

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 —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 CН- 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}N , ^{13}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)диазония 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 α,β -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.

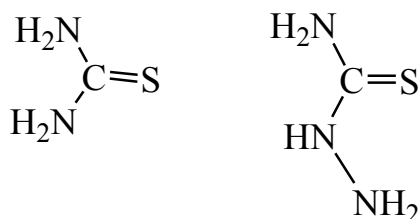
2 Цель исследования и обсуждение результатов

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 ЯМР¹H 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.