

На правах рукописи



САЗОНОВ АНТОН АЛЕКСЕЕВИЧ

**СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРИРОВАННЫХ
АЗИНОВ И АЗОЛОВ НА ОСНОВЕ ФУРАНОВЫХ ВЕЩЕСТВ**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Саратов - 2005

Работа выполнена в Саратовском государственном университете
им. Н.Г. Чернышевского

Научный руководитель : доктор химических наук профессор
Клочкова Ираида Николаевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук профессор
Решетов Павел Владимирович
кандидат химических наук доцент
Пчелинцева Нина Васильевна

Ведущая организация:
Кубанский государственный технологический университет (г. Краснодар)

Защита состоится «23» декабря 2005 года в 14 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.243.07 при Саратовском государственном
университете им. Н.Г. Чернышевского по адресу: 410012, г. Саратов, ул.
Астраханская, 83, корп. I, химический факультет СГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке
Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского

Автореферат разослан 27 ноября 2005г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук
профессор



Шныков С.Н.

2006-4
28071

2253534

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Исследования в области химии amino- и оксофуранов привлекают внимание химиков доступностью сырьевой базы, высокой реакционной способностью фурановых веществ и возможностью получения на их основе биологически активных гетероциклических соединений, в том числе гидрированных азолов и азинов, содержащих несколько гетероатомов. Среди представителей указанных рядов обнаружены вещества, обладающие и другими полезными свойствами, что предполагает перспективность их изучения на предмет использования в медицине, ветеринарии, различных отраслях промышленного и сельскохозяйственного производства.

Одним из основных направлений синтеза азагетероциклов является взаимодействие α,β -ненасыщенных карбонильных соединений с карбамидами и тиокарбамидами, чему посвящено большое число исследований. Однако, α,β -непредельные карбонильные соединения фуранового ряда изучены в этом плане недостаточно. Имеются единичные публикации относительно использования фурановых кетонов в реакциях циклоконденсации с карбамидами, что, вероятно, связано с препаративными трудностями, возникающими вследствие ацидофобности фуранового кольца. Сведения о гетероциклизации под действием карбамидных реагентов ациклических и несимметрично построенных фурфурилиденкетон в литературе отсутствуют. До настоящего времени пути перехода от α,β -непредельных фурановых карбонильных соединений и аминифуранов к частично гидрированным азолам и азинам с двумя и более атомами азота или несколькими различными гетероатомами не были известны.

В связи с этим, разработка методов направленного синтеза соединений указанного типа – имидазолидинов, пиразолинов, дигидропиримидинов, гексагидрохиназолинов, пиридазинов, дигидро-1,2,4-триазепинов, 1,3,5-пергидротриазин, дигидротриазин и пергидротиадиазин, в том числе

3 |
РОС. НАЦИОНАЛЬН. БИБЛИОТЕКА
С. Петербург
09 10/18

биологически активных, на основе доступных оксо- и аминфуранов является востребованной, что определяет актуальность данного исследования.

Настоящая работа представляет собой часть плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Саратовского государственного университета по теме: «Теоретическое и экспериментальное исследование новых материалов и систем с заданными физико-химическими свойствами (рег. № 3.4.03)»

Цель работы: разработка методов направленного синтеза фурил-, фурфурил-, фурфурилидензамещенных пяти-, шестичленных азот-, серосодержащих гетероциклов с различным числом и положением гетероатомов и наличием функционального замещения в молекуле на основе доступных синтонов – оксо- и аминфуранов, карбамидов и родственных соединений.

На защиту выносятся результаты исследований по:

- выявлению возможных путей трансформации фурановых α,β -непредельных карбонильных соединений и фурфуриламинов в гетероциклические соединения гидрированных азиновых и азоловых рядов при взаимодействии с карбамидами и родственными соединениями;
- синтезу неизвестных ранее фурил-, фурфурил-, фурфурилидензамещенных имидазолидинов, пиразолинов, дигидропиримидинов, гексагидрохиназолинов, пергидротриазинов, гидрированных тиазинов и триазинов;
- вопросам теоретического обоснования и экспериментального подтверждения вероятных схем реакций и структуры полученных веществ.

Научная новизна. Впервые изучены реакции фурфурилиденкетон и фурфуриламинов с карбамидами и родственными соединениями, позволяющие осуществить переход от доступных фурановых веществ к функционально

замещенным гидрированным азолам и азинам, содержащим два и более гетероатомов.

Предложены вероятные схемы образования синтезированных соединений с учетом возможного участия в реакциях различных реакционных центров сопряженных субстратов и бинуклеофильной природы реагентов.

Впервые установлена возможность образования фурилзамещенных 5- и 7-членных продуктов азациклизации – N-карбамоилпиразолинов и дигидро-1,2,4-триазепин-3-тионов при взаимодействии фурфуриленкетонс с тиосемикарбазидами в условиях основного катализа. Показано что, циклоконденсация в кислой среде сопровождается дезаминированием интермедиата с образованием пиридазин-3-тиона.

Впервые осуществлены реакции циклоконденсации фурфуриленкетонс с (тио)карбамидами в условиях СВЧ нагрева и показано, что формирование дигидропиримидинового и гексагидрохиназолинового циклов при микроволновой активации не требует основного катализа.

Разработаны методики синтеза циклических тиомочевин гидропиримидинового, гексагидрохиназолинового, имидазолидинового, пиразолинового рядов, гидрированных тиазинов и тиадиазинс, в которых тиокарбамиды вступают в реакции циклоконденсации с участием различных нуклеофильных центров.

Практическая значимость. Предложены методы синтеза функционально замещенных гидрированных азолов и азинов, содержащих два и более гетероатомов на основе доступных фурановых веществ. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие морфогенетической, рострегулирующей и антимикробной активностью.

Апробация работы Основные результаты работы представлялись на: Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов» (Москва, 2001), Международной конференции «Кислород и серусодержащие гетероциклы» (Москва, 2003), XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань,

2003), Международной научно – практической конференции «Роль клинической микробиологии в профилактике внутрибольничных инфекций» (Москва, 2004), Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2005», (Москва, 2005), Всероссийской научной конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 1999, 2003, 2004, 2005), Всероссийской научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2000, 2004), V конференции Саратовского военного института радиационной, химической и биологической защиты (Саратов, 2005).

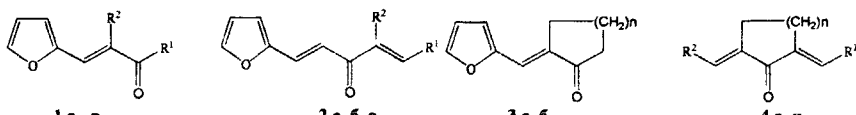
Публикации По теме диссертационного исследования опубликовано 20 работ: 3 статьи в центральной периодической печати, 4 публикации в периодических монографиях, 7 статей в сборниках научных трудов, 6 тезисов докладов.

Объем и структура работы Диссертация изложена на **235** стр., включая введение, 4 главы, выводы, 29 таблиц, 36 рисунков, приложение и список цитированных источников из 172 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

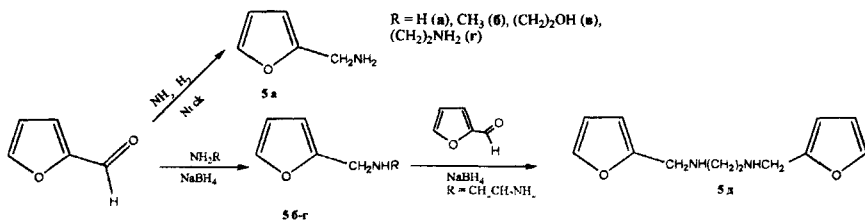
1. Синтез фурфурилиденкетонатов и фурфуриламинов

В качестве карбонильных субстратов в работе были использованы фурфурилиден-, арилиден-, фурфурилиден(арилиден)кетоны **1-4** циклического и ациклического строения, полученные посредством кротоновой конденсации в условиях основного катализа:



1 а-в: $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$ (а), $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$ (б), $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = CH_3$ (в); **2**: $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$ (а), $R^1 = C_6H_5$, - p-N(CH₃)₂, $R^2 = H$ (б), $R^1 = \alpha$ -Fur, $R^2 = H$ (в); **3**: n = 1 (а), n = 2 (б); **4**: $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = \alpha$ -Fur, n = 2 (а), $R^1 = C_6H_5$, - p - Br, $R^2 = \alpha$ -Fur, n = 2 (б), $R^1 = C_6H_5$, - p-OCH₃, $R^2 = \alpha$ -Fur, n = 2 (в), $R^1 = C_6H_5$, - p - NO₂, $R^2 = \alpha$ -Fur, n = 2 (г), $R^1 = C_6H_5$, - p-N(CH₃)₂, $R^2 = \alpha$ -Fur, n = 2 (д), $R^1 = R^2 = \alpha$ -Fur, n = 1 (е), $R^1 = R^2 = \alpha$ -Fur, n = 2 (ж), $R^1 = \alpha$ -Tiof, $R^2 = \alpha$ -Fur, n = 2 (з), $R^1 = R^2 = C_6H_5$, n = 2 (и)

Исходные фурфуриламины **5a-d** получены методом восстановительного аминирования фурфурола в условиях каталитического или гидридного восстановления, N,N-Дифурфурилендиэтилендиамин **5д** получен впервые.



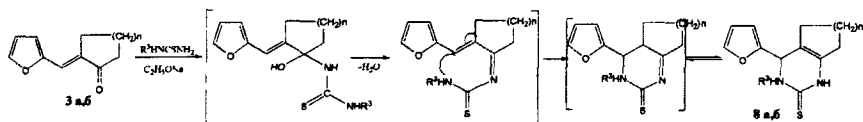
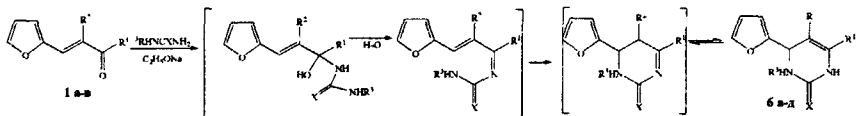
В целях сравнения реакционной способности аминосоединений в реакциях циклоконденсации, а также биологической активности полученных на их основе гетероциклов с различным характером замещения, нами также использовались некоторые известные амины алифатического, ароматического и гетероциклического строения

2. Синтез циклических (тио)карбамидов и других гетероциклических систем гидроазиновых и –азоловых рядов на основе фурфуриленкетонв

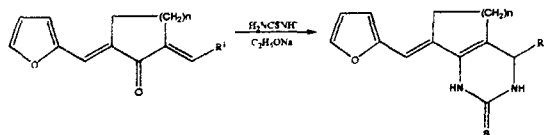
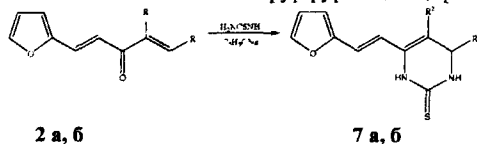
2.1. Синтез гидропиримидин- и гексагидрохиназолин-2-онов(тионов)

Азациклизация фурфуриленкетонв **1-4** осуществляется в присутствии этилата натрия и приводит к образованию фурфил-, фурфурилензамещенных дигидропиримидинтионов **6, 7** и соответствующих гексагидрохиназолинтионов **8, 9**. При использовании в качестве реагента мочевины гетероциклизация оказалась возможной только в случае ациклических субстратов **1a, б**

Поскольку основной катализ приводит к депротонированию тиомочевины, весьма вероятно, что активированный реагент атакует углеродный атом карбонильной группы аналогично другим азотистым нуклеофилам с последующим внутримолекулярным нуклеофильным присоединением согласно приведенным схемам:



Аналогично осуществляется азациклизация фурфурлиден(арилиден)-кетонов:



6: $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $X = \text{S}$ (**а**), $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $X = \text{O}$ (**б**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $X = \text{O}$ (**в**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $X = \text{S}$ (**г**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{C}_{12}\text{H}_7$, $X = \text{S}$ (**д**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $X = \text{S}$ (**е**); **7:** $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$ (**а**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ -*p*- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $R^2 = \text{H}$ (**б**), **8:** $R^2 = \text{H}$, $n = 1$ (**а**), $R^3 = \text{H}$, $n = 2$ (**б**), $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$, $n = 2$ (**в**), **9:** $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $n = 2$ (**а**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4$ -*p*- Br , $n = 2$ (**б**), C_6H_4 -*p*- OCH_3 , $R^2 = \text{H}$, $n = 2$ (**в**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4$ -*p*- NO_2 , $n = 2$ (**г**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4$ -*p*- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $n = 2$ (**д**), $R^1 = \alpha\text{-Fur}$, $n = 1$ (**е**), $R^1 = \alpha\text{-Fur}$, $n = 2$ (**ж**), $R^1 = \alpha\text{-Tiof}$, $n = 2$ (**з**);

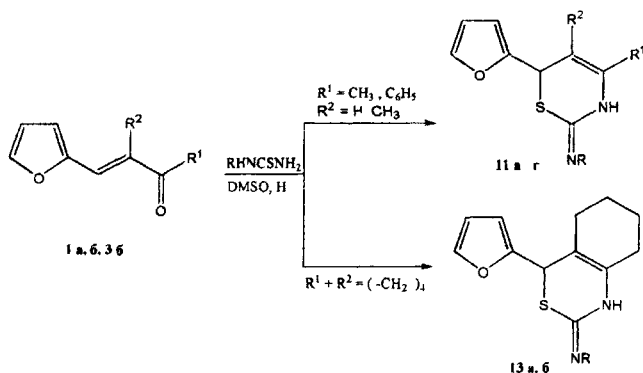
Ациклическое строение субстратов благоприятствует нуклеофильной атаке и приводит к увеличению выхода продуктов азациклизации от 45-48 % для гексагидрохиназолинов **8**, **9** до 63-73 % для дигидропиримидинов **6**, **7**, что соответствует прогнозу на основе оценки электростатического потенциала реакционных центров и оптимизации геометрии субстратов, свидетельствующей о нарушении копланарности в системе сопряженных связей ациклических фурфурлиденкетонв. Вопрос о направлении азациклизации при использовании несимметричных субстратов был решен на основании анализа спектров ПМР продуктов реакции. расчетных данных, показавших энергетическое преимущество продуктов циклоконденсации с участием бензилиденового реакционного центра и литературных аналогий.

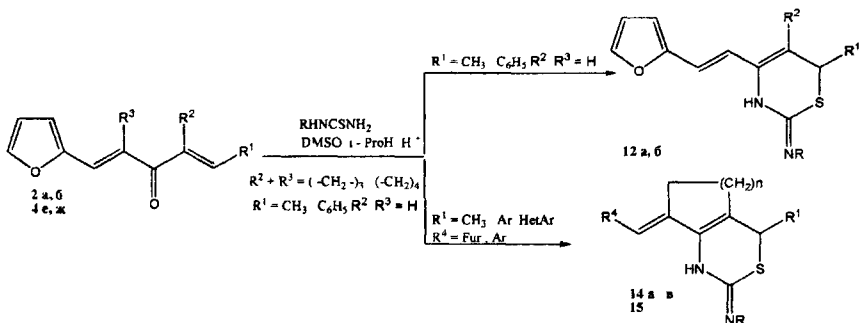
Изучение реакций циклоконденсации фурффурилиденкетон^{ов} с (тио)карбамидами в условиях СВЧ нагрева показало, что при микроволновом воздействии происходит активация азотистого нуклеофильного центра реагента, следствием чего является, образование циклических (тио)мочевин дигидропиримидинового и гексагидрохиназолинового рядов в отсутствие оснований. При этом значительно сокращается время реакции. Однако, вследствие сильного смолообразования выходы целевых продуктов не превышают 20%.

Таким образом, нами показана возможность получения фурфрил-фурффурилидензамещенных циклических (тио)карбамидов дигидропиримидинового и гексагидрохиназолинового рядов на основе фурановых халконов и разработаны препаративные методики циклоконденсации последних с мочевинами и тиомочевинами.

1.2. Синтез 2-имино-дигидро-1,3-тиазинов

Циклоконденсация кетон^{ов} 1-4 с тиокарбамидами в кислых средах осуществляется с участием сернистого нуклеофильного центра, что приводит к образованию производных дигидро-1,3-тиазинового ряда с выходами 45-68 % для продуктов ациклического строения 11, 12 и 25-32 % для соединений 13, 15:

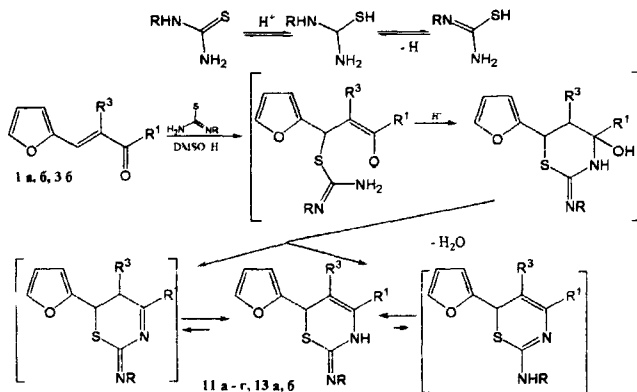




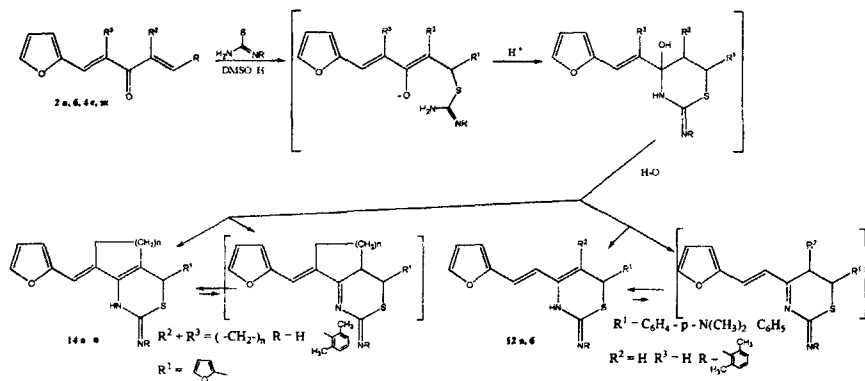
11 $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R} = \text{H}$ (**а**), $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R} = \text{C}_6\text{H}_3-2,6-(\text{CH}_3)_2$ (**б**), $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R} = \text{H}$ (**в**), $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R} = \text{C}_6\text{H}_3-2,6-(\text{CH}_3)_2$ (**г**), **12** $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R} = \text{C}_6\text{H}_3-2,6-(\text{CH}_3)_2$, (**а**), $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_4-p-\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R} = \text{C}_6\text{H}_3-2,6-(\text{CH}_3)_2$ (**б**), **13** $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (-\text{CH}_2)_4, \text{R} = \text{H}$ (**а**), $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (-\text{CH}_2)_4, \text{R} = \text{C}_6\text{H}_3-2,6-(\text{CH}_3)_2$ (**б**), **14** $\text{R}^1 = \alpha\text{-Fur}, \text{R}^2 + \text{R}^3 = (-\text{CH}_2)_4, \text{R} = \text{H}, \text{R}^4 = \alpha\text{-Fur}$ (**а**), $\text{R}^1 = \alpha\text{-Fur}, \text{R}^2 + \text{R}^3 = (-\text{CH}_2)_4, \text{R} = \text{C}_6\text{H}_3-2,6-(\text{CH}_3)_2, \text{R}^4 = \alpha\text{-Fur}$ (**б**), $\text{R}^1 = \alpha\text{-Fur}, \text{R}^2 + \text{R}^3 = (-\text{CH}_2)_3, \text{R} = \text{H}, \text{R}^4 = \alpha\text{-Fur}$ (**в**), **15** $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_3-2,6-(\text{CH}_3)_2, \text{R}^2 + \text{R}^3 = (-\text{CH}_2)_3, \text{R}^1 = \text{R}^4 \text{ Ar}$

Образование продукта гетероциклизации при взаимодействии с сопряженными субстратами бинуклеофильных реагентов разной природы может протекать по различным схемам, включающим поэтапное или синхронное нуклеофильное взаимодействие азотистого и сернистого нуклеофилов с реакционными центрами субстрата.

Наиболее вероятным, на наш взгляд, является присоединение тиолят-аниона к сопряженной кратной связи халкона и атака карбонильного атома углерода азотистым нуклеофильным центром реагента согласно представленным ниже схемам.



Аналогично для дифурфуриден(арилиден)кетонов **2**, **4** циклоконденсация может осуществляться по двум направлениям:



Строение гетероциклических продуктов **11-15**, а следовательно и схема гетероциклизации, установлены на основе данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C .

Так, в спектрах ЯМР ^{13}C 2-имино-дигидротиазинов **11-15** имеются характеристические сигналы sp^3 -гибридизованных атомов углерода гетерокольца, находящихся в α -положении к атому серы в области 35.3-39.2 м. д. Соответствующие сигналы атомов углерода в циклических мочевинах **6-9** находятся в интервале 50.3-57.5 м. д. Наличие в спектрах ПМР N-замещенных иминотиазинов (**11 б, г, 12 а, б, 13 а, 14 б, 15**) (рис. 2.3.3-2.3.7) сигнала подвижного атома водорода, исчезающего при добавлении D_2O , в интервале 2.0-2.2 м. д. свидетельствует о преимущественном существовании дигидротиазинов **11-15** в енаминной, а не иминной форме. Наличие двух отдельных сигналов групп NH с химическими сдвигами 9.2, 2.0 м. д., однозначно подтверждает экзоциклический характер иминной связи, что соответствует структурам **11-15**.

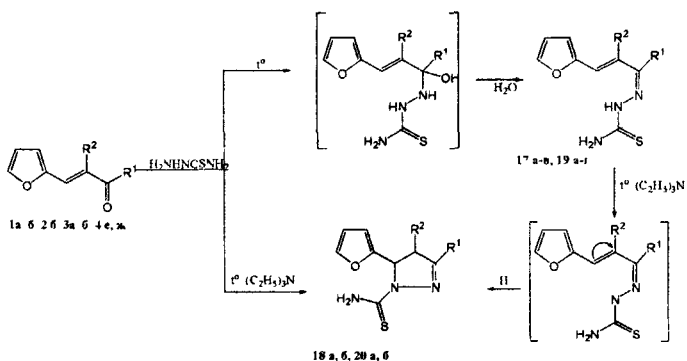
Побочной реакцией при циклизации является конденсация субстратов кротонового типа, приводящая к образованию безазотистых продуктов (**16**), которые фиксировались в реакционной среде методом хроматомакс-спектрометрии, а в некоторых случаях были выделены и охарактеризованы.

Таким образом, нами впервые теоретически обоснована и экспериментально доказана возможность селективного формирования NH-2-имино-1,3-тиазинового цикла содержащего фурильный или фурфурилиденный заместитель при взаимодействии фурфурилиденкетонов с тиокарбамидами в кислой среде.

1.3. Реакции фурфурилиденкетонов с тиосемикарбазидами

Тиосемикарбазиды, как известно, являются нуклеофилами с широкими синтетическими возможностями. Циклоконденсация халконов с данными реагентами приводит к получению гетероциклических продуктов разных типов, содержащих два и более атомов азота. Наличие функционального замещения в молекулах этих гетероциклов определяет их высокую реакционную способность, а введение фармакофорных фрагментов расширяет границы медико-биологических возможностей.

Нами установлено, что при кипячении кетонов **1 а, б, 2 б, 3 а, б, 4 е, ж** с тиосемикарбазидом в спиртовом растворе в течение 3-5 часов при температуре 75-80°C без активации реагента образуются соответствующие тиокарбазоны **17, 19** с выходами до 84 %, которые выкристаллизовываются из раствора при охлаждении реакционной смеси. При более длительном (12-15 часов) кипячении в изопропиловом спирте в присутствии триэтиламина происходит азациклизация с образованием N-тиокарбамоилпиразолинов **18, 20** с выходами 45-65%:

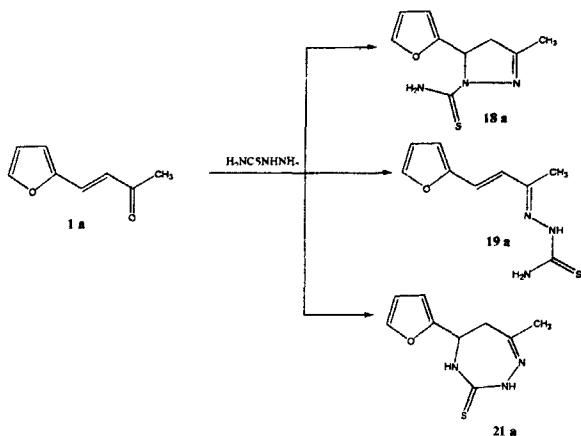


17 $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$ (а), $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$ (б), $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R = \alpha\text{-Fur}$ (в), 18 $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$ (а), $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$ (б), 19 $R^1 + R^2 = (CH_2)_2$ (а), $R^1 + R^2 = (CH_2)_3$ (б), $R^1 + R^2 = (CH_2)_2$, $R = \alpha\text{-Fur}$ (в), $R^1 + R^2 = (CH_2)_3$, $R = \alpha\text{-Fur}$ (г), 17 в, 19 в, г $R^1 = \text{н-бутил}$ 20 $R^1 + R^2 = (CH_2)_2$ (а), $R^1 + R^2 = (CH_2)_3$ (б)

В случае фурфурилиден (арилиден)кетонов **2 б, 4 е, ж** препаративно выделить продукты азациклизации не удалось вследствие сильного осмоления реакционных смесей при длительном нагревании.

Состав и строение синтезированных нами карбазонов **17, 19** и пиразолинов **18, 20** подтверждены данными элементного анализа ИК-, ЯМР 1H , ^{13}C -спектроскопии. В спектрах ПМР характеристичными являются сигналы протонов тиокарбамидного фрагмента, дающие отдельные сигналы для первичной (9.32-10.55 м. д.) и вторичной (1.8-2.0 м. д.) тиоамидных групп. В спектрах ЯМР ^{13}C характеристичным является сигнал α -углеродного атома боковой цепи относительно фуранового цикла. В пиразолинах этот атом является насыщенным и дает резонансный сигнал в сильном поле (51.6-53.9 м. д.), тогда как в тиокарбазонах sp^2 -гибридизованные α, β -углеродные атомы боковой цепи резонируют в области (115-156 м. д.).

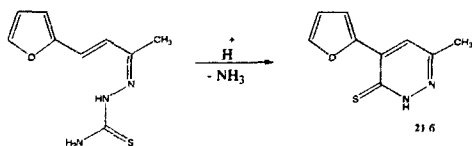
Взаимодействие фурфурилиденацетона с тиосемикарбазидом в присутствии алкоголята приводит по данным хроматомасс-спектрометрии к образованию трех изомерных гетероциклических соединений **17а, 18а, 21а** (m/Z 209) с содержанием в реакционной смеси 36, 28 и 26% соответственно и временем удерживания $t_r = 21.55, 23.10$ и 29.35 мин. соответственно, имеющих различный характер фрагментации молекулярного иона, что позволило идентифицировать их как продукты нуклеофильного замещения (**17а**) и азациклизации (**18а, 21а**).



Общей закономерностью фрагментации молекулярных ионов гетероциклических продуктов **18a**, **21a** является разрыв связей по α -положению относительно фуранового кольца, сопровождающийся миграцией атомов водорода. Так, фрагментация молекулярного иона 2-карбамоил-3-фурил-5-метил-4H-пиразолина (**18a**) приводит к появлению характерного для пиразолиновых систем первичного осколочного иона, содержащего дигидроазириновый цикл ($C_3H_6N_2S$ m/z 102)

Преимущественный распад изомерного 5-фурил-7-метил-4H-дигидро-1,2,4-триазепин-3-тиона (**21a**) осуществляется аналогично, т. е. с разрывом связи по α -положению к разветвлению цепи ($C_3H_8N_2S$ m/z 104).

При использовании в качестве реагента гидрохлорида тиосемикарбазида в присутствии соляной кислоты азациклизация фурфурилиденкетона сопровождалась по данным хромато-массспектрометрии дезаминированием с образованием 4-фурил-6-метил-пиридазин-3-тиона **21б**:



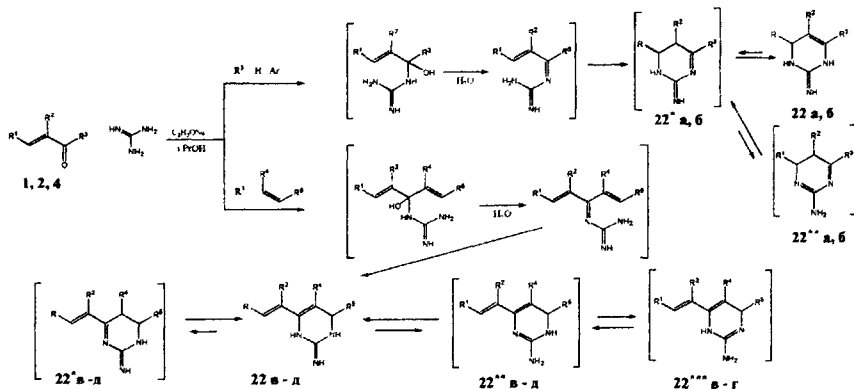
Фрагментация молекулярного иона соединения **21б** происходит с разрывом кратных связей, преимущественно с образованием

фурилбутаденильного катиона, (C_8H_7O m/z 119) эффективно стабилизированного сопряжением.

Таким образом, нами показано, что циклоконденсация фурфурилиденкетонс с тиосемикарбазидами в условиях основного катализа приводит к образованию фурилзамещенных N-карбамоилпиразолинов и дигидро-1,2,4-триазепин-3-тионов. Образование последних возможно в присутствии алкоголята натрия, в то время как формирование пиразолинового цикла происходит в более мягких температурных условиях и катализируется органическим основанием. В кислой среде интермедиат частично подвергается дезаминированию с образованием фурфурилсодержащих пиридазинтионов.

1.4. Циклоконденсация фурфурилиденкетонс с гуанидинами

При кипячении спиртовых растворов фурфурилиденкетонс 1, 2, 4 с гуанидином в присутствии основания (30 % раствор NaOH, триэтиламин, этилат натрия) образуются 2-имино-дигидропириимидины 22а, б и -гексагидрохиназолины 22 в-д. Наилучшие результаты достигнуты при использовании этилата натрия. Выход целевых продуктов в этом случае достигает 68-72 %.



22: $R^1 = \alpha\text{-Fur}$, $R^2 = H$, $R^3 = H$ (а), $R^1 = \alpha\text{-Fur}$, $R^2 = H$, $R^3 = C_6H_5$ (б), $R^1 = \alpha\text{-Fur}$, $R^2 = H$, $R^4 = H$, $R^5 = C_6H_5$ (в), $R^1 = \alpha\text{-Fur}$, $R^2 = H$, $R^4 = H$, $R^5 = C_6H_2\text{-p-N(CH}_3)_2$ (г), $R^1 = C_6H_5$, $R^2 + R^4 = (CH_3)_3$, $R^5 = C_6H_5$ (д)

Онесение к преимущественной таутомерной форме сделано на основании сравнительного анализа спектральных характеристик. Характеристичными для

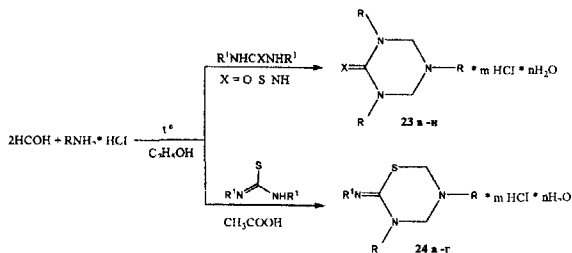
всех дигидропиримидин-2-иминов (**22а, б**) и гексагидрохиназолин-2-иминов (**22 в-д**) является наличие отдельных сигналов протонов при атомах азота. Подвижные протоны гетерокольца резонируют в сильном поле (с 2H 1.98-2.21 м.д.), имидный протон дает сигнал в слабом поле (с 1H 7.60-7.91 м. д.), что является спектральным доказательством преимущественного существования енаминной (**21 а, б, 22 в-д**), а не иминной (**21^{*} а, б, 22^{*} в-д**) таутомерной формы и позволяет отнести полученные соединения к классу 2-иминодигидропиримидинов и - гексагидрохиназолинов. В ИК-спектрах гетероциклов **22** наблюдаются полосы поглощения высокой и средней интенсивности в области валентных колебаний вторичной аминогруппы ($3419-3249\text{см}^{-1}$) и отсутствует поглощение, связанное с валентными колебаниями группы NH_2 (две полосы νNH_2 в высокочастотной области спектра), что свидетельствует о существовании этих соединений в твердом состоянии исключительно в енаминной форме с экзоциклической кратной связью и исключает существование таутомеров с внутрициклической связью $\text{C}=\text{N}$ (**22^{*} а, б, 22^{**} а, б, 22^{*} в-д, 22^{**} в-д, 22^{***} в-д**).

Таким образом, нами разработана методика получения фурил- и фурфурилидензамещенных 2-иминодигидропиримидинов и 2-иминогексагидрохиназолинов.

3. Синтез гидрированных азинов, тиадiazинов и азолов на основе аминсоединений

3.1. Синтез пергидро-1,3,5-триазинов и -тиадiazинов

Осуществлены реакции первичных алкил аминов с формальдегидом, $\text{N,N}'$ -диарилкарбамидами, тиокарбамидами и гуанидином в различных условиях и выявлены направления этих взаимодействий в зависимости от параметров реакций. Так. при взаимодействии незамещенного или арилированного (тио)карбамида, гуанидина с первичными аминами или их солями в водно-органических средах при температуре 80-100 °C образуются 5-замещенные пергидро-1,3,5-триазин-2-оны (**23а-д**), пергидро-1,3,5-триазин-2-тионы (**23е-к**), 2-имино-1,3,5-пергидротриазины (**23л-н**) с выходами до 68 %.



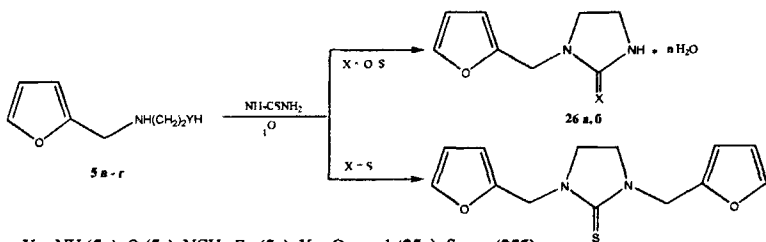
$\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{O}$, $m = 1$, $n = 0$ (**a**), $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$, $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{O}$, $m = 1$, $n = 0$ (**б**), $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, $\text{X} = \text{O}$, $m = 1$, $n = 2$ (**в**), $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, $\text{X} = \text{O}$, $m = 1$, $n = 3$ (**г**), $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R} = \text{CH}_2\text{-}\alpha\text{-Fur}$, $\text{X} = \text{O}$, $m = 0$, $n = 0$ (**д**), $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{S}$, $m = 1$, $n = 0$ (**е**), $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, $\text{X} = \text{S}$, $m = 1$, $n = 0$ (**ж**), $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-}\alpha\text{-THFu}$, $\text{X} = \text{S}$, $m = 0$, $n = 0$ (**з**), $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R} = \text{CH}_2\text{-}\alpha\text{-Fur}$, $\text{X} = \text{S}$, $m = 0$, $n = 0$ (**к**); $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{NH}_2$, $m = 0$, $n = 0$ (**л**), $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, $\text{X} = \text{NH}_2$, $m = 0$, $n = 0$ (**м**); $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{X} = \text{NH}_2$, $m = 0$, $n = 0$ (**н**);

При подкислении исходной смеси в реакционной среде создаются условия для проявления двойственной реакционной способности тиокарбамидов, следствием чего является образование альтернативных продуктов циклоконденсации – тетрагидро-1,3,5-тиадиазин-2-онов **24а-г** с выходами до 54 %.

Таким образом, циклоконденсация первичных аминов с формальдегидом и карб(тиокарб)амидами в слабоосновных и слабокислых водно-органических средах, может быть использована в целях построения функционализированных (C=O, C=S, C=NR) по положению 2 гетероцикла гексагидро-1,3,5-триазиновых и тетрагидро-1,3,5-тиадиазин-2-онов циклов, содержащих при гетероатомах различные, в том числе и гетероциклические заместители.

3.2. Синтез имидазолидин-2-(ти)онов

Длительное (8-10 часов) кипячение водных и спиртовых растворов N-фурфурилэтилендиаминов (**5г-д**) и N-фурфурилэтаноламина (**5в**) с мочевиной и тиомочевиной приводит к межмолекулярной циклизации субстратов и карбамидных реагентов с образованием N-фурфурилимидазолидин-2-она(тионов) **26, 27** с выходами до 60 %.



Таким образом, ацилирование N,N и N,O-бинуклеофильных фурфуриламинов (тио)мочевинной может быть использовано для построения насыщенных пятичленных азгетероциклов с (тио)мочевинным фрагментом – имидазолидин-2-онов и их изоэлектронных аналогов.

4. Поиск путей практического использования синтезированных соединений

Гидрированные азолы и азины являются биологически активными веществами широкого спектра действия. Анализ данных компьютерного прогнозирования вероятности проявления медико-биологической активности в ряду синтезированных соединений показал, что они представляют интерес как потенциальные нейро- и ноотропные средства, антибиотические вещества, иммуномодуляторы, регуляторы ферментативной активности и морфогенеза. Перечисленные виды биологического действия представляют приоритетные направления создания новых лекарственных препаратов и средств защиты растений, что предопределило направления поиска путей практического использования полученных соединений.

4.1. Изучение морфогенетической активности

Теоретическое обоснование изучения росторегулирующей и морфогенетической активности явилось структурное соответствие объектов исследования природным и синтетическим цитокининам – фитогормонам, интенсифицирующим клеточное деление.

Представители синтезированных рядов (6а, 8а, 11в, 12б, 23 а,г, 24к) прошли многоступенчатый скрининг в условиях лабораторных опытов в

отношении зерновых и овощных в ФГОУ ВПО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова»*.

Исследование рострегулирующей активности проводили на пшенице «Саратовская - 29». Установлено, что предпосевная обработка семян растворами тестируемых веществ в концентрациях 10^{-3} - 10^{-4} % оказала существенное влияние на улучшение биометрических показателей и стимуляцию синтеза белка.

Изучение влияния предпосевной обработки семян промышленных сортов овощных культур водными суспензиями тестируемых препаратов в концентрациях 10^{-2} - 10^{-3} % показало повышение устойчивости последних к заболеваниям грибковой этиологии (бактериоз, мучнистая роса). Степень иммунизирующего эффекта в некоторых случаях превосходила таковую эталонов (фундазол, биоцин).

Таким образом, установлено, что соединения изучаемых рядов обладают выраженной морфогенетической активностью, являясь биостимуляторами и иммунизаторами зерновых и овощных культур.

3.2. Изучение антимикробной активности

Полирезистентность патогенных микроорганизмов к существующим средствам лекарственной терапии и профилактике внутрибольничных инфекций диктует необходимость изыскания новых эффективных препаратов. В связи с этим, нами осуществлен поиск веществ антимикробного действия среди новых представителей пергидроазиновых и -тиазиновых рядов**. Установлено что все протестированные соединения являются малотоксичными и оказывают умеренное антимикробное действие, задерживая рост тест-микробов в концентрациях 100-6.25 мкг/мл. Наиболее выраженным является действие в отношении кишечной палочки (МИК 12.5-6.25 мкг/мл). Для некоторых соединений наряду с бактериостатическим обнаружен бактерицидный эффект (МПК 12.5-25 мкг/мл).

* Общее руководство осуществлено д. н. профессором Норициной М. В.

** Исследования проводились на кафедре микробиологии СГМУ асп. Ходаковой Н. Г. под руководством д. н. проф. Шуба Г. М.

Таким образом, выявлена перспективность дальнейшего изучения соединений гидроазиновых и –тиазиновых рядов как потенциальных антимикробных средств.

Выводы

1. Разработаны способы получения функционально замещенных гидрированных азинов, азолов посредством циклоконденсации доступных фурановых веществ – моно - и дифурфурилен(арилиден) кетонов циклического и ациклического строения, фурфуриламинов с карбамидами, тиокарбамидами и родственными соединениями.
2. Выявлены направления гетероциклизации в зависимости от природы катализатора и строения субстратов и реагентов:
 - основной катализ благоприятствует образованию фурил - и фурфурилензамещенных циклических мочевины дигидропиримидинового, гексагидрохиназолинового и 1,3,5-пергидротриазинового рядов;
 - в условиях кислотного катализа образуются гидрированные тиазины и тиадазины, в том числе фурил-, фурфурил- и фурфурилензамещенные.
3. На основании анализа спектральных характеристик продуктов гетероциклизации и расчетных данных по оценке вероятности протекания реакций обоснованы и экспериментально подтверждены схемы трансформации фурфуриленкетон в шестичленные азотсодержащие гетероциклы с учетом возможности участия в реакциях различных реакционных центров субстратов и бинуклеофильной природы тиокарбамидных реагентов:
 - формирование дигидропиримидинового и гексагидрохиназолинового циклов происходит в результате атаки карбонильной группы субстрата азотистым нуклеофильным центром;

- к образованию гидрированных тиазинов приводит присоединение сернистого нуклеофильного центра к сопряженной кратной связи субстрата.
- 4. С использованием метода хроматомасс-спектрометрии впервые установлена возможность образования фурилзамещенных 5 и 7-членных продуктов азациклизации – N-карбамилпиразолинов и дигидро-1,2,4-триазепин-3-тионов при взаимодействии фулфурилиденкетонров с тиосемикарбазидами в условиях основного катализа. Циклоконденсация в кислой среде сопровождается дезаминированием интермедиата с образованием пиридазинтиона.
- 5. Показана возможность перехода от моно и бисфулфурилэтилендиаминов к соответствующим фулфурилзамещенным имидазолидин-2-(ти)онам.
- 6. Среди синтезированных соединений обнаружены малотоксичные вещества, обладающие морфогенетической, биостимулирующей и антимикробной активностью.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

- 1 Клочкова И Н, Сазонов А А Синтез соединений 1,3,5 - гексагидрогтриазинового и 1,3,5 – тетрагидротриазинового рядов с использованием (тио) карбамидов // Изв вузов Химия и хим технология - №3 - 2005 С 106 - 108
- 2 Сазонов А А, Французов А А, Клочкова И Н О взаимодействии фулфурилиденкетонров с тиокарбазидами // Изв вузов Химия и хим Технология - №3 - 2005 – С 127 - 128
- 3 Сазонов А А, Французов А А, Клочкова И Н Новые гетероциклические соединения в качестве химических регуляторов растительного морфогенеза // Вестник СГАУ - №2 - 2005 – С 24 – 26
- 4 Клочкова И Н, Семенова Н Н, Сазонов А А Синтез и биологическая активность функционально замещенных гетероциклических соединений пергидроазиновых и азоловых рядов // Азотсодержащие гетероциклы и алкалоиды / Под ред В Г Карцева, Г А Толстикова, Москва Иридиум Пресс - 2001 - Т 1 - С 435-439
- 5 Клочкова И Н, Семенова Н Н, Сазонов А А 2-Оксипропил-пиперазин // Азотсодержащие гетероциклы и алкалоиды / Под ред В Г Карцева, Г А Толстикова, Москва Иридиум Пресс - 2001 - Т 2 - С 399
- 6 Клочкова И Н, Сазонов А А Реакция оксо- и аминофуранов с (тио)карбазидами // Кислород и серусодержащие гетероциклы / Под ред В Г Карцева, Москва IBS Press-2003 - Т 2 - С 107-110
- 7 Клочкова И Н, Сазонов А А 2-(п-Бромбензиден)-6-фулфурилиден-циклогексанон и 4-(п-бромфенил)-8-фулфурилиден-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2-(1Н)-хиназолинтион // Кислород и серусодержащие гетероциклы / Под ред В Г Карцева, Москва IBS Press-2003 - Т 2 - С 288-289
- 8 Клочкова И И, Сазонов А А, Запара А Г Синтез соединений пергидропиримидинового и гексагидрохиназолинового рядов на основе фулфурилиденкетонров // Сб и тр «Новые достижения в химии карбонильных и

- гетероциклических соединений) / Под ред проф А П Кривенько, Саратов Изд-во СГУ - 2000 - с 106-107
- 9 Сазонов А А, Аниськов А А, Воронов ИИ, Хатаева ЛЮ Синтез и исследование циклических карбамидов на основе аминифуранов // Сб науч ст Саратов Научная книга, 2004 - С 66
 - 10 Сазонов А А, Клочкова ИН Фурфуриліден(ариліден) кетоны в синтезе циклических карбамидов // Сб н тр «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» под ред проф А П Кривенько, Саратов «Научная книга», 2004 - С 254 – 256
 - 11 Сазонов А А, Бондаков ИБ, Французов А А, Демина ОС Взаимодействие ариліден (гетероариліден) кетонов с тиокарбамидами // Сб н тр «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», посвященный 75-летию химического факультета СГУ, Саратов Научная книга, 2004 - С 70
 - 12 Клочкова ИН, Сазонов А А, Аниськов А А, Воронов ИИ, Панкин КФ Азациклизация фурфуриліденкетонов в условиях СВЧ нагрева // Межвуз сб науч трудов V Всеросс конф молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» Саратов Изд-во «Научная книга», 2005 - С 60 62
 - 13 Сазонов А А, Французов А А, Демина ОС, Клочкова ИН Взаимодействие фурфуриліден(ари-лиден)ацетонов с тиокарбамидами // Межвуз сб науч трудов V Всеросс конф молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» Саратов Изд-во «Научная книга», 2005 - С 63–64
 - 14 Клочкова ИН, Аниськов А А, Воронов ИИ, Сазонов А А Изучение реакций циклоконденсации фурфуриліденкетонов с (тио)карбамидами в условиях СВЧ нагрева // Сб н тр Саратовского военного института радиационной химической и биологической защиты Саратов СВРХБЗ Выпуск 5, Саратов Изд-во «Научная книга», 2005 - С 89 90
 - 15 Клочкова ИН, Семенова НН, Кремнев СВ, Запара А Г, Сазонов А А Взаимодействие оксофуранов с карбамидами // Тез докл II Всеросс конф "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" - Саратов - 1999 – С 321
 - 16 Клочкова ИН, Сазонов А А Направленный синтез практически полезных пергидроазолов и азинов на основе фурановых веществ // Тез докл Достижения и перспективы химической науки Материалы XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, Казань - 2003 - Т 1 - С 407
 - 17 Клочкова ИИ, Сазонов А А, Ходакова Н Г, Шуб Г М Новые гетероциклические соединения в качестве потенциальных средств профилактики госпитальных инфекций, вызванных санитарно - показательными микроорганизмами // Тез докл международной конференции «Роль клинической микробиологии в профилактике внутрибольничных инфекций», Москва - 2004 – С 53
 - 18 Сазонов А А, Воронов ИИ, Аниськов А А Взаимодействие фурфуриліденкетонов с (тио)карбамидами в условиях микроволнового облучения // Материалы Междунар конф студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2005» Секция «Химия» - т 1 Москва Изд-во МГУ - 2005 - С 134
 - 19 Клочкова ИН, Сазонов А А, Леонovich ВЛ Синтез новых соединений 1,3,5-пергидротри- (триади)азиновых рядов // Тез докл IV Всерос конф молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов Юл - 2003 - С 73
 - 20 Сазонов А А, Бондаков ИБ, Клочкова ИН Реакции фурфуриліденкетонов с (тио)карбамидами // Тез докл IV Всерос конф молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов Юл - 2003 - С 106

САЗОНОВ АНТОН АЛЕКСЕЕВИЧ

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРИРОВАННЫХ АЗИНОВ И АЗОЛОВ
НА ОСНОВЕ ФУРАНОВЫХ ВЕЩЕСТВ

02 00 03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Ответственный за выпуск А. Г. Голиков

Подписано в печать 24 11 05
Формат 60×84 1/16 Объем 1,5 п л Тираж 100 экз Заказ 221

Типография Издательства Саратовского университета
410012, Саратов, Астраханская, 83

№ 25441

РИБ Русский фонд

2006-4

28071