

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения  
высшего образования  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.  
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез, строение и пути образования замещенных  
тиадиазолопиримидинов**

**АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ**

студентки 4 курса 412 группы  
направления 04.03.01 "Химия"

Института Химии  
Константиновой Екатерины Андреевны

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч.степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

подпись, дата

А.П. Кривенько

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой органической и биоорганической химии

профессор, д.х.н, профессор

должность, уч.степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

подпись, дата

А. Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2022г.

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и цель работы.** Соединения, содержащие 1,3,4-тиадиазольное кольцо, демонстрируют широкий спектр биологической активности. Наличие реакционных центров различного типа обуславливает их способность проникать через клеточные мембраны, обеспечивая биодоступность и высокую реакционную способность.

В настоящее время коммерчески доступны восемь препаратов, основным структурным компонентом которых является 1,3,4-тиадиазол. Эти препараты используются для лечения глаукомы, сонной болезни и являются антибиотиками.

Наличие аминогруппы во 2 положении тиадиазольного кольца, обуславливает широкое использование реагента в реакциях конденсации с карбонильными соединениями для получения конденсированных систем, содержащих пиримидиновое или хиназолиновое кольцо, значение которых сложно переоценить.

В качестве аминирующих реагентов наиболее широко использованы тиадиазолоамины, содержащие в 5 положении гетерокольца галоген-, арил- или сульфонамидные заместители. Известны единичные примеры реакций 5-меркаптозамещенных гетеросистем указанного типа с малонитрилом, этилцианоацетатом и цианоацетанилидами, приводящие к тиадиазолопиримидинам. Хотя соединения, содержащие тиольные группы, применяют в качестве антиоксидантов и антидотов, при лечении лучевой болезни. Такие соединения тормозят рост некоторых опухолей, стимулируют работу иммунной системы и защищают функциональные группы биологических молекул и клеточных мембран от воздействия активных кислородных радикалов.

В связи с этим, целью данной работы являлся трех- и двухкомпонентный синтез замещенных тиадиазолопиримидинов, - хиназолинов на основе 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола и карбонильных соединений.

Достижение поставленной цели включало решение следующих задач:

1. Синтез тиadiaзолопиримидин карбоксилатов трехкомпонентной конденсацией 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиadiaзола, ацетоуксусного эфира и бензальдегидов;
2. Синтез тиadiaзолохиназолина посредством двухкомпонентной конденсацией 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиadiaзола с 2,5-дибензилиденциклогескан-1-оном;
3. Установление состава и строения полученных соединений;
4. Квантово-химический расчет молекулы 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиadiaзол с целью определения наиболее активного нуклеофильного центра (RHF/ab initio);
5. Прогноз возможной биологической активности синтезированных соединений в интернет-ресурсе PASS-Online.

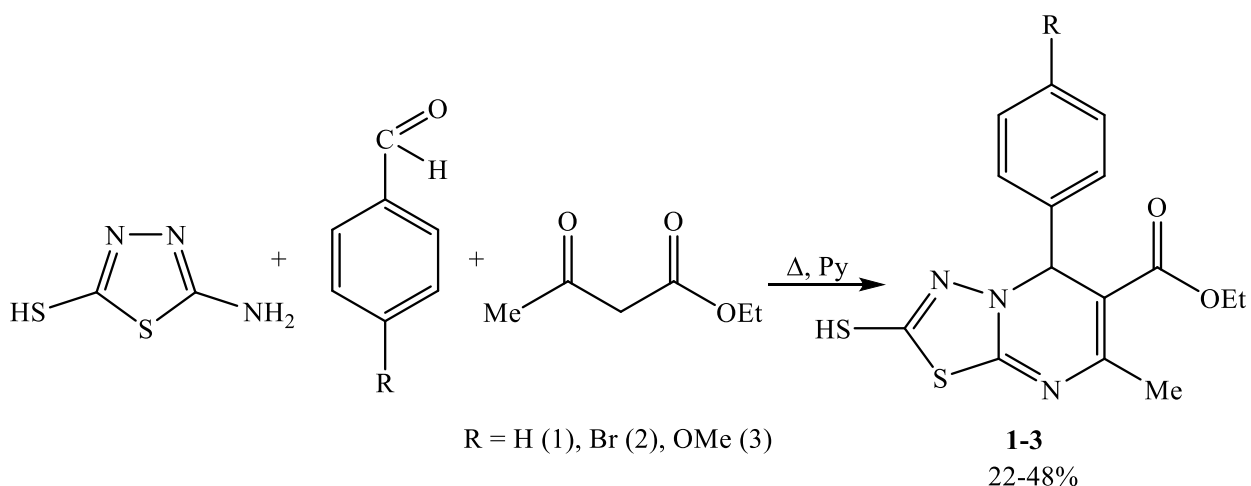
## **Основное содержание работы**

### **1. Синтез меркаптозамещенных тиadiaзолопиримидин карбоксилатов 1-3**

С целью синтеза новых представителей ряда меркаптозамещенных тиadiaзолопиримидин карбоксилатов 1-3, учитывая их практически полезные свойства, нами была проведена трехкомпонентная конденсация 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиadiaзола с доступными оксосоединениями - ацетоуксусный эфир и бензальдегид.

Реакции проводились при сплавлении реагентов в условиях основного катализа (пиридин), при этом были получены ранее неизвестные этил 5-(фенил замещенный) – 2 – меркапто – 7 – метил - 5Н - [1,3,4]тиadiaзоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилаты 1-3 с выходами 48-22%, в зависимости от природы заместителя в бензольном кольце альдегидной компоненты.

Электроноакцепторный заместитель (Br) способствуют увеличению выхода из-за активации карбонильной группы альдегидной компоненты за счет отрицательного индуктивного эффекта.



Состав и строение полученных соединений 1-3 установлены с помощью элементного анализа, ИК- и  $^1\text{H}$  ЯМР- спектроскопии.

В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний при 1566 и 1525  $\text{см}^{-1}$  характерные для пиримидинового кольца (C=N и C=C связи), при сохранении полосы меркаптогруппы (2282  $\text{см}^{-1}$ ).

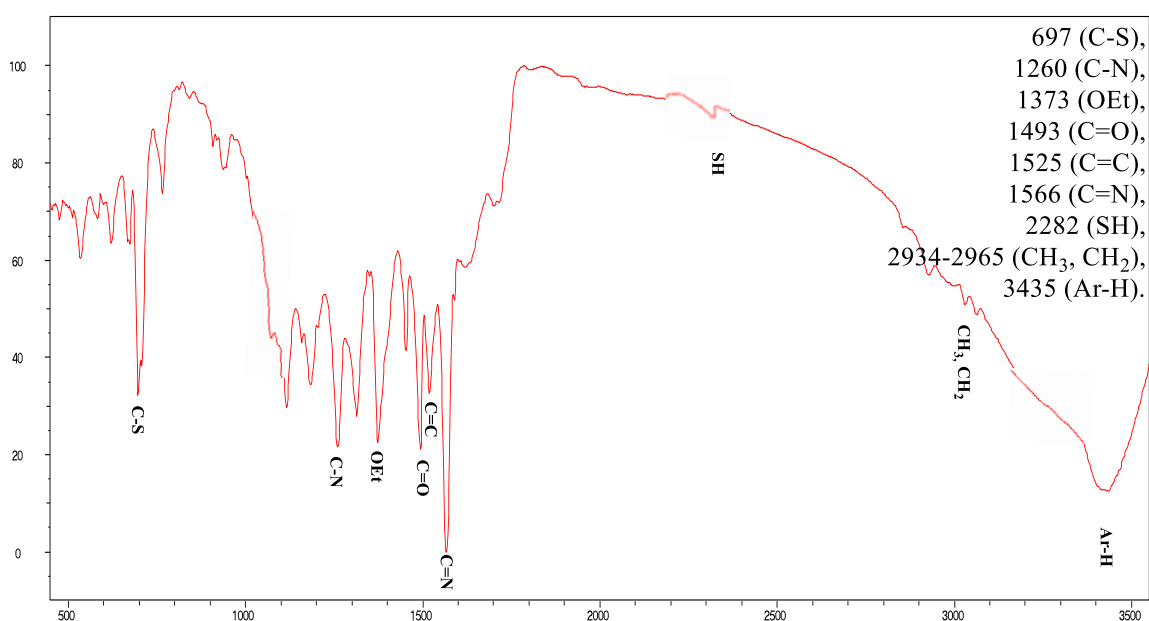


Рис.1: ИК – спектр,  $\text{см}^{-1}$ , этил 5-фенил-2-меркапто-7-метил-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (1)

В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР полученных соединений 1-3 присутствуют ключевые сигналы пиримидинового кольца и меркаптогруппы. В соединении 1 синглеты протонов меркаптогруппы и H-5 пиримидинового кольца находятся в области 7.40 и 5.70 м.д, соответственно, при отсутствии сигналов протонов первичной аминогруппы исходного аминирующего реагента.

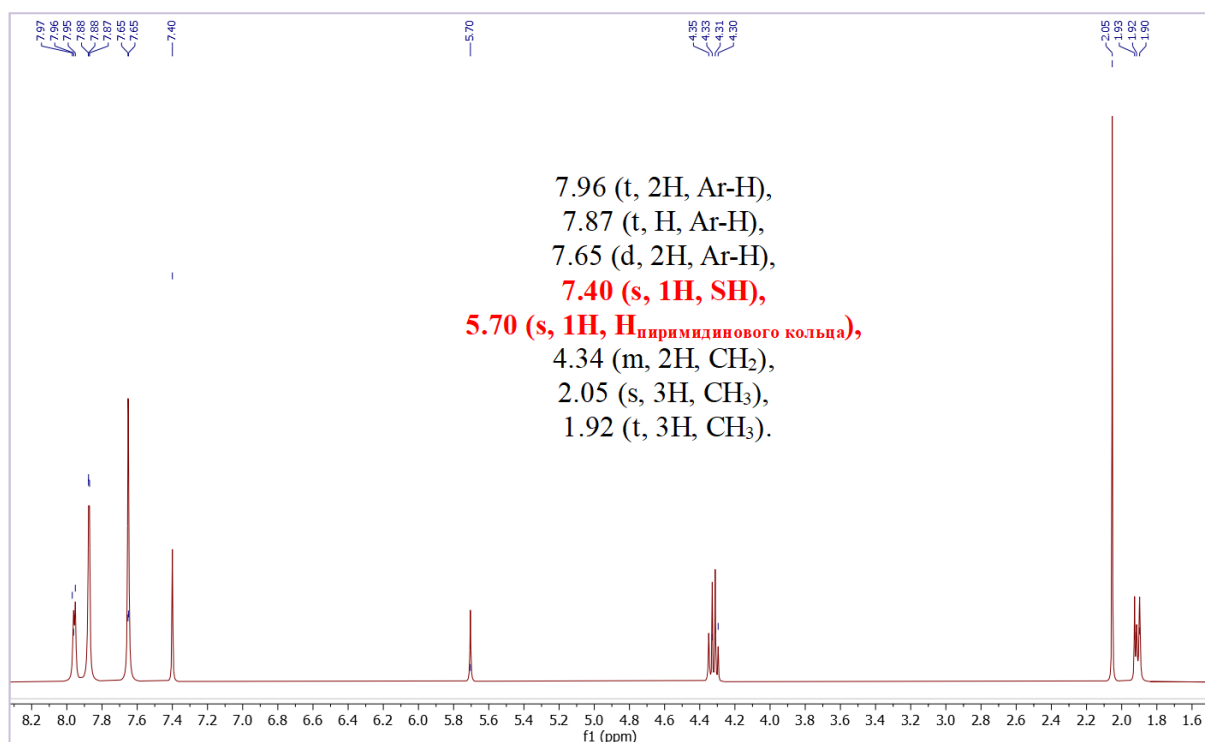
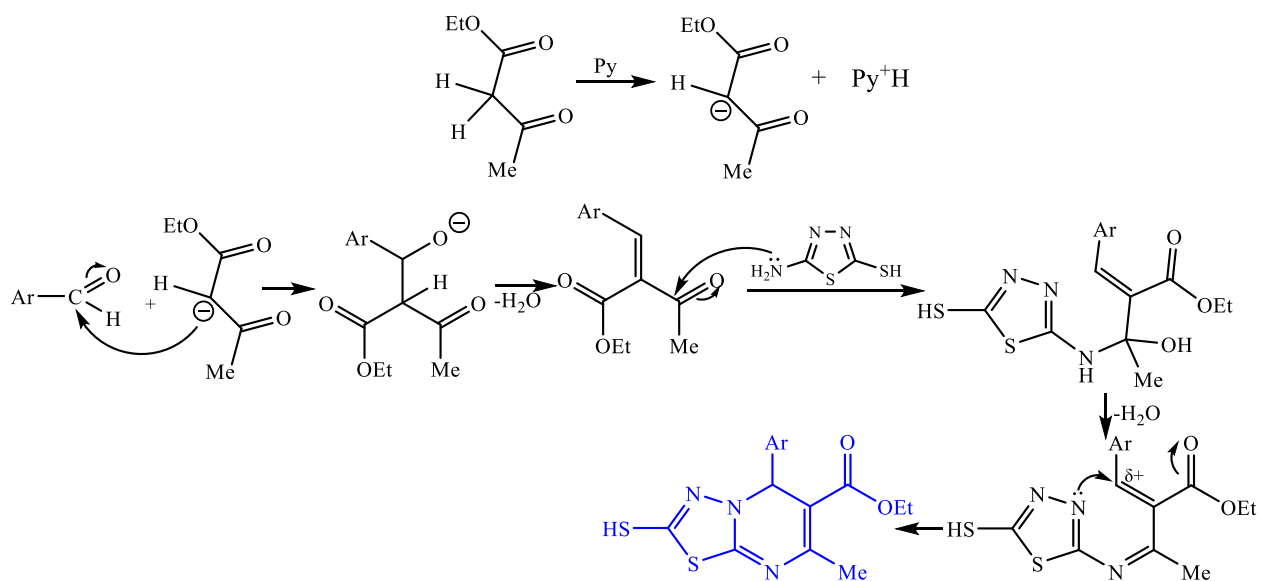


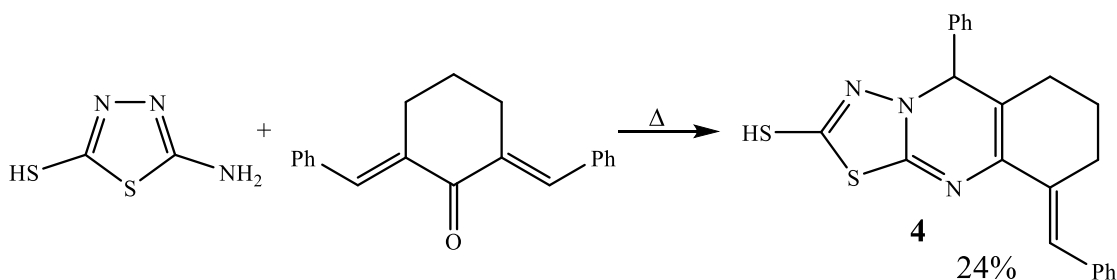
Рис.2: <sup>1</sup>H ЯМР спектр, δ, м.д., этил 5-фенил-2-меркапто-7-метил-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (1)

Вероятная схема образования тиадиазолопиримидинов 1-3 представлена через последовательно протекающие реакции: конденсацию бензальдегида и ацетоуксусного эфира (реакция Кневенагеля) с образованием α,β-непредельного кетона, нуклеофильное присоединение аминокомпоненты, дегидратацию и азоциклизацию.



## 2. Синтез меркаптозамещенного бензалиден тиадиазолохиназолина 4

Переход к трициклическим гетеросистемам осуществлен двухкомпонентной конденсацией 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола с алициклическим  $\alpha,\beta$ -непредельным кетоном. Реакция проводилась при сплавлении реагентов, при этом был получен ранее неизвестный 9-бензилиден-2-меркапто-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин (4).



Состав и строение полученного продукта установлено на основе элементного анализа и ИК-спектроскопии.

ИК-спектр отображал полосы валентных колебаний при 1549 и 1605  $\text{cm}^{-1}$  характерные для пиримидинового кольца (C=N, C=C связи) и полосу при 1498  $\text{cm}^{-1}$  для бензильного атома углерода, при отсутствии карбонильной группы субстрата и первичной аминогруппы аминирующего агента.

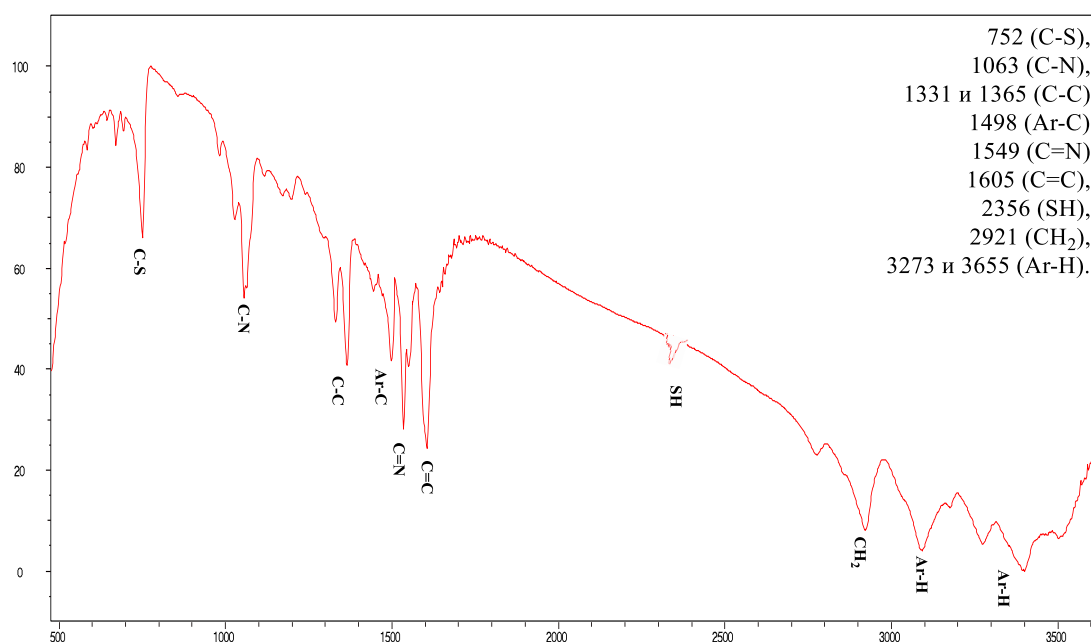
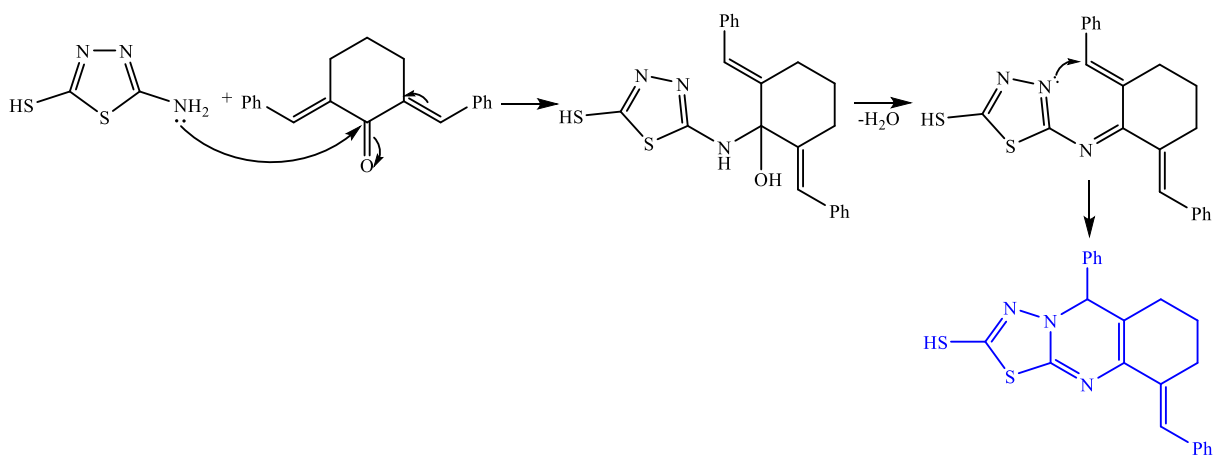
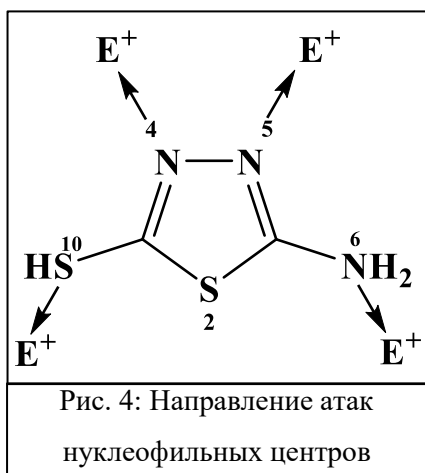


Рис.3: ИК – спектр,  $\text{cm}^{-1}$ , 9-бензилиден-2-меркапто-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин (4)

Формирование пиримидинового кольца как ключевого фрагмента тиадiazолохиназолина 4 протекает как нуклеофильное замещение оксогруппы с последующей азицилизацией с участием наиболее нуклеофильного атома азота тиадiazольного кольца.



### 3. Определение более активных нуклеофильных центров в молекуле 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадiazола



2-Амино-5-меркапто-1,3,4-тиадiazол имеет несколько нуклеофильных центров. Для выявления их активности в изученных реакциях нами проведен квантово-химический расчет в программе Gamess (базисный набор 6-31G\*\*) с визуализацией данных в графическом редакторе ChemCraft.

Из расчета следует, что атомы N<sub>5</sub> и N<sub>6</sub> обладают самыми высокими значениями отрицательного атомного заряда (-0.3611 и -0.7219) и атомно-орбитальные коэффициенты орбиталей ВЗМО вносят наибольший вклад в молекулу. Исходя из этого, 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадiazол доступен для взаимодействия с электрофилом через атом N<sub>6</sub>, а последующая азицилизация будет протекать по атому N<sub>5</sub>.

## ВЫВОДЫ

1. Синтезированы ранее неизвестные меркаптозамещенные тиадиазолопиримидины, -хиназолина посредством двух- и трехкомпонентной конденсации карбонильных соединения и 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола.
2. С помощью квантово-химических расчетов молекулы -амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола выявлена предпочтительность аминогруппы как наиболее активного нуклеофильного центра.
3. Состав и строение полученных новых соединений установлены данными элементного анализа, ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.
4. Виртуальный скрининг возможной биологической активности синтезированных соединений выявил перспективность дальнейшего изучения цитотоксической активности тиадиазолохиназолина.

### Основное содержание выпускной квалификационной работы

#### изложено в следующих публикациях:

1. Аминоазолы в трехкомпонентном синтезе азолопиримидинкарбоксилатов. Константинова Е.А., Василькова Н.О.// Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2021 – 80 МБ. [Электронное издание] ISBN 978-5-00189-092-8. С. 608.
2. 2-Амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазол в трехкомпонентном синтезе функциональнозамещенных тиадиазолопиримидинкарбоксилатов. Е. А. Константинова, Н. О. Василькова. //Сборник тезисов докладов IX Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского. С. 174.