

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

**ТИОМОЧЕВИНА И ТИОСЕМИКАРБАЗИД В  
НУКЛЕОФИЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ С  
ГИДРАЗОНОИЛПРОИЗВОДНЫМИ МАЛОНОНИТРИЛА**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

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

Института химии

Скоробогатовой Оксаны Николаевны

Научный руководитель

доцент, к.х.н.

\_\_\_\_\_

О.В. Бурухина

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

Р.И. Кузьмина

Саратов 2016

## ВВЕДЕНИЕ

Азосоединения, содержащие в своем составе функциональную группу  $\text{—N=N—}$ , получили широкое применение в промышленности и химических лабораториях. В промышленности главной образом ароматические азосоединения используют в качестве красителей. Реакция азосочетания применяется также в фотографии, поскольку диазоплёнки отличаются высокой прозрачностью и разрешающей способностью. В диазографии (диазотипии, светокопировании) изображение оригинала получают под действием света на светочувствительный материал, содержащий диазосоединение. В лаборатории азосоединения часто используют в качестве индикаторов и в фотометрическом анализе, а также в качестве синтонов для самых разнообразных органических синтезов. Высокий синтетический потенциал содержащих азогруппы молекул подчёркивается постоянно растущим вниманием к этим системам, которые позволяют получать различные близкие к природным функционализированные гетероциклы, обладающие биологической активностью, то изучение особенностей их азосочетания с СН-активным азокомпонентом – малонитрилом и последующих реакций продуктов взаимодействия с бинуклеофильными реагентами представляет значительный интерес как в теоретическом, так и в прикладном аспектах.

### **Структура работы.**

Выпускная квалификационная работа состоит из 4 глав:

1. Литературный обзор
2. Цель исследования и обсуждение результатов
3. Расчёт биологической активности соединений с помощью программы PASS
4. Экспериментальная часть

# ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

## 1 Литературный обзор

### 1.1 Азосочетание с алифатическими СН-активными азокомпонентами

Реакции азосочетания, в которых в качестве азокомпоненты выступают различные СН-активные соединения, т.к. представляют интерес, при этом образуются удобные для построения биологически активных гетероциклических соединений аддукты. Кроме того, внимание к полученным таким способом азосоединениям обусловлено и тем, что продукты реакции могут находиться в одной из нескольких таутомерных форм, изучение и определение которых важно для теоретической органической химии.

Авторами проведены реакции замещённых пиридинов, содержащих в боковой цепи активную метиленовую группу, с арилдиазоний хлоридом в слабощелочном растворе.

Показано, что образующиеся соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах. На основании данных двумерных ЯМР спектров, записанных в режиме гетероядерной корреляции на ядрах  $^{15}\text{N}$ ,  $^{13}\text{C}$ , установлено, что в растворе уксусной кислоты гидразонопроизводные пиридинов существуют в двух конфигурациях *E* и *Z* в соотношении 3 : 2, соответственно, а в растворе дейтерохлороформа преобладает преимущественно *E*-форма (до 96%)

Изучены структуры гидразонопроизводных индолов и бензоксазолов, полученных реакцией с арилдиазоний хлоридом. Спектральные данные, а также РСА указывает на существование получаемых таким способом гидразонов преимущественно в *Z*-форме .

Азосочетание солей диазония с различными СН-активными компонентами использовалось при построении сложных гетероциклических систем, таких как азола[5,1-*c*][1,2,4]триазины. В реакцию сочетания с

диазоазолами вводили эфиры и нитрилы уксусной кислоты, и, нагревая полученный продукт, выделяли искомые конденсированные гетероциклы. Установлено, что реакции могут проходить как в кислой, так и в щелочной среде.

Азосочетание хлоридов пиразол-3(5)дiazония с цианотиоацетамидом является лучшим способом синтеза пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карботиоамидов .

По-видимому, на первой стадии образуется нестабильный гидразон, который в дальнейшем претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию. Структуры полученных соединений доказаны с помощью ИК, ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии.

Изучена реакция взаимодействия молонитрила с СН-активными азокомпонентами .

Авторы получали азосоединения на основе малонитрила, которые далее можно модифицировать с помощью циклоконденсации с гидразином, вводимого в реакцию в виде гидрата .

Исследовано поведение 2-(1-(гет)арилэтилиден)малонитрилов в реакциях с фенилдиазоний хлоридом; сочетание 2-(1-фенилэтилиден)малонитрила с фенилдиазоний хлоридом протекает с образованием (1-фенил-2-(фенилгидразоно)этилиден)-малонитрила, в то время как 2-(1-(фуран-2-ил)этилиден)- и 2-(1-(тиофен-2-ил)этилиден)-малонитрилы сочетаются в этих же условиях с образованием фенилазо-малонитрилов, которым авторы первоначально ошибочно приписывали азоформу в качестве вероятной таутомерной, что в последующих исследованиях было пересмотрено в пользу гидразоформы.

Образование фенилазомалонитрилов в результате этой реакции предполагается путём азосочетания фенилдиазоний хлорида с малонитрилом,

который в свою очередь высвобождается путём гидролиза исходных 2-(1-(фуран-2-ил)этилиден)- и 2-(1-(тиофен-2-ил)этилиден)-малононитрилов водой.

Отличия в поведении между фенилазомалононитрилами и 2-(1-фенилэтилиден)малононитрилом, вероятнее всего, связаны с уменьшением СН-кислотности метильной группы и электронодонорным эффектом π-избыточных гетероциклических заместителей, а также отрицательным индуктивным эффектом двух нитрильных групп.

Используя диазопирролы в качестве исходных соединений с помощью азосочетания с различными метиленактивными компонентами (ацетилацетон, малононитрил, этил цианоацетат и цианоацетамид) получены пирроло[2,1-с]-1,2,4-триазины. Реакция проводилась при 0°C с последующим выдерживанием реакционной смеси в течение суток при комнатной температуре в абсолютном этаноле. Выделены первичные продукты азосочетания – гидразоны; циклические продукты таким образом получить нельзя, однако при их нагревания в уксусной или серной кислотах можно получить с хорошим выходом содержащие триазиновое ядро пирролотриазины (выходы 60–90%).

## **1.2 Реакции производных нитрилов и динитрилов с бинуклеофилами**

Использование в качестве бинуклеофилов мочевины, тиомочевину, гуанидин и их замещённые в реакциях с динитрильными соединениями для построения различных гетероциклов осуществляют достаточно давно. Так, в связи с дефицитом в СССР исходного аденина в конце 1970 гг. в Санкт-Петербургском химико-фармацевтическом институте (ЛХФИ) разработан регламент получения аденина по модифицированному методу Траубе из циануксусного эфира с превращением в соответствующий амид и малононитрил, который далее конденсируется с тиомочевинной с образованием 2-тио-4,6-диаминопиримидина. После десульфирования, нитрозирования (или

азосочетания) и восстановления тиопиримидин образует сульфат 4,5,6-триаминопиримидина, который в свою очередь при нагревании до 200-220 °С с формамидом циклизуется в аденин с выходом 14% в расчёте на циануксусный эфир.

В условиях микроволнового синтеза без растворителя, используя ионообменную смолу в качестве катализатора, осуществлена конденсация такого алифатического бинуклеофила, как 2-аминоэтантол с различными (ароматическими и неароматическими) нитрильными соединениями с получением 2-замещённых 1,3-тиазолиновых производных .

Авторами изучены реакции 4,4-дицианобутиратов с гуанидином и его производными. Реакция проводится при длительном кипячении в растворе метанола, выделенные продукты охарактеризованы как замещённые 4-амино-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидины. Отмечено, что циклизации с мочевиной и тиомочевиной также были проведены, но к желаемым результатам не привели.

Предложены две методики получения 2,4-диаминопиридо[2,3-*d*]пиримидинов: взаимодействие соответствующего пиридона или аддукта реакции Михаэля  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного эфира и малононитрила с гуанидином в растворе метанола.

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что азосочетание с соединениями, имеющими СН-активные группы, широко применяется для функционализации гетероциклических систем различных рядов, причём получаемые соединения могут быть далее вовлечены в реакции изомеризации, гетероциклизации, комплексообразования и др. Кроме того, получаемые соединения способны, как правило, существовать в одной из нескольких таутомерных форм, что определяет интерес к подробному изучению их структур и границы применимости в тех или иных химических превращениях, а также биологической активности.

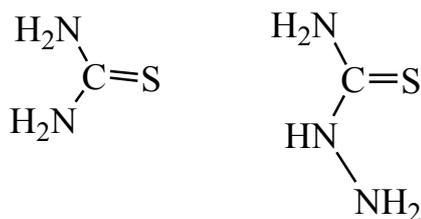
## 2 Цель исследования и обсуждение результатов

Целью настоящей работы явился синтез новых сложнопостроенных азотсодержащих гетероциклических соединений взаимодействием арилкарбонгидразоноилдицианидов с N,S-бинуклеофильными реагентами: тиомочевинной и тиосемикарбазидом.

По известной методике получены соли диазония, азосочетанием получены исходные соединения.

Температура плавления полученных соединений соответствует литературным данным.

В качестве N,S-бинуклеофильных реагентов нами использованы тиомочевина и тиосемикарбазид.



Взаимодействие тиомочевинной и тиосемикарбозидной с исходными соединениями проводили в жестких условиях: при нагревании в условиях основного катализа и под действием микроволнового излучения.

Выделенные продукты по данным элементного анализа, ИК- и ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии охарактеризованы как смесь 2х таутомеров ряда пиримидинтионов и триазепинтионов.

Обсуждены все возможные таутомерные формы полученных соединений. Проведены квантово-химические расчеты стандартных теплот образования всех таутомерных форм. На основании расчетных данных сделан вывод о таутомерах, присутствующих в выделенной смеси.

С целью возможного изменения направления реакции и получения альтернативных продуктов нами проведено взаимодействие исходного соединения с тиомочевинной под действием микроволнового излучения. Установлено, что направление реакции не изменяется.

### **3 Расчёт биологической активности соединений с помощью программы PASS**

Соединения, используемые нами в качестве субстратов, а также синтезированные соединения представляют интерес в связи с их высокой фармакологической активностью.

Проанализированы результаты компьютерного скрининга биологической активности для всех синтезированных соединений с помощью программы компьютерного прогноза PASS.

На основании результатов прогноза можно сделать предварительное заключение, что все синтезированные вещества проявили достаточно высокую вероятность биологической активности: ингибитор трансаминазы, стимуляции функции почек, противовирусные аденовирус, грипп, лечения облысения, лечения рака мозга и д.р.

Ввиду разностороннего механизма их действия они представляют безусловный интерес для дальнейшего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые изучено взаимодействие арилкарбонгидразоноил-дицинидов с N,S-бинуклеофильными реагентами: тиомочевинной и тиосемикарбазидом в условиях основного катализа и под действием микроволнового излучения.

2. Расширен ряд функционально замещенных пиримидинтиона и триазинтиона.

3. Показана возможность существования продукта в нескольких таутомерных формах.

4. Показано, что проведение взаимодействия под действием микроволнового излучения не оказывает влияния на направление реакции.

5. Предложена схема изученных превращений.