

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

**One-pot синтез спиротиазолопиримидинов на основе 2-амино-1,3-  
тиазола, малонодинитрила и циклоалканонов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы

направление подготовки 04.03.01 «Химия»

Института Химии

Никитиной Олеси Анатольевны

Научный руководитель

д. х. н., профессор

\_\_\_\_\_

А.П. Кривенько

Зав. кафедрой

д. х. н., профессор

\_\_\_\_\_

О.В. Федотова

Саратов 2017

## **Введение**

**Актуальность работы.** В последнее время успешно развивается химия тиазолопиримидинов и тиазолохиназолинов. Особый интерес обусловлен, в первую очередь, широким спектром фармакологической активности. Все большее количество вновь синтезированных и модифицированных природных соединений, имеющих в своем составе тиазольный фрагмент, находят применение в качестве биологически активных и лекарственных препаратов, являющихся строительными блоками природных и синтетических соединений, обладающих противосудорожным, антибактериальным, антидиабетическим и противоопухолевым действием. Соединения этого типа используются как высокоэффективные добавки к фотоматериалам, проявляют фунгицидные, инсектицидные и гербицидные свойства. Практическая значимость соединений указанного типа предопределяет постановку исследований по синтезу новых представителей ряда тиазолопиримидинов и тиазолохиназолинов и изучение их полезных свойств.

**Цель работы.** Синтез ранее неизвестных функциональнозамещенных спироциклантиазолопиримидинов, установление их строения, выявление практически полезных свойств.

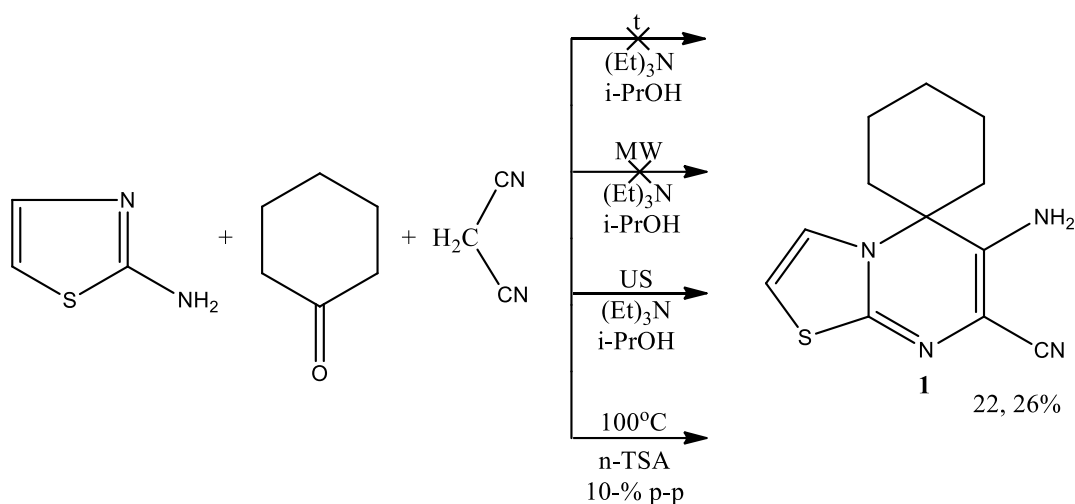
### **Задачи исследования:**

- Трехкомпонентный синтез спироциклантиазолопиримидинов в условиях термической и ультразвуковой активации.
- Установление строения и возможных путей образования продуктов.
- Компьютерный прогноз биологической активности полученных соединений (предикт-программа PASS).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

- 1. Синтез 6-амино-5-спироциклогексантиазоло[2,3-а]пиримидин-7-карбонитрила**

Известно, что циклоконденсация 3-амино-1,2,4-триазола и малонодинитрила с ароматическими альдегидами приводит к образованию триазоло-[4,3-а]-пиримидинов, а с циклическими кетонами к спироцикланотриазоло-[4,3-а]-пиримидинам. Ранее 2-амино-1,3-тиазолы в эту реакцию не вводились. Нами впервые осуществлена конденсация 2-амино-1,3-тиазола, циклогексанона и малонодинитрила.

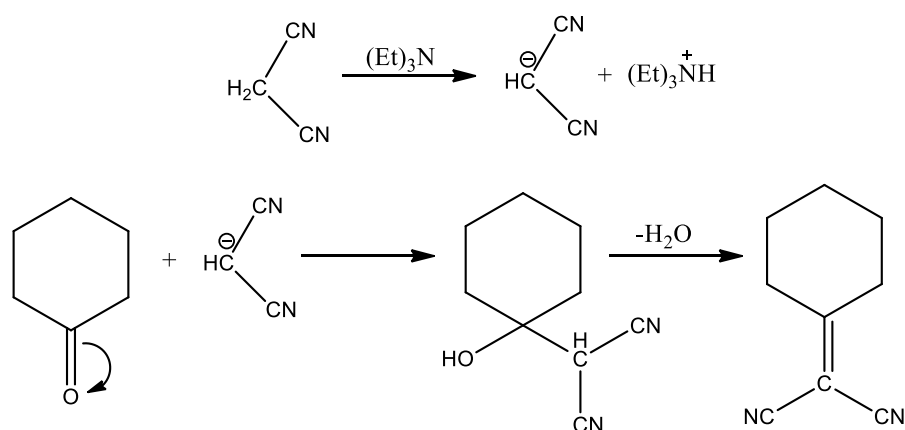


В условиях термического воздействия при кипячении эквимольных соотношений реагентов наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси, из которой выделить индивидуальные соединения не представлялось возможным. В связи с этим, мы использовали методологию «зеленой химии», позволяющую проведение реакций в мягких условиях — ультразвуковую активацию.

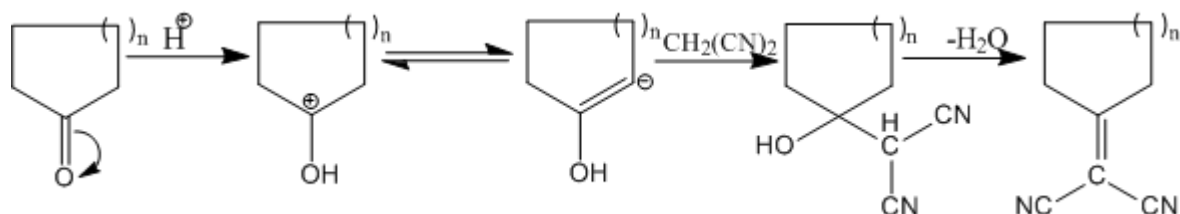
При 20°C и выдерживании реагентов в течение 5 часов в УЗ-ванне в растворе изопропилового спирта в условиях основного катализа (триэтиламин) получен 6-амино-5-спироциклогексатриазоло[2,3-а]пиримидин-7-карбонитрил (**1**) с выходом 22%. В условиях кислотного катализа и кипячении реагентов при 100°C в 10% водном растворе п-толуолсульфокислоты время реакции сократилось до 2,5 часов с выходом целевого продукта 26%. При проведении трехкомпонентной конденсации в условиях микроволновой активации в растворе изопропилового спирта в присутствии триэтиламина индивидуальные вещества выделить не удалось.

Состав и строение полученного соединения установлены с помощью элементного анализа, ИК-спектра, в котором присутствуют валентные колебания связей  $C\equiv N$  (2216),  $NH_2$  (3439, 3350),  $C=C$  (1632),  $C=N$  (1599),  $C-S$  (776)  $cm^{-1}$  и ЯМР  $^1H$  спектра по наличию химических сдвигов протонов: аминогруппы (8.26), метиновых протонов (6.96, 6.54) и метиленовых групп алицикла (2.39-1.29) м.д. (Таблица 1.1).

Рассматривая механизм образования спира́на **1**, можно полагать, что роль основного катализатора заключается в активации метиленовой компоненты (малонодинирила) с образованием карбаниона, который атакует электроноакцепторный атом углерода карбонильной группы с последующим образованием 2-циклогексилиденмалононитрила, который является интермедиатом.

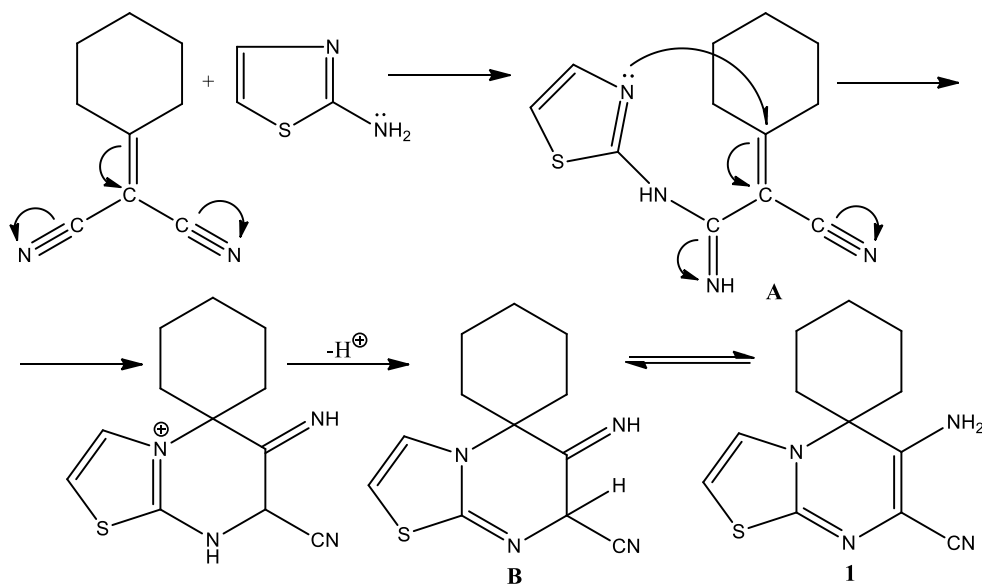


Роль кислотного катализатора заключается в активации карбонильной компоненты с образованием карбаниона затем происходит его енолизация и при взаимодействии с малонодинитрилом формируется тот же интермедиат — 2-циклогексилиденмалононитрил.

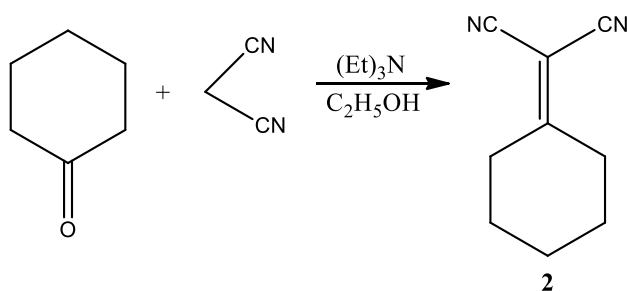


Таким образом, путь формирования 6-амино-5-спироциклогексатиазоло[2,3-а]пиримидин-7-карбонитрила (**1**) можно представить, как первоначальное образование 2-

циклогексалиденмалононитрила (**2**). Далее следует нуклеофильное присоединение экзоциклической аминогруппы 2-амино-1,3-тиазола по тройной связи  $C\equiv N$ , азициклизация аддукта **A** и имино-енаминная таутомерия спира **B**:



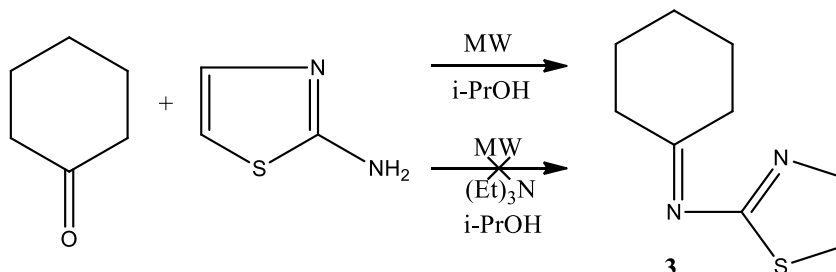
С целью подтверждения предложенной схемы нами был получен ранее известный 2-циклогексалиденмалононитрил (**2**) в индивидуальном виде двухкомпонентной конденсацией циклогексанона с малондинитрилом (кипячение реагентов в этиловом спирте в присутствии триэтиламина), Т.пл. 170-172°C (литературные данные 173-174°C).



Однако, при введении соединения **2** в реакцию с 2-амино-1,3-тиазолом в тех же условиях (*i*-PrOH,  $(Et)_3N$ ; 100°C, 10% водный р-р п-TSA) ожидаемый продукт выделить не удалось. Требуется повторение опытов.

Так как при проведении трехкомпонентной конденсации 2-амино-1,3-тиазола, циклогексанона и малондинитрила в условиях микроволновой активации в присутствии катализатора (триэтиламина) индивидуальные вещества выделить не удалось, мы провели реакцию без катализатора в

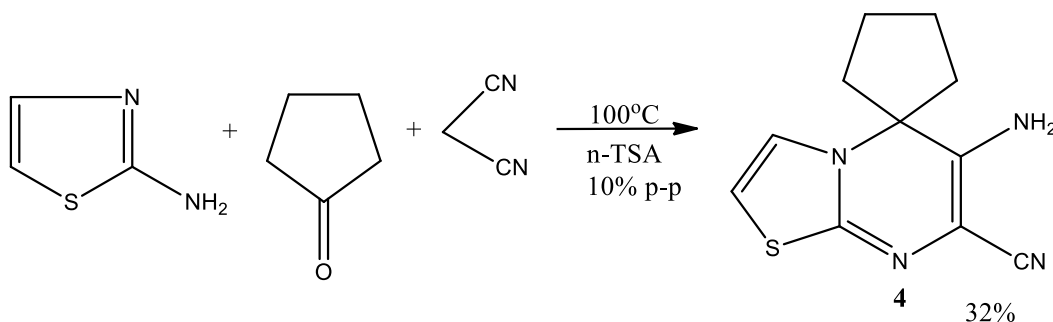
растворе изопропилового спирта вместо ожидаемого 6-амино-5-спироциклогексатиазоло[2,3-а]пиримидин-7-карбонитрила был выделен N-циклогексалиден-2-амино-тиазол (**3**) — продукт конденсации циклогексанона с 2-амино-1,3-тиазолом. Малонодинитрил не вступил в реакцию, так как не произошла его активация.



Состав и строение полученного соединения установлены с помощью элементного анализа и ИК-спектра, в котором присутствуют валентные колебания связей  $C\equiv N$  (2314),  $NH_2$  (3420, 3364),  $C=C$  (1690)  $C=N$  (1556),  $C-S$  (683)  $cm^{-1}$  (Таблица 1.1).

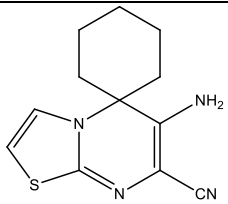
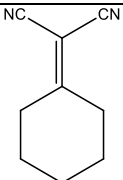
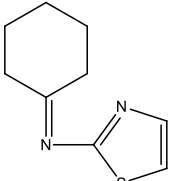
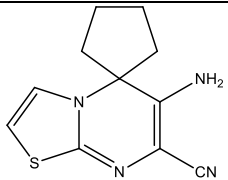
Для изучения влияния размера алицикла на протекание реакции мы произвели замену кетонной компоненты (циклогексанона) на циклопентанон.

В результате кипячения в 10% водном растворе *p*-толуолсульфокислоты был выделен 6-амино-5-спироциклопентатиазоло[2,3-а]пиримидин-7-карбонитрил (**4**) с выходом 32%.



Состав и строение полученного соединения установлены с помощью элементного анализа, ИК-спектра, в котором присутствуют валентные колебания связей  $C\equiv N$  (2314),  $NH_2$  (3420, 3364),  $C=C$  (1690)  $C=N$  (1556),  $C-S$  (683)  $cm^{-1}$  и ЯМР  $^1H$  спектра по наличию химических сдвигов протонов: аминогруппы (7.25), метиновых протонов (6.05, 4.96) и метиленовых групп алицикла (2.20-1.38) м.д. (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 Характеристика соединений **1-4**

Продукт	Тпл, °C	Выход, %	Rf*	Брутто-формула	Вычислено/найдено, %				ИК-спектр, см <sup>-1</sup>
					C	H	N	S	
	173- 175	22- 26	0,82	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S	58,06/ 57,86	6,45/ 6,02	22,6/ 22,24	12,92/ 12,36	2245-2933 (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> ; 2216 (CN); 3439,3350 (NH <sub>2</sub> ); 1632 (C=C); 1599 (C=N); 776 (C-S)
	170- 172	30	0,67	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub>	73,91/ 72,99	6,85/ 5,93	19,27/ 18,79		
	123- 125	17	0,78	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S	57,14/ 56,92	7,14 /7,56	16,6/ 16,2	19,04/ 19,87	2360-2937 (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> ; 1629 (C=N); 702 (C-S)
	162- 164	32	0,74	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S	56,89/ 57,21	5,17/ 6,35	24,13/ 23,74	13,79/ 12,86	2284-2903 (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> ; 2314 (CN); 3420,3364 (NH <sub>2</sub> ); 1690 (C=C); 1556 (C=N); 683 (C-S)

\*(гексан:этилацетат:хлороформ 2:2:1)

Таким образом, изученные реакции имеют общий характер и приводят к образованию новых спироциклических систем **1,4**. Присутствие в последних фармакофорных групп предопределяет наличие биоактивности, которую мы проверили по виртуальному скринингу (предикт-программа PASS).

## 2. Вероятная биологическая активность полученных соединений

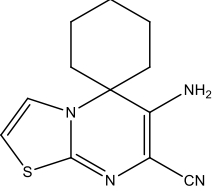
Тиазолпиримидины, а также соединения, содержащие тиазольный фрагмент, обладают широким спектром биологической активности (антиоксидантная, анальгетическая, противовоспалительная, противомикробная, противогрибковая, противовирусная, мочегонная, противосудорожная, противоопухолевая).

С учетом этих данных можно было прогнозировать проявление биологической активности синтезированных нами соединений, содержащих фармакофорные фрагменты – тиазольный, пиримидиновый.

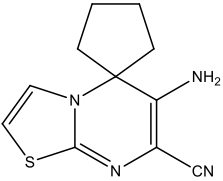
С целью выявления направления возможной биологической активности нами осуществлен виртуальный скрининг с помощью программы PASS (таблица 2.1).

Программа PASS выполняет прогноз спектров биологической активности химических соединений по их структурным формулам. Для компьютерного прогнозирования нами был использован демонстрационный вариант программы PASS в Интернет <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/predict.php>, который позволяет получить прогноз 319 видов биологической активности с расчетной оценкой вероятности ( $P_a$ ) ( $95\% > P_a > 60\%$ ) и вероятном отсутствии активности ( $P_i$ ).

Таблица 2.1 Вероятная биологическая активность полученных соединений (PASS)

Соединение	Вероятность проявления, %		Вид активности
	$P_a$	$P_i$	
	83	0,6	Против нейродегенеративных заболеваний
	61	0,15	Против когнитивных нарушений



	83	0,6	Против нейродегенеративных заболеваний
	62	0,4	Противозачаточная

Результаты показали схожую для полученных соединений достаточно высокую (83%) возможную активность против нейродегенеративных заболеваний, что создает перспективу их дальнейших исследований.

### Выводы

1. Осуществлен синтез спироцикланоимидинол, различающихся размером алициклического фрагмента (C5, C6), посредством трехкомпонентной конденсации в условиях термической и ультразвуковой активации.
2. Предложены вероятные схемы образования синтезированных спиранных систем в условиях кислого и основного катализа.
3. Состав и строение вновь полученных веществ установлены с помощью элементного анализа, ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК-спектров.
4. Виртуальный скрининг биоактивности полученных веществ выявил достаточно высокую (83%) вероятность проявления при лечении нейродегенеративных заболеваний.