

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

Кафедра нефтехимии и техногенной безопасности

**Взаимодействие арилкарбонгидразоноилдицианидов с N,N-
бинуклеофильными реагентами**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 421 группы
по направлению 44.03.01 «Педагогическое образование»

Института химии

Овчинниковой Натальи Вадимовны

Научный руководитель

доцент, к.х.н.

О.В. Бурухина

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор

Р.И. Кузьмина

Саратов 2016

ВВЕДЕНИЕ

Химия гетероциклических соединений является одной из наиболее интенсивно развивающихся областей органической химии. Постоянный интерес к этим соединениям связан, в первую очередь, с их разнообразными биологическими и фармакологическими свойствами и возможностью использования в синтезе биологически важных веществ, перспективных для применения в медицине и в сельском хозяйстве. Нитрилы являются ценными субстратами в синтезе разнообразных али- и гетероциклов, содержат легко модифицируемые функциональные группы и представляют большой интерес для тонкого органического синтеза. Их строение определяет возможность взаимодействия с различными бинуклеофильными реагентами, открывающее удобный путь к получению ряда новых потенциальных биологически активных гетероциклических соединений различного строения. Азосоединения, содержащие в своем составе функциональную группу —N=N— , являются ценными синтонами в различных органических синтезах, которые позволяют получать разнообразные близкие к природным функционализированные гетероциклы. Таким образом, изучение особенностей взаимодействия производных малонитрила, полученных на основе солей диазония, с N,N- бинуклеофильными реагентами представляет значительный интерес как в теоретическом, так и в прикладном аспектах.

Целью настоящей работы являлось получение новых гетероциклических соединений на основе взаимодействия арилкарбоногидразоноилдицианидов с N,N- бинуклеофильными реагентами: мочевиной и семикарбазидом.

Структура работы.

Выпускная квалификационная работа состоит из 4 глав:

1. Литературный обзор
2. Цель исследования и обсуждение результатов
3. Биологическая активность исследованных соединений
4. Экспериментальная часть

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Литературный обзор

Соединения, содержащие в своей структуре нитрильную группу обладают высокой метиленактивностью, что делает возможным введение их в электрофильные превращения.

Поскольку атом азота в нитрильной группе обладает высокой электроотрицательностью, связь $C\equiv N$ является сильно полярной, что обуславливает легкость вступления цианопроизводных в нуклеофильные превращения, которые могут проходить как с последующей циклизацией, так и без нее.

Разработан простой и эффективный метод синтеза N-ариламидинов при использовании ароматических аминов, нитрилов и $Al(CH_3)_3$.

При этом, при комнатной температуре и использовании эквимолярных количеств реагентов выход целевого продукта в реакции с использованием бензонитрила и анилина составил 30%. Повышение температуры до 60 °C и использование избытка амина и триметилалюминия привело к повышению выхода до 85%.

Описано взаимодействие кетен-S,S-ацеталей с 2-амино-, 2-тио- и 2-гидроксиацетатами. Показано, что в данной реакции в основной среде образуется интермедиат, претерпевающий отщепление молекулы тиометанола и внутримолекулярную гетероциклизацию по Торпу-Циглеру с образованием конечного продукта.

При взаимодействии алифатических аминов с 2-цианоакрилоилкарбонатом получены N-замещенные 1,2,3,4-тетрагидропиримидины, которые реагируют с гуанидином с образованием соответствующих пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,4-дионов.

Авторами проведена реакция азосочетания с участием 1-нафтил-2-цианоацетамида в качестве метиленактивного соединения и солями диазония. Последние формируются *in situ* в классической многокомпонентной системе –

смеси ароматических аминов, нитрита натрия и соляной кислоты. Взаимодействие проводилось при использовании пиридина в качестве растворителя при температуре 5 °С и привело к образованию азосоединений.

Взаимодействие арилцианидов с арилгидразинами в присутствии металлического натрия приводит к формированию 1,3,5-триарилтриазолов. При этом установлено, что данная реакция протекает через нециклический гидразиновый интермедиат.

Нагреванием смеси дицианамида и арилгидразинов в водном растворе получены 3,5-диамино-1-арил-1,2,4-1Н-триазолы.

Авторами изучено взаимодействие N-замещенных нитрилов пропионовой кислоты с тиосемикарбазидом, сопровождающееся формированием 2-амино-1,3,4-тиадиазолов. В качестве циклизующего агента была выбрана полифосфорная кислота.

Авторами проведена циклоконденсация с участием этил-3-(3-хлоро-1-(4-хлорфенил)изохинолин-4-ил)-2-цианоакрилата и (тио)мочевин в присутствии основания (карбоната калия). При этом образуются 4-оксотетрагидропиримидины.

Установлено, что нагревание 1-нафтил-2-цианоацетамида со смесью ДМФА-диметилацетат в ксилоле приводит к образованию аминонитрила. Введение данного соединения в реакции с биазануклеофильными реагентами сопровождается формированием полизагетероциклических систем пиразолового, бензодиазепинового и пиримидинового типов. Последние, вероятно, формируются вследствие присоединения аминогруппы по двойной связи и отщепления диметиламина.

Описана реакция азосочетания цианопроизводных малоновой кислоты с использованием в качестве диазосоставляющей солей нитрозилсульфокислот, генерируемых *in situ* на основе 5-амино-3-метил-4-тиазолилазо-1Н-пиразола, серной кислоты и нитрита натрия. При этом получен ряд неизвестных ранее красителей пиразолотриазинового типа.

Установлено, что для полученных соединений характерна азо-гидразотаутомерия, а также переход анионную форму в основной среде.

Установлено, что малононитрил, будучи СН-кислотой, способен взаимодействовать с циклопропилдiazоний-катионом с образованием азосоединений. Так, реакция изоамилонитрита со смесью малононитрила и циклопропиламина приводит к образованию циклопропилгидразона. Продукт реакции выделен с выходом 54 %.

Другим методом получения гидразонов на основе карбонитрилов могут служить реакции нуклеофильного замещения.

Так, при действии на дибромомалононитрил безводного гидразина в тетрагидрофуране при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ образуется гидразон с выходом 35 %.

Изучено сопряженное нуклеофильное присоединение гидразингидрата к 1,4-бис-(2-хлоро-2-циановинил)-бензолу, осуществляющееся по двойной связи последнего с формированием структуры биспиразола-5,5'-(1,4-фенилен)бис(1Н-пиразол-3-амина) с выходом 74%.

Взаимодействие 1,1,3-трициано-2-амино-проп-1-ена (димера малононитрила) с гидразингидратом и фенилгидразином сопровождается образованием 5-амино-4-циано-3-пиразолацетонитрилов.

При действии на аминомалононитрил формимидамина происходит образованием 5-амино-1Н-имидазол-4-карбонитрила.

Описано взаимодействие малононитрила с тиомочевинной в присутствии каталитических количеств этилата натрия, приводящее к формированию 2-тио-4,6-диаминопиримидина. Эта реакция рассматривается как одна из стадий синтеза аденина по методу Траубе в лабораторных условиях.

Синтезирован ряд неизвестных ранее эфиров на основе превращений с участием тиолатов, малононитрила и ацетона. Показано, что эти же структуры возникают также при взаимодействии 3,4-дигидропиридин-2(1H)-тиона с малононитрилом и ацетоном и при мультикомпонентной конденсации альдегидов, тиоамида, этилбензоилацетата, кетона и динитрила.

Таким образом, обзор литературных данных по теме исследования показал, что реакции взаимодействия арилкарбонгидразоноилдицианидов с N, N – бинуклеофильными реагентами: мочевиной и семикарбазидом в условиях основного катализа и под действием микроволнового излучения ранее не рассматривались. Так как возможны несколько направлений реакции, изучение особенностей протекания данного взаимодействия в разных условиях и обсуждение строения продуктов и их таутомерных форм представляет значительный интерес.

2. Цель исследования и обсуждение результатов

Целью настоящей работы являлось получение новых гетероциклических соединений на основе взаимодействия арилкарбонгидразоноилдицианидов с N,N-бинуклеофильными реагентами: мочевиной и семикарбазидом.

По известным методикам получены исходные соединения арилкарбонгидразоноилдицианиды.

Нами проведена реакция арилкарбонгидразоноилдицианидов с N,N-бинуклеофилами (мочевиной и семикарбазидом) в различных условиях: при нагревании и при микроволновом облучении.

На основании данных элементного анализа и ИК- и ЯМР¹H спектроскопии выделенные продукты охарактеризованы как смесь таутомеров.

Предложены и обсуждены схемы реакции.

При воздействии микроволнового излучения арилкарбонгидразоноилдицианид при взаимодействии с N,N-бинуклеофильными реагентами: мочевиной и семикарбазидом реагирует с образованием таутомеров, аналогичных полученным при нагревании.

Изменение направления реакции и получение альтернативных продуктов при воздействии микроволнового излучения не выявлено.

3. Биологическая активность исследованных соединений

Расчет биологической активности соединений с помощью программы PASS

Синтезированные соединения представляют интерес в связи с их фармакологической активностью. С целью выявления направления возможной биологической активности полученных нами соединений осуществлен виртуальный скрининг с помощью программы PASS.

С помощью компьютерного прогноза были выявлены структуры с высокой степенью вероятности ($90\% > P_a > 40\%$) проявления различных видов активности при отсутствии нежелательных побочных эффектов (P_i).

Спектр наиболее вероятной биологической активности, рассчитанный с использованием программы PASS представлен в таблице.

Компьютерный скрининг позволил выявить направления, в которых ожидается с высокой вероятностью проявление биологически ценных свойств, что создает перспективу для их дальнейшего изучения.

Исследование ростостимулирующей активности синтезированных соединений на *Cucumis sativus*

Структурные фрагменты исследуемых субстратов и реагентов, как уже отмечалось ранее, входят в состав природных соединений и синтетических лекарственных препаратов. Введение в структуру синтезированных веществ потенциально биологически активных фрагментов, позволяет также предположить у впервые полученных соединений проявление различного рода биологической активности.

Среди представителей разных рядов впервые синтезированных соединений, обнаружено положительное влияние на рост побегов и корней *Cucumis sativus* «Парижский корнишон».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Впервые изучено взаимодействие арилкарбонгидразоноилдицианидов с N, N – бинуклеофильными реагентами: мочевиной и семикарбазидом в условиях основного катализа и под действием микроволнового излучения.

2. Предложены методы синтеза новых производных пиримидин-2-онов и триазепин-3-онов. С помощью ИК- и ЯМР ¹H спектральных характеристик установлено, что выделенные продукты являются смесью трех таутомеров.

3. Показано, что направление реакции под действием микроволнового излучения не изменяется.

4. Предложена схема изученных превращений.

5. При изучении биологической активности синтезированных соединений выявлено положительное влияние на рост побегов и корней *Cucumis sativus*.

6. Проанализированы результаты компьютерного скрининга биологической активности для всех синтезированных соединений с помощью программы компьютерного прогноза PASS; выявлены наиболее перспективные вещества для изучения биологической активности.