентен-1,5-диона и монобромпентандиона с тиосемикарбазидом.

Обсуждение результатов

Из представленного в литературном обзоре материала видно, что возможности карбонильных соединений, их α -галогензамещенных аналогов и полинуклеофильных реагентов в синтезе как простых гетероциклов, так и сложных гетероциклических конденсированных систем практически неисчерпаемы. В большей части приведенных в обзоре статей обсуждаются результаты не только синтеза гетероциклических соединений, но и их испытаний на биологическую активность. Поэтому целью данной работы явился направленный синтез потенциально биологически активных соединений на основе 1,5-дикетонов.

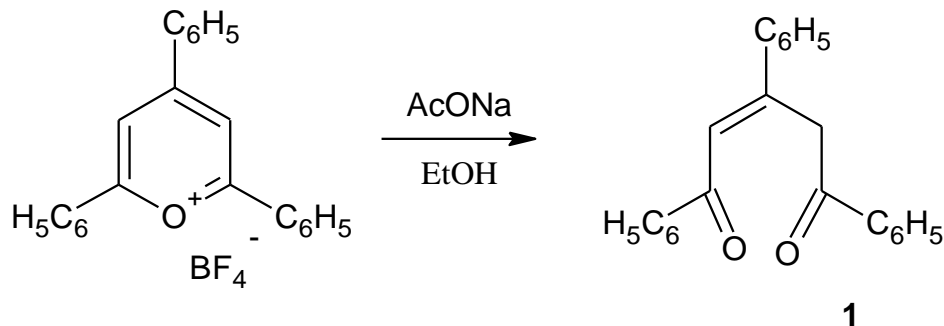
α,β -Непредельные кетоны, α -галогенкетоны и тиосемикарбазиды не только обеспечивают простые и удобные методы получения гетероциклов (уточним), но зачастую оказываются единственными веществами, из которых возможен их синтез. Таким образом, перспективность использования пентен- и α -бромпентан-1,5-дионов в качестве синтонов и тиосемикарбазиды в качестве реагентов для синтеза гетероциклов является бесспорной и очевидной.

Задачи исследования:

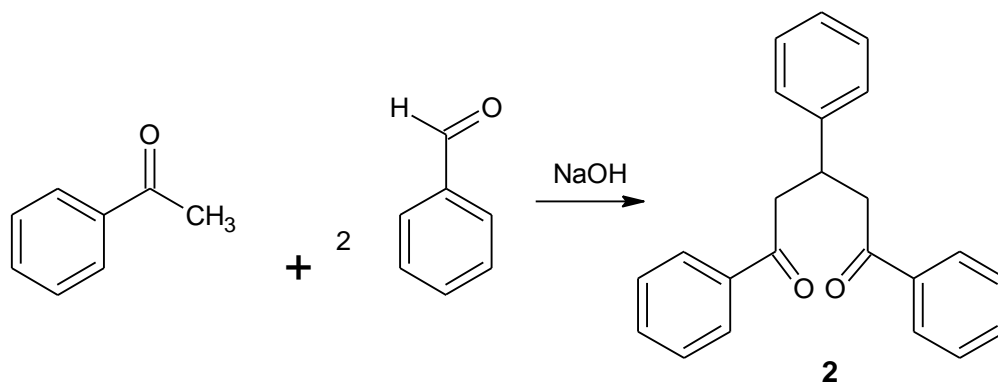
- Синтез исходных пентен- и пентан-1,5-дионов;
- Подбор условий для монобромирования;
- Осуществление взаимодействия с тиосемикарбазидом в условиях варьирования параметров реакции;
- Установление строения и состава синтезированных соединений.

В плане изучения сравнительного поведения триарилзамещенных 2-пентен- и пентан-1,5-дионов с тиосемикарбазидом, а также выяснения характера превращений 2-бромпентандионов с тиосемикарбазидом получены следующие субстраты.

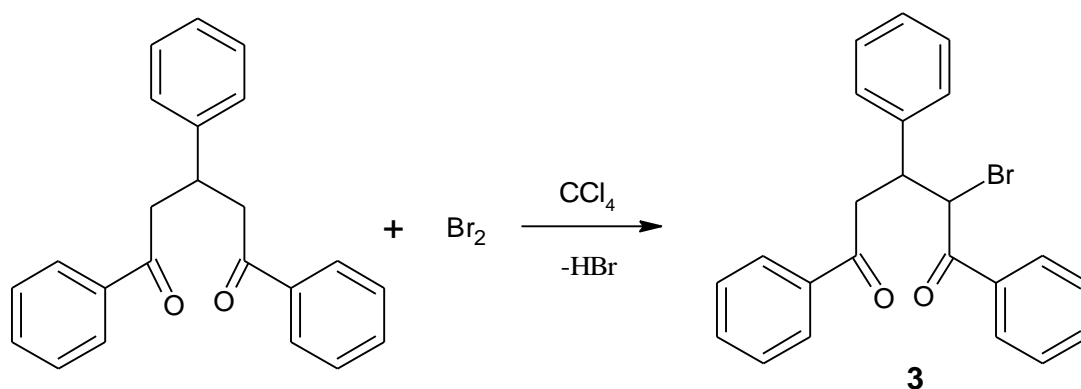
1,3,5-Трифенил-2-пентен-1,5-дион **1** получен по известному способу основного гидролиза борфтората 2,4,6-трифенилпирилия при нагревании в этаноле в присутствии 4-х кратного избытка ацетата натрия и 5-тикратного избытка оксида алюминия с выходом 94%. Т.пл.119-120°C (этанол).



1,3,5-Трифенилпентан-1,5-дион **2** и синтезирован по известной методике в результате конденсации ацетофенона и бензальдегида в условиях щелочного катализа, с выходом 64%.

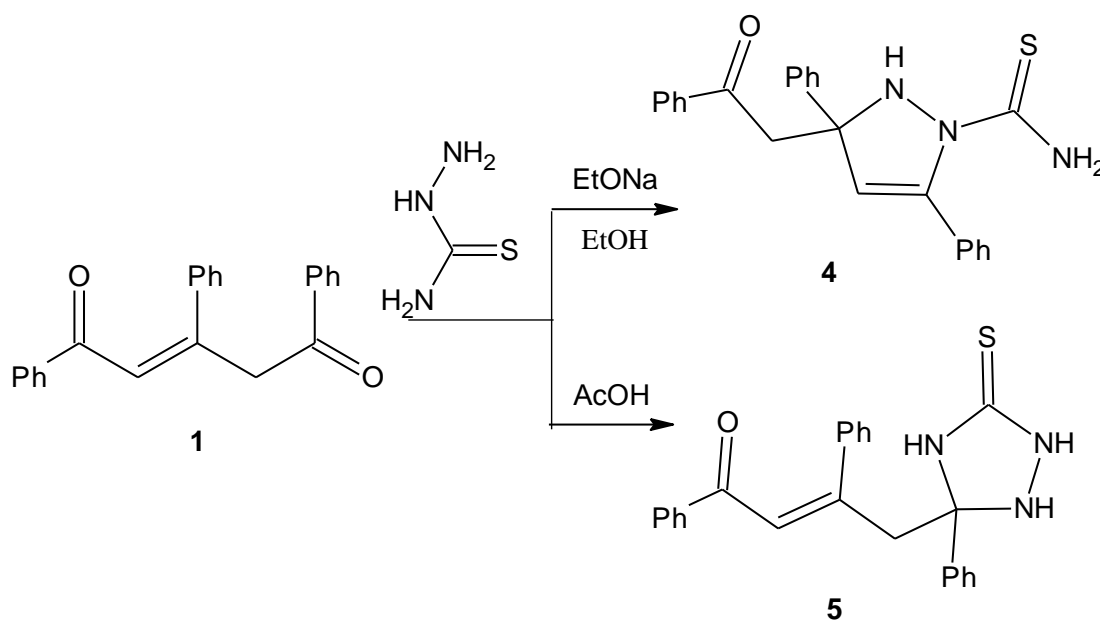


В случае 1,3,5-трифенилпентан-1,5-диона **2** выдержаны условия для монобромирования по α -положению к одной из карбонильных групп при медленном прикапывании в течение 40 мин при охлаждении. В результате реакции был получен 2-бром-1,3,5-трифенилпентан-1,5-дион **3** с выходом 82% - бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в хлороформе, ацетоне и других органических растворителях, хуже растворимы в этаноле, что использовано для очистки вещества перекристаллизацией. Т.пл. 124-126°C (этанол). В ИК спектре **2** имеются полосы поглощения двух разных карбонильных групп: свободной и сопряженной с атомом галогена 1685-1690 и 1700-1705 см⁻¹ соответственно.



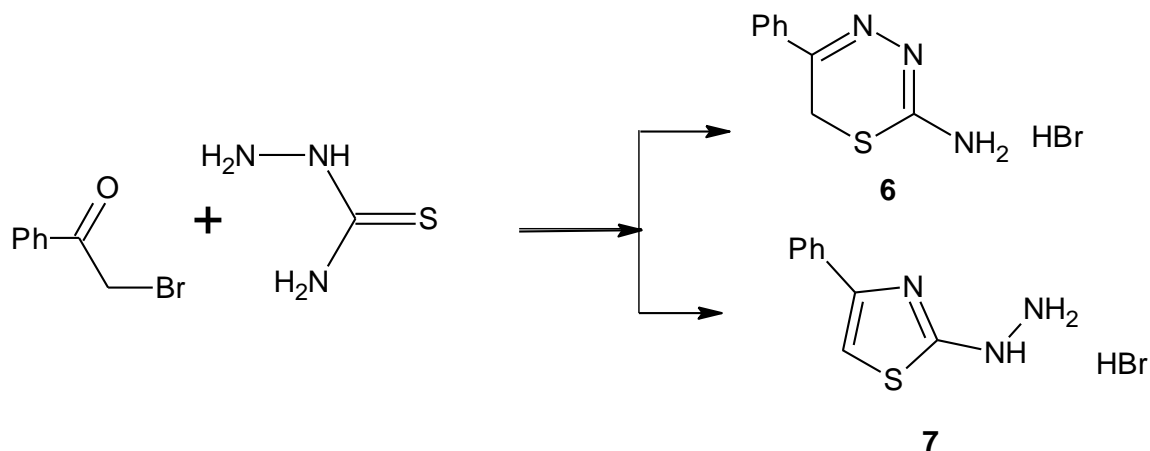
Реакцию 1,3,5-трифенил-2-пентен-1,5-диона **1** с тиосемикарбазидом осуществляли в условиях кислотного и основного катализа.

Нами показано, что структурным фрагментом пентендиона **1**, принимающим участие в реакции с тиосемикарбазидом в условиях основного катализа (EtONa) является сопряженная система α,β -непредельного кетона, позволяющая получить с выходом 98% 3,5-дифенил-3-(2-оксо-2-фенилэтил)-1-тиокарбамидил-2,3-дигидропиразол **4**. При проведении реакции в ледяной уксусной кислоте образуется триазолтион **5** с выходом 12%, что свидетельствует о другом направлении реакции по карбонилу, свободному от сопряжения.



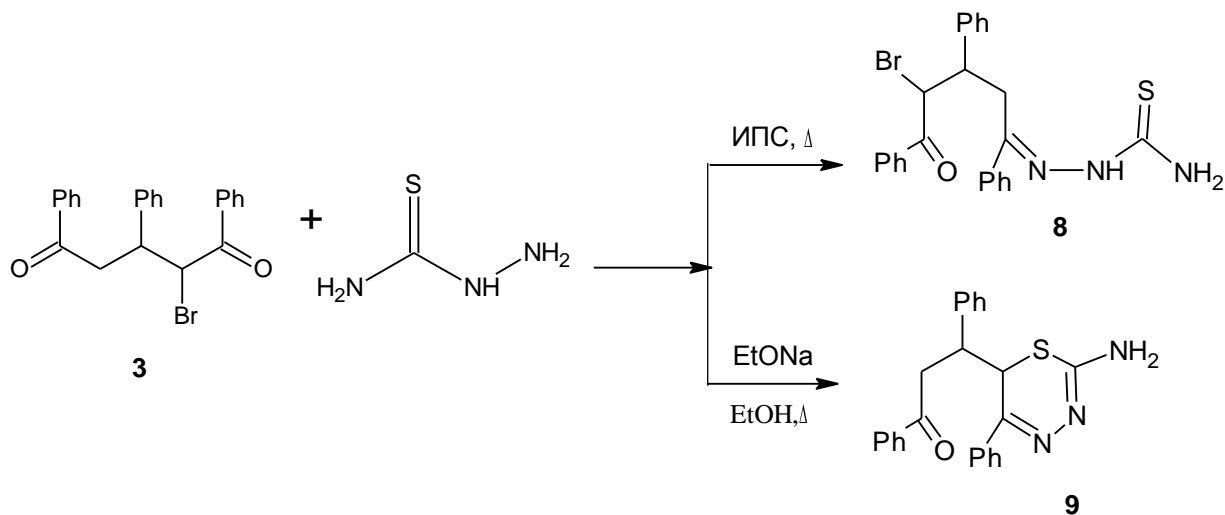
Примеров участия галогензамещенных 1,5-дикетонных в реакциях с тиосемикарбазидом в литературе не имеется. Известно, что при нагревании в

метаноле фенолброма с тиосемикарбазидом образуются два продукта - 2-амино-5-фенил-3,4-тиадиазин **6**, и 2-гидразин-4-фенилтиазол **7**.



Нами установлено, что при взаимодействии 2-бром-1,3,5-трифенилпентан-1,5-диона **3** с тиосемикарбазидом в абсолютном изопропиловом спирте образуется тиосемикарбазон 2-бром-1,3,5-трифенилпентан-1,5-диона **8** с выходом 69%.

3-(2-амино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазин-6-ил)-1,3-дифенилпропан-1-он **9** образуется при кипячении **3** с тиосемикарбазидом в присутствии этилата натрия в абсолютном этаноле. Выход составляет 57%.



В ИК спектре тиосемикарбазона **8** присутствуют полосы в области 1695 см⁻¹, характеристичные для валентных колебаний С=О, поглощение в области 3200-3550 см⁻¹ включает валентные колебания N-H связей в амино-, иминофрагментах молекулы, в области 3050-3070 см⁻¹ - C-H связей фенильных заместителей. Следует отметить поглощение в области 1420-

1424 cm^{-1} , характеризующее валентные колебания C=S в тиоуреатном фрагменте, продублированного полосой при 1480 cm^{-1} тиоамидного типа.

В ИК спектре 3-(2-амино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазин-6-ил)-1,3-дифенилпропан-1-она **9** присутствуют полоса в области 1680 cm^{-1} , характеризующая колебания карбонила, не имеющего в α -положении атома брома, что свидетельствует о его участии в превращении с тиосемикарбазидом. При этом обнаружены полосы в области 1577 и 1570 cm^{-1} , соответствующие валентным колебаниям связей C=C-ароматических и -N=N- гетероциклических фрагментов. В подтверждение структуры **9** свидетельствуют полосы -C-N- при 1273 cm^{-1} и C-S-C при 694 cm^{-1} , а также широкая полоса в области 3348-3275 cm^{-1} , ответственная за колебание связей в NH_2 группе.

В ЯМР ^1H спектре тиосемикарбазона **8**, кроме ароматических протонов при 7.99-7.29 м.д., обнаружены химические сдвиги метиновых протонов CHPh и CHBr фрагментов при 6.67 и 6.82 м.д., соответственно. Химические сдвиги метиленовых протонов проявляются в области 2.39 м.д. В слабopольной части спектров присутствуют сигналы тиоамидных протонов (10.70-10.82 м.д.) и N-H группы (9.68-9.75 м.д.).

В ЯМР ^1H спектре тиадиазина **9**, напротив, синглетом проявляются протоны аминогруппы при 9.73 м.д., дублеты метиновых протонов имеют химические сдвиги при 5.85 и 6.16 м.д. Химические сдвиги метиленовых протонов пропанонильного фрагмента проявляются в области 2.88 м.д., а ароматических протонов в области 7.32-7.95 м.д.

Как и ожидалось, в превращениях бромзамещенного 1,5-дикетона **3** с тиосемикарбазидом реакционноспособными могут быть оксофункции, различные по активности вследствие присутствия атома брома в α -положении к одной из них, а также атом брома, как уходящая группа при нуклеофильном замещении.

Некоторые физико-химические характеристики, полученных нами соединений, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто – формула	Т. пл., °С	Выход, %	Элементный анализ				
				<u>Найдено,</u> вычислено, %				
				C	H	Br	N	S
1	$C_{23}H_{18}O_2$	119-120	94	-	-	-	-	-
2	$C_{23}H_{20}O_2$	82-83	64	-	-	-	-	-
3	$C_{23}H_{19}BrO_2$	125-126	82	<u>66,51</u> 67,82	<u>4,57</u> 4,70	<u>20,82</u> 19,62	-	-
4	$C_{24}H_{21}ON_3S$	254	98	<u>72,18</u> 71,32	<u>5,26</u> 5,89	-	<u>10,52</u> 11,03	<u>8,03</u> 7,64
5	$C_{24}H_{21}ON_3S$	260	12	<u>72,18</u> 71,42	<u>5,26</u> 5,01	-	<u>10,52</u> 10,05	<u>8,03</u> 7,64
8	$C_{24}H_{22}BrON_3S$	158-160	69	<u>60,00</u> 61,56	<u>4,62</u> 4,91	<u>16,64</u> 14,89	<u>8,75</u> 10,08	<u>6,67</u> 7,19
9	$C_{24}H_{21}ON_3S$	128-130	57	<u>72,18</u> 70,96	<u>5,26</u> 5,91	-	<u>10,52</u> 11,13	<u>8,03</u> 8,38

Превращение 2-пентен- и пентан-1,5-дионов с тиосемикарбазидом представляет интерес, как удобный метод синтеза ранее труднодоступных 5-, 6-тичленных полигетероатомных циклических соединений, обладающих биологической активностью.

Анализ вероятности проявления биологической активности показал, синтезированные соединения обладают широким спектром биологической активности. Анализ проводился с использованием программы PASS.

Таблица 2. Вероятность проявления биоактивности 3,5-дифенил-3-(2-оксо-2-фенилэтил)-1-тиокарбамидил-2,3-дигидропиразола **4**.

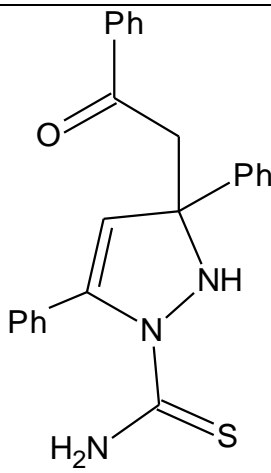
	Pa	Pi	Активность
	0,689	0,014	Ингибитор супероксиддисмутазы
	0,689	0,017	Противоспалительная
	0,630	0,001	Ингибитор простагландин E2-синтазы 1
	0,616	0,044	Антагонист никотинового рецептора альфа2-бета2
	0,568	0,007	Индуктор CYP2C19

Таблица 3. Вероятность проявления биоактивности 1,3-Дифенил-4-(3-фенил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-3-ил)-бут-2-ен-1-она **5**.

	Pa	Pi	Активность
	0,803	0,004	Антимикобактериальная
	0,800	0,003	Противотуберкулезная
	0,755	0,001	Cruzirain ингибитор
	0,754	0,004	Противоопухолевая (меланома)
	0,725	0,008	Усилитель HMGCS2

ВЫВОДЫ:

1. Подобраны условия для монобromирования 1,3,5-трифенилпентан-1,5-диона;
2. Установлено, что структурным фрагментом пентендиона, принимающим участие в реакции с тиосемикарбазидом в условиях основного катализа является сопряженная система α,β -непредельного кетона.
3. На основании спектральных характеристик показано, что при проведении реакции в ледяной уксусной кислоте образуется триазолтион. Это свидетельствует о другом направлении реакции по карбонилу, свободному от сопряжения.
4. Установлено, что α -бромпентан-1,5-дион в абсолютном спирте вступает в классическую реакцию взаимодействия тиосемикарбазида, незамещенного по атому N-1, с альдегидами и кетонами с образованием тиосемикарбазона.
5. Показано, что в условиях основного катализа происходит гетероциклизация с образованием производного тиадиазина.