

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. М.В. ЛОМОНОСОВА**

**ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

**На правах рукописи**

**УДК 547.781+541.49**

**МАЖУГА АЛЕКСАНДР ГЕОРГИЕВИЧ**

**ПИРИДИЛЗАМЕЩЕННЫЕ 2-ТИОКСОТЕТРАГИДРО-4-Н-ИМИДАЗОЛ-  
4-ОНЫ, 2-АЛКИЛТИО-3,5-ДИГИДРО-4Н-ИМИДАЗОЛ-4-ОНЫ И ИХ  
КОМПЛЕКСЫ С ПЕРЕХОДНЫМИ МЕТАЛЛАМИ. СИНТЕЗ И  
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**(02.00.03 - органическая химия)**

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

**Москва - 2005**

Работа выполнена на кафедре **органической химии в лаборатории** биологически активных органических соединений химического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

Научные руководители:

Заслуженный деятель науки РФ,

доктор химических наук, профессор

Н. В. Зык

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор

В. П. Литвинов (Институт  
Органической Химии им Н.Д.  
Зелинского РАН)

доктор химических наук, профессор

М. К. Грачев (кафедра органической  
химии МПГУ)

Ведущая организация:

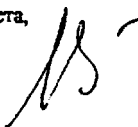
Российский химико-технологический  
Университет им. Д.И. Менделеева

Защита состоится 18 февраля 2005 года в 11<sup>00</sup> час.  
на заседании Диссертационного Совета Д 501.001.97 по химическим наукам при Московском Государственном Университете им. М.В.Ломоносова по адресу: 119992, ГСП, Москва, В-234, Ленинские горы, МГУ, Химический факультет, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова.

Автореферат разослан 17 января 2005 года.

**Ученый секретарь Диссертационного Совета,**  
**кандидат химических наук, ст. н. с.**



Ю.С. Кардашева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. 2-Тиогидантоины (4-оксоимидазолидин-2-тионы) и их S-алкилированные производные (2-алкилтио-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-оны) привлекают внимание исследователей в качестве удобных синтетических интермедиатов, содержащих как электрофильные, так и нуклеофильные углеродные атомы, а также в связи с широким спектром проявляемой ими биологической активности. Наличие в 5 положении тиогидантоинового цикла нуклеофильного атома углерода позволяет вводить в это положение заместители различной природы. 5-замещенные тиогидантоины также проявляют различные типы фармакологической активности, в том числе противосудорожную, противотромботическую и противоопухолевую. S-алкилированные тиогидантоины были исследованы также на антивирусную и противоопухолевую активность.

Во многих случаях координация сера- и азотсодержащих соединений с ионами переходных металлов повышает эффективность их антивирусного и противоопухолевого действия. С этой точки зрения 2-тиогидантоины и их S-алкилированные производные, содержащие эндо- и экзо-циклические донорные атомы различной природы, и способные существовать в форме либо нейтральных молекул, либо моноанионов, представляют интерес в качестве лигандов для получения хелатных металлических комплексов. Наличие в 5-положении тиогидантоинового цикла заместителей, содержащих дополнительные донорные атомы, расширяет координационные возможности этих классов соединений. Такие системы представляют большой интерес, поскольку введение иона переходного металла в супрамолекулярные кристаллические системы придает таким системам оптические, проводящие и магнитные свойства этого иона, что делает создаваемые материалы перспективными для использования в нелинейной оптике, в качестве проводников и ферромагнетиков.

Цель работы. Целями данной диссертационной работы являются: (1) разработка синтетических подходов к 2-тиогидантоинам, содержащим в положении 3- или 5-пиридиновые заместители; (2) исследование возможности алкилирования таких 2-тиогидантоинов с получением серии би- и тетраденатных N, S-содержащих лигандов; (3) изучение реакций комплексообразования полученных соединений с солями **Co(II)**, **Ni(II)**, **Cu(II)** и **Ag(I)**; (4) исследование адсорбции замещенных 2-тиогидантоинов, алкилированных аналогов 2-тиогидантоинов, а также структурно подобных соединений и их комплексов на поверхности золота.

Научная новизна и практическая значимость. Разработаны методы синтеза пиридилзамещенных 2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, 2-алкилтио-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-онов. Исследованы координационные свойства ряда пиридилсодержащих 2-тиогидантоинов, разработан подход к получению новых металлоорганических полимеров. Была изучена их антимикробная активность. Установлено строение, изучены физико-химические свойства этих веществ. Проведен анализ ЯМР спектров всех впервые полученных веществ. Впервые синтезирован и охарактеризован ряд новых пиридилсодержащих 2-тиогидантоинов и их производных.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертационной работы опубликовано 2 статьи и 10 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях. Результаты работы докладывались на международных конференциях аспирантов и студентов «Органический синтез в новом столетии» (Санкт-Петербург, Россия), «New Approaches in Coordination and Organometallic Chemistry» (Нижний Новгород), «9-th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry» (Slovak Republic, 2002), XXI Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Киев, 2003), «10<sup>th</sup> IUPAC International Symposium on Macromolecule-Metal Complexes (MMC-10)», XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003), научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2004), 3-th International Symposium «Molecular Design and Synthesis of supramolecular Architectures» (Казань, 2004). Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 03-03-32401.

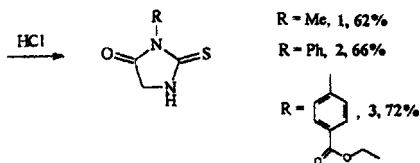
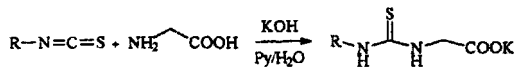
Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов; содержит 16 таблиц, 5 приложений и список цитируемой литературы из 109 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

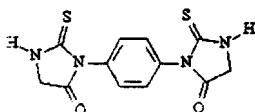
1. Синтез производных 2-тиогидантоина, незамещенных в 5 положении.

1.1. Синтез 2-тиогидантоинов с алкильными и арильными заместителями в 3 положении.

Мы синтезировали ряд ранее не описанных производных 2-тиогидантоина реакцией алкил- или арилизотиоцианатов с глицином в смеси пиридин-вода в присутствии гидроксида натрия с последующей циклизацией в целевой продукт действием соляной кислоты ;

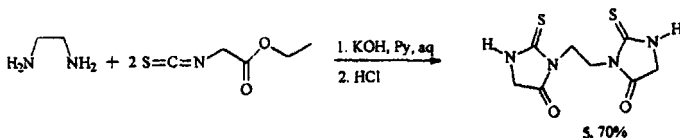


В случае использования 1,4-фенилендиизоотиоцианата и двух эквивалентов глицина было получено соединение 4, содержащее два 2-тиогидантоиновых фрагмента и перспективное с точки зрения последующего получения металлокомплексов супрамолекулярного строения:



4, 73%

Соединение 5, содержащее два тиогидантоиновых фрагмента, соединенные диметиленовым мостиком в 3-положении, и потенциально представляющее собой тетрадентатный лиганд **N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-типа**, было синтезировано взаимодействием  $\alpha$ -изоотиоцианоэтилацетата и этилендиамина:

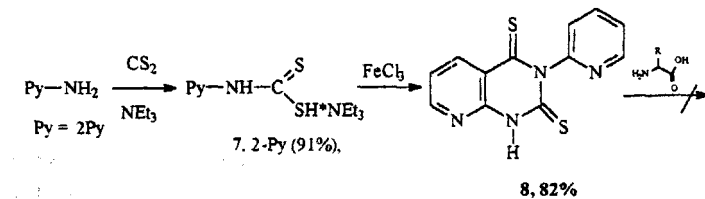


## 1.2. Синтез 2-тиогидантоинов с пиридилными заместителями в 3-положении.

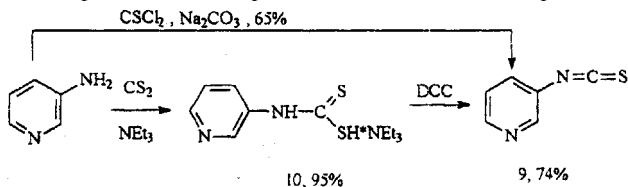
В литературе отсутствуют данные о синтетических подходах к 2-тиогидантоинам с пиридилсодержащими заместителями в 3-м положении. Мы изучили возможность получения таких соединений, дополнительные донорные атомы которых также способны участвовать в координации ионов переходных металлов, разными способами.

Классический метод получения 2-тиогидантоинов, основанный на реакции изоотиоцианатов с аминокислотами, в данном случае оказался неудобным. Это связано с тем, что пиридилизоотиоцианаты недоступны или получаются с трудом. Так 2-пиридилизоотиоцианат - нестабильное соединение, существующее в виде димера. Димер разлагается на мономеры при 80°C.

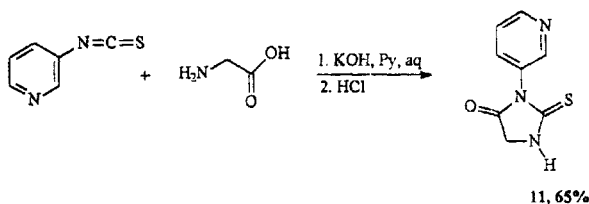
Пытаясь синтезировать 3-(2-пиридил)-2-тиогидактоин, мы получили димер 2-пиридилизотиоцианата 8 по реакции дитиокарбаматного производного 2-аминопиридина 7 в присутствии хлорида железа (III), однако попытки ввести его в реакцию с аминокислотами оказались безуспешными.



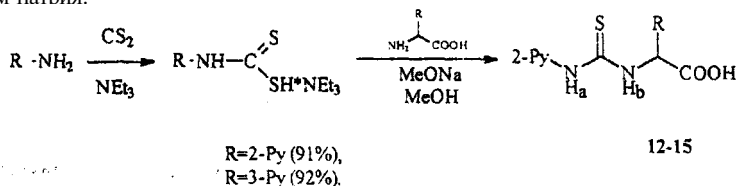
3-Пиридилизотиоцианат 9 - устойчивое при комнатной температуре соединения, получающееся или реакцией 3-аминопиридина с тиофосгеном в присутствии карбоната натрия или калия или реакцией дитиокарбамата 10 с дициклогексилкарбодиимидом (DCC):



Полученный 3-пиридилизотиоцианат был введен в реакцию с глицином по аналогичной описанной ранее методике:



Мы изучили также возможность получения 3-пиридилзамещенных 2-тиогидантоинов реакциями пиридилдитиокарбаматов с аминокислотами, катализируемыми этилатом или метилатом натрия:

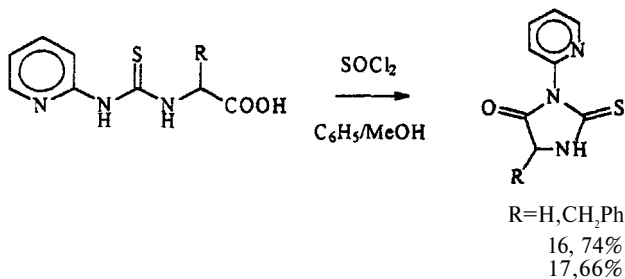


Однако, положительные результаты в данной реакции нам удалось получить только в случае N-2-пиридилдитиокарбамата гриэтиламмония 7. Во всех остальных случаях были выделены ранее не описанные производные тиомочевины и различных α-аминокислот : глицина (12), L-аланина (13), L-фенилаланина (14) и L-триптофана (15). Выходы полученных соединений представлены в Табл.1.

Таблица 1. Выходы соединений 12-15, образующихся в реакции дитиокарбамата 7 и аминокислот.

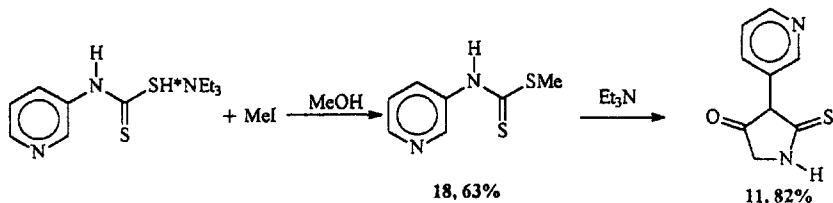
	Исходная α-аминокислота	R	Выход
12	Глицин	-H	93%
13	L-Аланин	-CH <sub>3</sub>	60%
14	L-Фенилаланин	-CH <sub>2</sub> -Ph	63%
15	L-Триптофан		73%

Мы попытались осуществить заключительную стадию получения 3-пиридилсодержащих 2-тиогидантоинов - циклизацию замещенных тиомочевин 12-15 несколькими методами: кипячением в среде тионилхлорида, кипячением с тионилхлоридом в пиридине, в бензоле и метаноле, а также в соляной кислоте и в бромоводородной кислоте. Наилучшие результаты дает метод, в котором используется кипячение соединений с тионилхлоридом в смеси бензола и метанола:



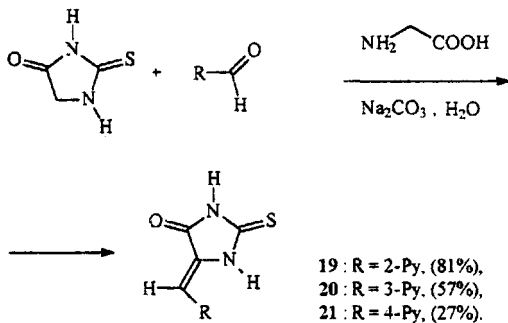
3-(3-Пиридил)-2-тиогидантоин 11 удалось впервые получить альтернативным методом, в котором в качестве исходного соединения использовался алкилдитиокарбамат.

Метил N-3-пиридилдитиокарбамат 18 получали действием метилиодида на N-3-пиридилдитиокарбамат триэтиламмония 10. Полученное соединение 18 вводили затем в реакцию с гидроклоридом этилового эфира глицина в присутствии триэтиламина:



## 2. Синтез незамещенных в 3 положении 5-арилметиленовых производных 2-тиогидантоина.

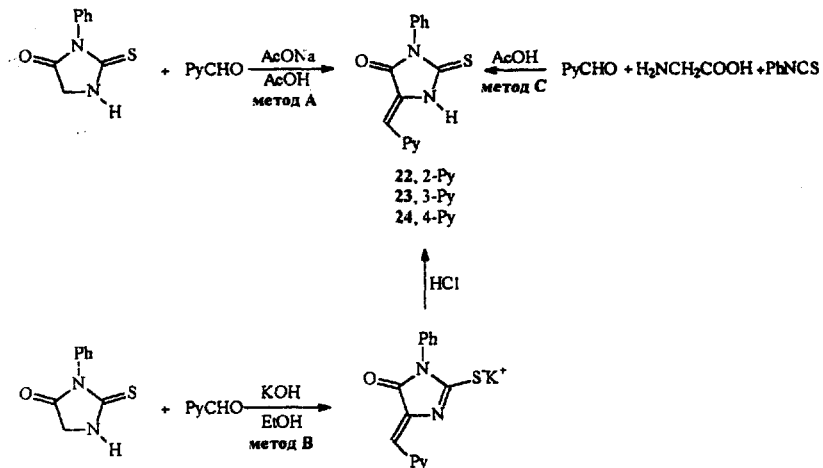
Наши исследования возможности получения 5-арилметиленированных производных 2-тиогидантоинов мы начали с синтеза незамещенных в 3 положении 2-тиогидантоинов. Нами были получены соединения 19-21, содержащие соответственно 2-, 3- и 4- пиридные фрагменты.



### 2.1. Синтез замещенных в 3 положении 5-арилметиленовых производных 2-тиогидантоина.

Согласно литературным данным, имеется три основных способа получения 5-арилиден-2-тиогидантоинов: реакция между 2-тиогидантоином и соответствующим альдегидом в среде уксусной кислоты в присутствии эквимольного количества безводного ацетата натрия (метод А), двухстадийный one-pot синтез из тех же исходных соединений (метод В) и трехкомпонентная конденсация арилизоотиоцианата, глицина и альдегида в уксусной кислоте при нагревании (метод С).





Мы провели сравнение эффективности 3-х этих методов получения 5-арилметилзамещенных 2-тиогидантоинов на примере наиболее легкодоступных 3-фенилзамещенных 2-тиогидантоинов (22-24). Полученные результаты представлены в таблице 2.

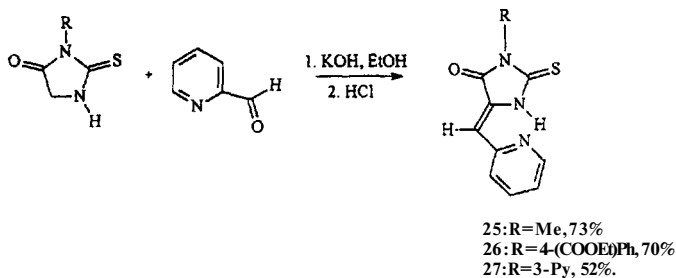
**Таблица 2.** Выходы тиогидантоинов 22-24 при получении их различными методами

Синтезируемый 5-пиридилметилен-тиогидантоин	Выход целевого соединения, %		
	Метод А	Метод В	Метод С
22	Следы	95	следы
23	50	7	61
24	75	11	60

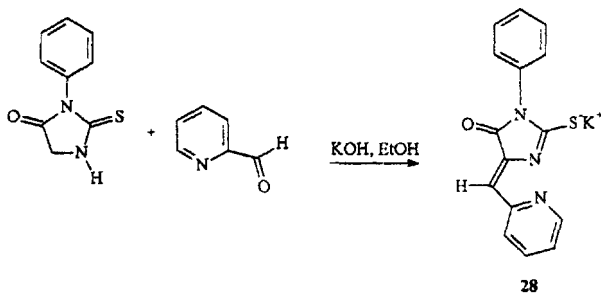
Было обнаружено, что для каждого из соединений 22-24 оптимальным оказывается один из способов проведения реакции конденсации с пиридинкарбальдегидом (В - для 22, С - для 23 и 24, А - для 24). Так, при введении в реакцию 2-пиридинкарбоксальдегида использование методов А и С не дает положительных результатов, а единственным препаративным способом получения 5-(пиридилметилен)-тиогидантоина 22 оказывается метод В. Напротив, в случае конденсации с 3- и 4-пиридинкарбоксальдегидами метод В неприменим из-за низких выходов целевых продуктов. Неожиданным оказался тот факт, что для получения соединения 23 синтез путем трехкомпонентной конденсации (метод С),

который, как считалось ранее, не дает хороших результатов, в данном случае не только не уступает известным, но и приводит к большим выходам аридиентиогидантоинов. Структура соединения 22 была доказана методом рентгено-структурного анализа.

По методу В нами были также получены 5-арилметиленовые производные тиогидантоинов 25-27, содержащие металльный, 4-карбэтоксифенильный и 3-пиридильные заместители в 3 положении:

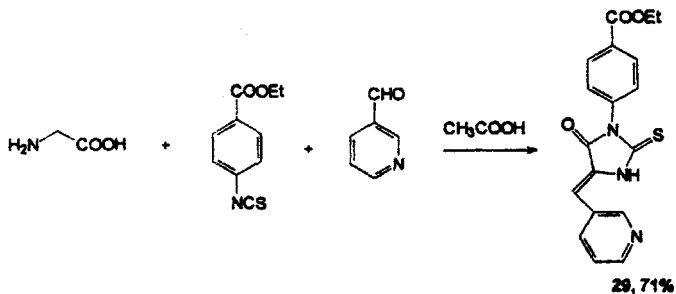


В случае синтеза соединения 22 по методу В нами была выделена промежуточно образующаяся соль 28.

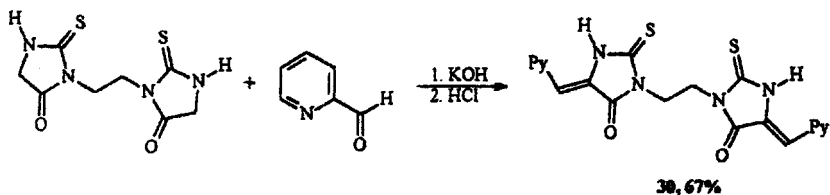


Строение 28 было подтверждено данными ПМР и ИК спектроскопии, а состав - элементным анализом.

Методом С было получено также соединение 29, использованное далее после гидролиза сложноэфирной группы в исследованиях адсорбции и комплексообразования на модифицированной поверхности золота (раздел 3.13.).



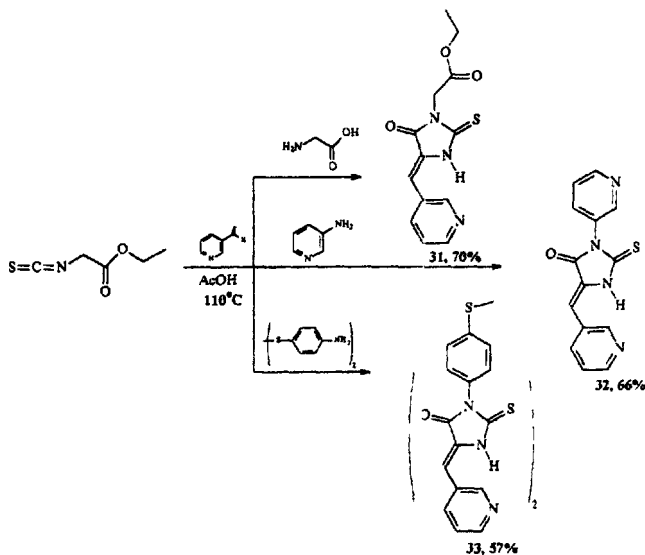
5-пиридилзамещенное производное тиогидантоина 30, содержащее 2-тиогидантоиновых фрагмента, удалось с высоким выходом синтезировать по методу В, оптимальному для получения 2-пиридилзамещенных производных:



В нашем случае все тиогидантоины были выделены в виде единственного изомера, (Z)-конфигурация которого в случае соединения 22 однозначно доказана методом PCA.

2.2. Использование 3-х компонентной конденсация  $\alpha$ -изоотиоцианатоэтилацетата, 3-пиридинкарбальдегида и амина для синтеза 3-замещенных 5-пиридилметил-2-тиогидантоинов.

Мы впервые показали, что 3-х компонентная конденсация  $\alpha$ -изоотиоцианатоэтилацетата, 3-пиридинкарбальдегида и аминов может служить общим методом получения 5-гетарилметил-2-тиогидантоинов, содержащих в 3-м положении заместители различной природы (алкил, арил, гетарил)

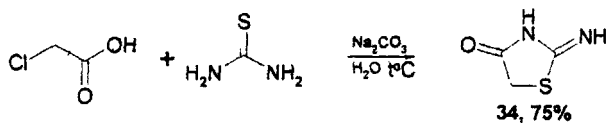


Предложенный метод 3-х-компонентной конденсации представляется более универсальным, чем описанный на стр. 7-8 поскольку алкил-, арил- и гетариламины - более доступные классы соединений по сравнению с соответствующими изотиоцианатами.

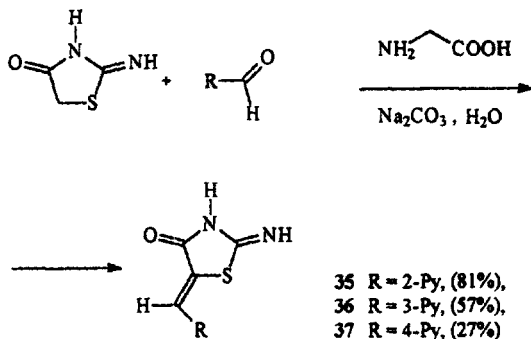
### 3. Синтез производных 2-имино-тиазолидин-4-она.

Для сравнения 2-тиогидантоинов и их изомеров - псевдотиогидантоинов в реакциях комплексообразования нами была получена серия замещенных псевдотиогидантоинов 35-37.

2-Имино-тиазолидин-4-он (псевдотиогидантоин) получали по описанной методике из тиомочевины и хлоруксусной кислоты:



Полученный продукт 34 был затем введен в реакции конденсации с тремя изомерными пиридинкарбальдегидами в присутствии оснований (K2CO3, Na2CO3, KOH, аммиак и др.):

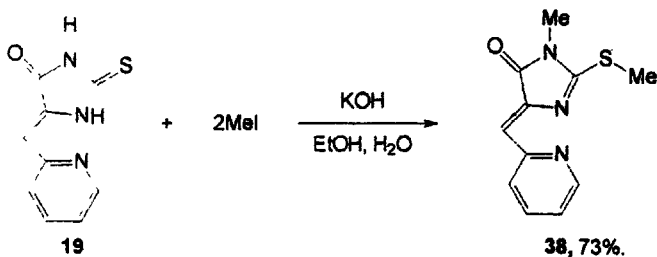


Структуры соединений 35-37 были доказаны методами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и ИК-спектроскопии.

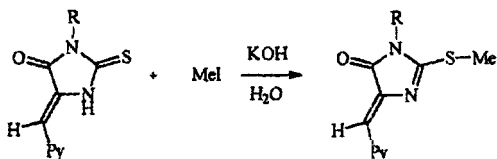
#### 4. Алкилирование производных 2-тиогидантоинов.

Наличие в молекуле 2-тиогидантоина тионной группировки позволяет модифицировать молекулу, алкилируя ее по атому серы алкилгалогенидами. Данная реакция значительно изменяет координационные свойства тиогидантоиновых лигандов.

Мы провели алкилирование 5-((Z)-2-пиридилметил)-2-тиогидантоина **19**  $\text{CH}_3\text{I}$  в 15%-ом растворе гидроксида калия. В качестве продукта реакции был выделен 2-метилтио-3-метил-5-((Z)-2-пиридилметил)-имидазол-4-он **38**.

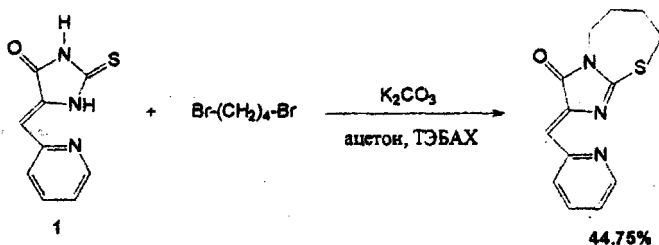


Замещенные в 3-положении 2-тиогидантоины 22-26, 28 также вводились в реакции алкилирования метилиодидом. В качестве продуктов с высокими выходами образуются продукты S-алкилирования 38-43, структура которых подтверждена данными ЯМР и ИК спектроскопии.

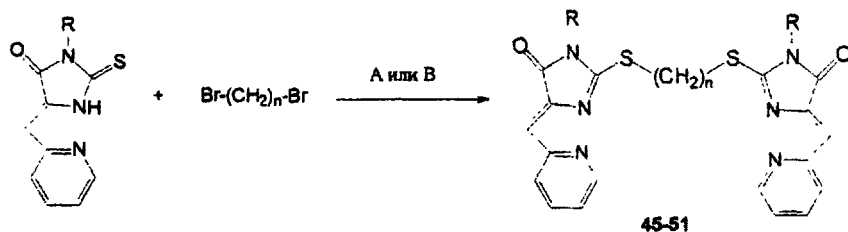


- 38**, R=Me, 2-Py, 65%  
**39**, R=Ph, 2-Py, 67%  
**40**, R=Ph, 3-Py, 71%  
**41**, R=Ph, 4-Py, 61%  
**42**, R=4(COOEt)Ph, 2-Py, 68%  
**43**, R=4(COOEt)Ph, 3-Py, 66%

Мы исследовали реакции 2-тиогидантоинов с  $\alpha,\omega$ -дибромалканами. Реакция алкилирования 2-тиоксо-5-((Z)-2-пиридилметил)имидазол-4-она (19) 1,4-дибромбутаном в ацетоне показала, что в результате образуется циклический продукт 44.



Алкилирование незамещенных 2-тиогидантоинов дигалогенидами с числом метиленовых звеньев 6,8 и 10 приводит к образованию неразделимой смеси продуктов. Однако, реакции 3-замещенных тиогидантоинов с  $\alpha,\omega$ -дибромалканами удалось осуществить препаративно. Схема превращений представлена ниже. Выходы реакций приведены в таблице 3.

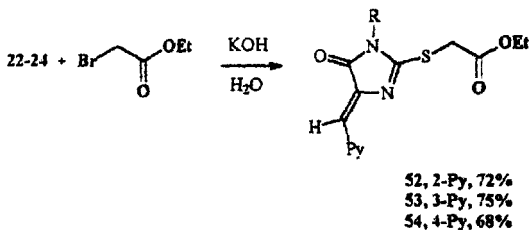


- А:  $K_2CO_3$ , ацетон, ТЭБАХ  
 В:  $K_2CO_3$ , ДМФА

**Таблица 3. Выходы соединений 45-51 ПРИ различных метода» получения.**

Заместитель R.	Исходный дибромид	Полученное соединение	Метод А	Метод В
R=Ph	1,2-дибромэтан	45		73%
	1,6-дибромгексан	46	64%	68%
	1,8-дибромоктан	47	62%	
	1,10-дибромдекан	48	67%	73%
R=Me	1,4-дибромбутан	49		67%
	1,6-дибромгексан	50		71%
	1,10-дибромдекан	51		69%

Помимо метилирования, соединения 22-24 были нами введены в реакции алкилирования этиловым эфиром бромуксусной кислоты с получением сложных эфиров 52-54:



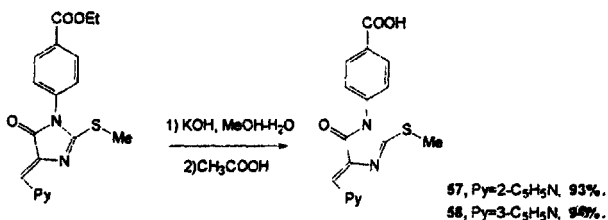
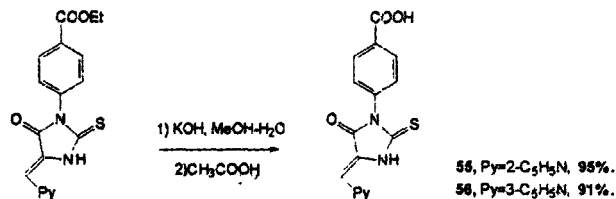
После гидролиза сложноэфирной группы полученные соединения могут использоваться для адсорбции на поверхности золота, аналогично соединениям 55-58. Структура соединений 52-54 подтверждена данными ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, а состав элементарным анализом.

5. Гидролиз 3-(4-карбэтоксифенил)-5-((Z)арилиден)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-онов и 3-(4-карбэтоксифенил)-5-((Z)-арилиден)-2-метилмеркаптотетрагидро-4Н-имндазол-4-онов, содержащих карбэтоксильный фрагмент.

Для исследования возможности комплексообразования лигандов тиогидантоинового ряда, адсорбированных на золоте, необходимо наличие в лиганде дополнительной группировки, обеспечивающей «привязывание» тиогидантоинового фрагмента к поверхности Au. Одна из возможностей состоит в предварительном получении на

поверхности золота самоорганизующегося слоя тиола или дисульфида, содержащего концевую amino-группу, и последующей обработке полученного монослоя тиогидантоином, содержащим кислотную группу. При этом должен образовываться бислой, на внешней стороне которого располагаются донорные тиогидантоиновые фрагменты (см. стр. 21).

С целью получения тиогидантоиновых лигандов, имеющих в составе карбоксильную группу, мы синтезировали серию соединений 55-58. Для получения кислот 55-58 нами была проведена реакция гидролиза соединений 26, 28, 42, 43 различными методами: **LiOH** в метаноле, **NaOH** в воде и спирте, однако наибольший выход дают реакции с использованием **KOH** в смеси метанол-вода.



Состав соединений 55-58 подтвержден данными масс-спектрологии. Строение подтверждено данными ПМР и ИК-спектрологии.

#### 6. Рентгеноструктурное исследование соединений 22 и 39.

Структура соединений 22 и 39 была доказана методом РСА. Молекулярная структура 22 представлена на рис. 1(а).



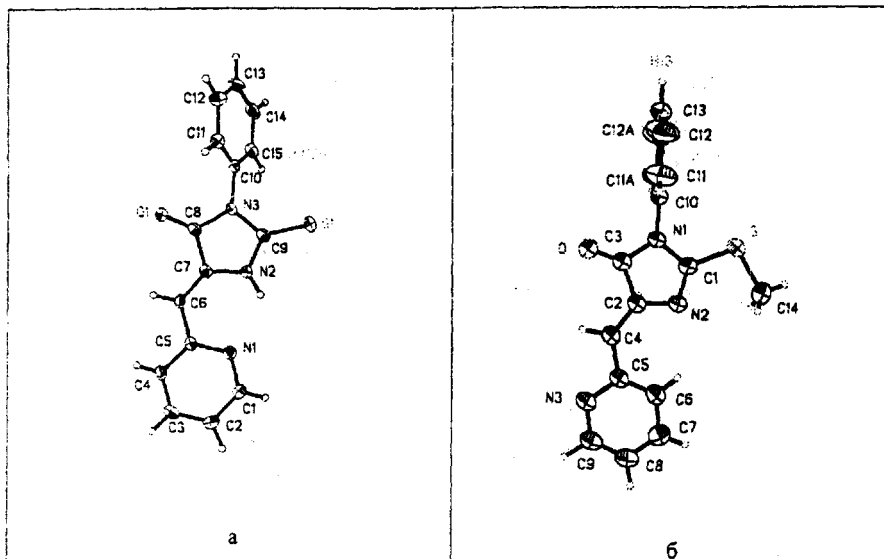


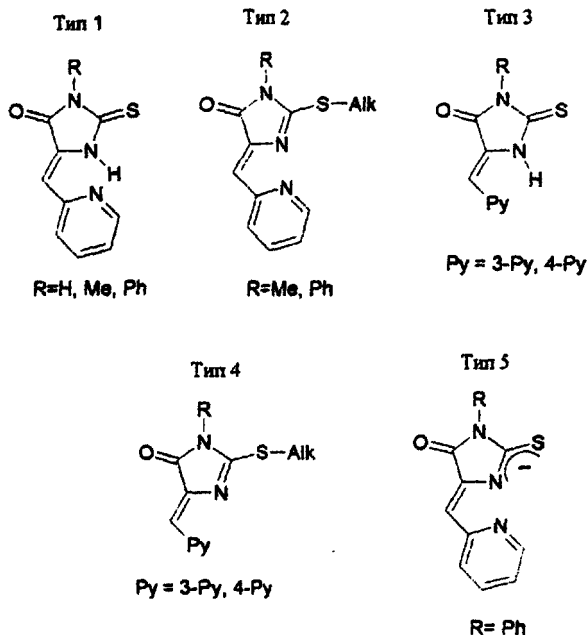
Рис. 1. Молекулярная структура соединений 22(а) и 39(б).

В молекуле 22 имеется внутримолекулярная водородная связь между атомами **N(1)** и **N(2)** (расстоянием **N(1)-H(1)** равно **2.203Å**). Данная водородная связь, вероятно, дополнительно стабилизирует (**Z**)-конфигурацию соединения 22.

Общий вид молекулы 39 с нумерацией атомов приведен на рис. 1(б). Пиридиновый и тиогидантоиновый циклы молекулы лежат в одной плоскости, бензольное кольцо ортогонально плоскости гетероциклов. В отличие от тиогидантоина 22, в структуре 39 реализуется вторая возможная конформация, при которой сохраняется сопряжение между пиридиновым циклом и двойной связью. Если в молекуле 22 атом азота пиридинового цикла образует водородную связь с NH группой тиогидантоина, в структуре соединения 39 атом азота ориентирован в противоположную сторону

### 7. Получение координационных соединений.

Анализ литературных данных показал, что 5-(пиридилметил)-2-тиогидантоины и их S-алкилированные производные являются потенциальными лигандами для образования комплексных соединений. Соединения данного типа могут координировать ионы металлов атомом азота, атомом серы или одновременно атомами азота и серы. Полученные нами лиганды в соответствии с типами донорных систем можно разделить на 5 групп:



Лиганды Типа 1 содержат в своем составе  $\alpha$ -пиридиновый фрагмент в 5 положении тиогидантоинового кольца, и потенциально способны образовывать хелатные комплексы, координируя ионы металлов пиридиновым атомом азота и атомом азота **N1**-тиогидантоинового цикла. Еще более склонны к образованию хелатных комплексов подобного типа должны быть лиганды типа II, неподеленная электронная пара тиогидантоинового атома азота **N1** в котором копланарна пиридиновому фрагменту. В отличие от этого для лигандов типов III и IV - аналогов лигандов 1 и 2 .отличающихся от последних наличием  $\beta$ - или  $\gamma$ -замещенного пиридинового фрагмента, наиболее вероятным представляется образование либо полимерных супрамолекулярных комплексов, либо хелатных комплексов с четырехчленными макроциклами, в которых в координации участвует тиогидантоиновый атом азота **N1** и экзоциклический атом серы. В отдельный класс можно выделить анионные лиганды типа V, способные образовывать комплексы, в которых отсутствует неорганический или органический противоион.

Мы исследовали реакции комплексообразования солей **Cu(II)** (**Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (a)**, **CuCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (b)**), **Ni(II)** (**NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (c)**), **Co(II)** (**CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (d)**), **Ag(I)** (**AgNO<sub>3</sub> (e)**) с некоторыми полученными лигандами. При смешивании растворов тиогидантоиновых лигандов и растворов соответствующих солей металлов при комнатной температуре ( в случае лигандов типа 2 и 4) или при кипячении (лиганды типа 1,3 и 5) образуются

координационные соединения. Структуры всех полученных комплексов подтверждены данными ИК-спектроскопии, а состав - элементным анализом.

### 7.1. Координационные соединения с лигандами Типа 2.

Для получения координационных соединений с лигандами Типа 2 использовался метод медленной диффузии соли металла в раствор лиганда. В случае комплексов лигандов 37 и 39 с  $\text{CoCl}_2$  и комплекса лиганда 39 с  $\text{CuCl}_2$  структура соединений была доказана методом РСА.

На рис. 2 в качестве примера приведена молекулярная структура комплекса лиганда 39 с хлоридом кобальта. Ион  $\text{Co(II)}$  имеет искаженное тетраэдрическое окружение. В координации помимо пиридинового и тиогиданатоинового атомов азота незаряженного органического лиганда участвуют два хлорид-аниона (рис. 2). Комплексы 39 с  $\text{CoCl}_2$  и  $\text{CuCl}_2$  имеют сходное строение.

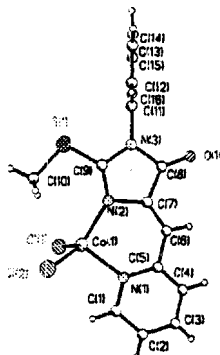


Рис 2. Молекулярная структура соединений 39d

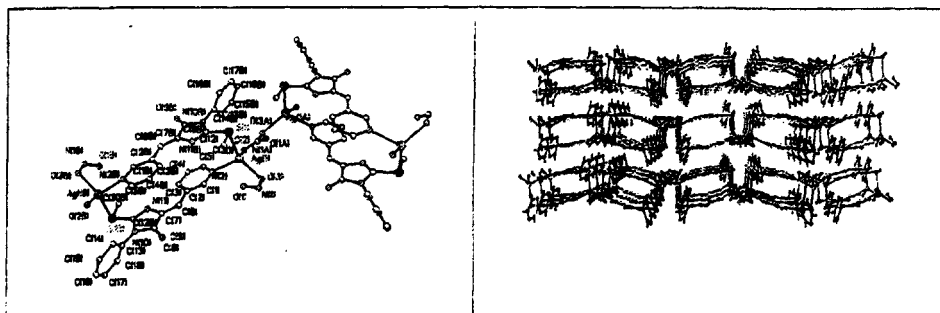
К данному структурному типу можно отнести также лиганды 45-51. Эти соединения содержат два имидазолоновых фрагмента разделенные полиметиленовой цепью с разным числом метиленовых звеньев. Полученные комплексы 45d, 49d, 50d и 51d охарактеризованы данными ИК- и УФ-спектроскопии.

### 7.2. Координационные соединения с лигандами Типа 4.

К 4 Типу относятся лиганды, содержащие 3- и 4-пиридил-замещенный фрагмент и метильный заместитель при атоме серы.

Структура комплекса лиганда 40 с нитратом серебра была изучена методом **РСА**. Данные рентгеноструктурного анализа для комплекса 40e представлены на Рис. 3.

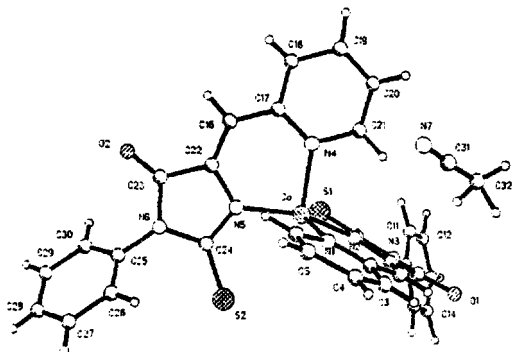
Центральный атом серебра имеет тетраэдрическое лигандное окружение. Молекулы 3-фенил-5-((Z)-3-пиридилметилен)-2-метилмеркаптотетрагидро-4H-имидазол-4-она связаны друг с другом через атомы серебра, образуя димеры, причем длины связей **Ag-S** и **Ag-N** составляют **2,604 Å** и **2,321 Å** соответственно. Интересно заметить, что в комплексе 40e не происходит координации иминовым атомом азота **N(1)** атома серебра.



**Рис. 3.** Кристаллическая структура комплекса 3-фенил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-метилмеркаптотетрагидро-4H-имидазол-4-она с **AgNO<sub>3</sub> (8e)**.

#### 7.4. Координационные соединения с лигандами Типа 5.

Лиганд 28 представляет собой калиевую соль 5-(пиридилметилен)-3-фенил-2-тиогидантоина. При взаимодействии 28 с хлоридом кобальта (II) в ацетонитриле нами были получены кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного исследования. По данным **РСА** в составе комплекса 28d на один атом металла приходится два аниона лиганда. Ион металла имеет искаженное тетраэдрическое окружение четырьмя атомами азота.



В случае комплексообразования с солью **Ni(II)** был выделен комплекс **28Б**, по данным элементного анализа соответствующий брутто-формуле **L·NiCl·H<sub>2</sub>O**. В ИК-спектре комплекса полоса поглощения **C=O** группы

смещается на  $30 \text{ см}^{-1}$  в сторону меньших частот по сравнению с исходными тиогидантоинами 22 и солью 28 ( $1720, 1750$  и  $1750 \text{ см}^{-1}$  соответственно).

#### 7.5. Исследование биологической активности лиганда 39 и его комплексов с $\text{Co(II)}$ , $\text{Ni(II)}$ и $\text{Cu(II)}$ <sup>1</sup>.

Нами была исследована антимикробная активность полученного лиганда 39 и его комплексов с хлоридами  $\text{Co(II)}$ ,  $\text{Ni(II)}$  и  $\text{Cu(II)}$  дисковым методом. В качестве модельных субстратов были выбраны грамм-положительные бактерии (*Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus Aureus*) и грамм-отрицательные бактерии (*Pseudomonas aurogenosa*).



Для сравнения на диаграмме приведены данные по зонам ингибирования для используемого в клинической практике антибиотика стрептомицину. Из представленных данных видно, что кобальтовый комплекс 39d проявляет антимикробную активность, близкую к активности стрептомицина.

#### 8. Электрохимическое исследование полученных лигандов и комплексных соединений<sup>2</sup>.

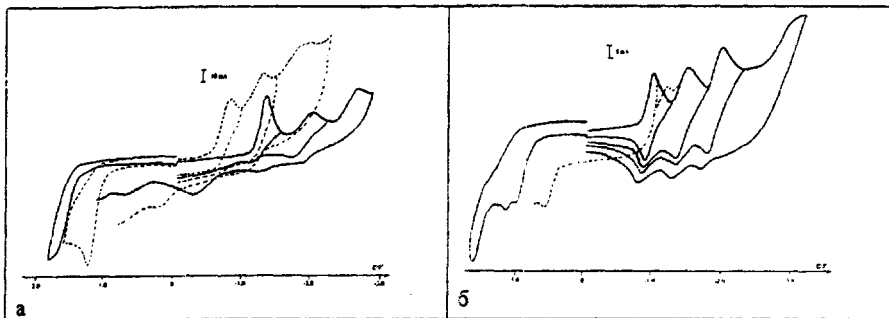
В рамках данной работы было проведено электрохимическое исследование некоторых полученных замещенных 2-тиогидантоинов и их S-алкилированных производных, а также комплексов на их основе, для выявления влияния строения лиганда на тип его координации с металлом. Изучалось влияние на структуру образующегося комплекса: а) заместителей в положениях 3 и 5 тиогидантоинового фрагмента; б) наличия тионной или алкилтио-группы в положении 2; в) использования нейтральной или моноанионной формы лиганда. Кроме того, исследовалось влияние структуры комплексов на обратимость первой стадии восстановления

<sup>1</sup> Данная часть работы выполнена в институте И.И. Мечникова, совместно с к.б.н., с.н.с. А.П. Батуро

<sup>2</sup> Данная часть работы выполнена совместно к.х.н., с.н.с. А.А. Моисеевой

с точки зрения способности металлокомплекса являться катализатором реакции алкилирования. Оказалось, что по электрохимическому поведению все исследованные комплексы четко делятся на 3 типа.

К первой группе могут быть отнесены комплексы S-алкилированных тиогидантоинов, содержащих в положении 5 а-пиридиновый заместитель. На кривых ЦВА данных комплексов имеется ранний пик восстановления при 0.8 В., отсутствующий на ЦВА свободных лигандов (см. рис. 4а).



**Рис.4.** а:ЦВА лиганда 39 (сплошная линия) и его кобальтового комплекса 39d (пунктирная линия), б: ЦВА комплекса 28d (сплошная линия). Пунктирной линией изображена вольтамперограмма после добавления BuLi.

Ко второму типу соединений относится кобальтовый комплекс тионного лиганда 19. На его вольтамперограмме наблюдаются пики восстановления, сходные с соответствующими пиками лиганда, немного сдвинутые в область более положительных потенциалов, что позволяет предположить в данных комплексах другой тип координации.

К третьему типу по своему электрохимическому поведению относится комплекс с анионным лигандом 28. На кривой ЦВА данного соединения в катодной области наблюдаются 2 обратимых пика восстановления, третья стадия является квазиобратимой, остальные - необратимые (рис.4).

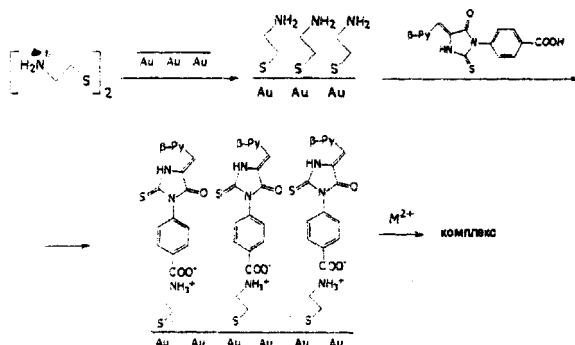
Поскольку первая стадия электрохимического восстановления комплекса 28d обратима, была исследована его способность катализировать реакции алкилирования. При добавлении в электрохимическую ячейку избытка BuLi на ЦВА после первого пика восстановления наблюдается новый пик восстановления с потенциалом -1.2 В, предположительно соответствующий восстановлению нового соединения, образующегося в результате алкилирования анион-радикала исходного комплекса **28d** под действием BuLi. О протекании алкилирования дополнительно свидетельствует исчезновение обратимости

первого пика восстановления и появление на ЦВА пика окисления иодид-иона (при +0.56 В). Таким образом, комплекс 22a(d) может рассматриваться как потенциальный катализатор реакций алкилирования.

## 9. Получение и электрохимическое исследование самоорганизующихся слоев полученных лигандов и комплексов на поверхности золота .

Помимо получения комплексных соединений тиогидантоиновых лигандов в кристаллическом состоянии и в растворе, мы изучили возможность образования таких комплексов лигандами, адсорбированными на поверхности золота, а также адсорбции готовых комплексов Ni(II), Co(II) и Cu(II) из раствора.

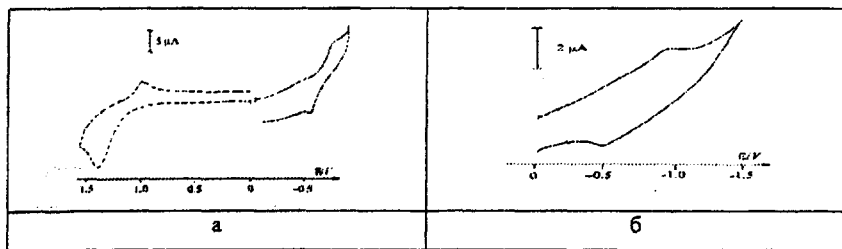
На примере соединения 56, содержащего в бензольном ядре при N(3) карбоксильную группу, мы изучили возможность образования бислоя на поверхности золота и последующего комплексообразования с находящимся в растворе катионом переходного металла ( $Ni^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ). Для получения бислоев соединения 56 и его металлических комплексов использовалась следующая методика. Вначале на золотом электроде получали монослой ди(2-аминоэтил)дисульфида, выдерживая электрод в растворе последнего соединения (EtOH, концентрация раствора  $10^{-3}M$ ) в течение суток. Затем электрод промывали этиловым спиртом и помещали на сутки в раствор кислоты 56; при этом образуется бислой, показанный на схеме ниже:



Восстановление адсорбированного на Au-электродe ди(2-аминоэтил)дисульфида происходит квазиобратимо при -0.84 В; пиков окисления для этого соединения не наблюдается. Для свободного тиогидантоина 56, напротив, отсутствуют пики восстановления, а окисление протекает квазиобратимо при 1.45 В. При образовании бислоя

<sup>3</sup> Данная часть работы выполнена совместно с с.н.с. Рахимовым Р.Д.

редокс-характеристики адсорбированного соединения меняются с соответствующих ди(2-аминоэтил) дисульфиду на соответствующие лиганду 56:



**Рис. 5.** ЦВА ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $0.05 \text{ M Bu}_4\text{NBF}_4$ ): *a* - цистамин ( $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-S}$ )<sub>2</sub> (сплошная линия; в области окисления никаких пиков не наблюдается) и тиогликолин 56 (пунктирная линия; в области восстановления пиков не наблюдается) - Pt электрод, раствор; *b* - бислой цистамин - тиогликолин 56 после выдерживания электрода в растворе  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (показана только область восстановления) (Au электрод).

При помещении модифицированного бислой электрода в раствор, содержащий  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , в катодной области наблюдается только одна квазиобратимая волна при  $-0.99/-0.52$ , предположительно соответствующая восстановлению  $\text{Co(II)}$  до  $\text{Co(I)}$ , а в анодной области - необратимый пик при  $1.71$ , связанный с окислением тиогликолинного лиганда (окисление затруднено по сравнению со свободным 56, вероятно, вследствие комплексообразования с  $\text{Co(II)}$ ). Наблюдаемые изменения на кривой ЦВА свидетельствуют об образовании комплексного соединения на поверхности. Сходные изменения происходят при помещении модифицированного бислой электрода в раствор  $\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  или  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Таким образом, можно сделать вывод о возможности комплексообразования связанных с поверхностью Au тиогликолинных лигандов с находящимися в растворе ионами  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$ .

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны синтетические подходы к **5-( $\alpha$ -**,  **$\beta$ -** или  **$\gamma$ -)** замещенным 2-тиогликолинам и их S-алкилированным аналогам, как содержащим заместители при атоме **N(3)**, так и **N(3)**-незамещенным. Структура двух синтезированных соединений подтверждена методом PCA.
2. **Впервые** получены 2-тиогликолины с пиридиновыми заместителями в 3-м положении и изучены реакции конденсации 3-(3-пиридил)-2-тиогликолина с пиридинкарбальдегидами.

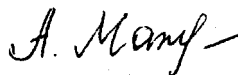


3. Предложены методы получения (алкан-- $\alpha$ ,  $\omega$ -диилдисульфанилдил)-бис-(5-(2-пиридилметил)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов).
4. Синтезированные 5-(пиридилметил)-2-тиогидантоины и их S-алкилированные производные исследованы в реакциях комплексообразования с солями переходных металлов. Получена серия комплексов данных лигандов с **Co(II)**, **Ni(II)**, **Cu(II)** и **Ag(I)**. Строение четырех комплексных соединений доказано методом **РСА**.
5. Проведено электрохимическое исследование полученных лигандов и комплексов методом **ЦВА**. Установлено, что комплекс **Co(II)** с анионным 2-тиогидантоиновым лигандом восстанавливается на первых двух стадиях обратимо, и образующийся на первой стадии восстановления анион-радикал может быть введен в реакцию алкилирования **n-BuI**.
6. Изучена возможность получения самоорганизующихся слоев, содержащих терминальные тиогидантоиновые группировки, на поверхности золотого электрода. Доказано образование бислоя «цистамин - карбокси-замещенный тиогидантоин» на поверхности **Au** и протекание комплексообразования связанного с поверхностью тиогидантоина с находящимися в растворе ионами  $M^{2+}$  ( $M = Co, Ni, Cu$ ).
7. Впервые исследована антимикробная активность комплексов **(5Z)-2-метилтио-5-(пиридин-2-илметил)-3-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она** с **Co(II)**, **Ni(II)** и **Cu(II)** дисковым методом. Найдено, что комплекс кобальта 39d проявляет антимикробную активность по отношению к *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus* и *Pseudomonas aureogenosa*.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. Мажуга А.Г., Белоглазкина Е.К., Вацадзе С.З., Фролова Н.А., Зык Н.В. Синтез изомерных 5-(пиридилметил)-3-фенил-2-тиогидантоинов и их S-метилированных производных. Молекулярная и кристаллическая структура **(5Z)-5-(пиридин-2-илметил)-3-фенил-2-тиогидантоина** и **(5Z)-2-метилтио-5-(пиридин-2-илметил)-3-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она**. Изв. АН, Сер. Хим., 2004, т. 53, №12, с.\_\_\_\_-\_\_\_\_\_.
2. Majouga Alexander G., Beloglazkina Elena K., Vatsadze Sergey Z., Moiseeva Anna A., Butin Kim P., Zyk Nikolai V. Synthesis, structure and electrochemistry of  $Co^{II}LCl_2 \cdot 0.5MeCN$   $\{L = [2-(methylthio)-3-phenyl-5-(pyridin-2-ylmethylene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one]\}$ . Mendeleev Commun., 2004, V. 14, № 3, p. 115 - 117.
3. Мажуга А.Г., Фролова Н.А., Белоглазкина Е.К., Вацадзе С.З., Зык Н.В. Синтез электрохимическое исследование новых иминосодержащих дисульфидов и тиолов. «Органический синтез в новом столетии», 3-я Молодежная школа-конференция по органическому синтезу, Санкт-Петербург, 24-27 июня, 2002, с.303

4. Zyk N.V., Beloglazkina E.K., Vatsadze S.Z., Majouga A.G. Novel imino-group containing disulfides and thiois. Synthesis and electrochemical study Тезисы Международной конференции "New approaches in Coordination and Organometallic Chemistry. Look from the 21-st Century", Нижний Новгород, 1-6 июня, 2002, с. 195
5. Vatsadze S., Kovalkina M., Nuriev V., Maguga A., Sviridenkova N., Chernikov A., Zyk N., Lemenovski D. New exo-polydentate ligands for design and application of coordination polymers, XXI Международная Чугаевская конференция по координационной химии, 10-13 июня 2003 г., Киев, Украина, Тезисы докладов, с.27
6. Majouga A.G., Vatsadze S.Z., Beloglazkina E.K., Frolova N.A., Zyk N.V. Coordination chemistry of 3-phenyl-2-thiohydantoinederivatives, containing pyridine moiety, XXI Международная Чугаевская конференция по координационной химии, 10-13 июня 2003 г., Киев, Украина, Тезисы докладов, с. 168
7. Majouga A., Beloglazkina E., Vatsadze S., Zyk N. New Complexes based on 2-thiohydantoin derivatives, 10th IUPAC International Symposium on Macromolecule-Metal Complexes (MMC-10), May 18-23, 2003, Moscow, Program&Abstracts, p.86
8. Вацадзе С.З., Ковалкина М.А., Нуриев В.Н., Мажуга А.Г., Свириденкова Н.В., Зык Н.В. Новые экзо-полидентатные лиганды для получения координационных полимеров с заданными свойствами, XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, 21-26 сентября 2003 г., Тезисы докладов, т. 1. с 182
9. Белоглазкина Е.К., Вацадзе С.З., Мажуга А.Г., Фролова Н.А., Юдин И.В., Моисеева А.А., Рахимов Р.Д., Бутин К.П., Зык Н.В. Координационные возможности 5-замещенных 2-тиогидантоинов и их S-алкилированных производных, «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», Саратов, 2004, с.36-38
10. А. Г. Мажуга, Е. К. Белоглазкина, С. З. Вацадзе, Н. А. Фролова, Н. В.Зык. Синтез изомерных 3-фенил-5-(пиридилметилен)-2-тиогидантоинов и их S-метилованных производных, Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов, Саратов, 2004, с. 172-174
11. Majouga A.G., Vatsadze S.Z., Beloglazkina E.K., Frolova N.A., N.V.Zyk. Coordination chemistry of 3-phenyl-2-thiohydantoin derivatives, containing pyridine moiety, Third International Symposium "Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures", Kazan, Russia, 20-24 September, 2004, 0-14
12. Мажуга А. Г., Белоглазкина Е. К., Вацадзе С. З., Фролова Н. А., Зык Н. В. Синтез 2-тиогидантоинов и роданинов, содержащих пиридиновые фрагменты и изучение их в реакциях комплексообразования. XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, 21-26 сентября 2003 г.. Тезисы докладов, т 1, с 182



Подписано в печать **29.12.** 2004 года. Заказ № **93**  
Формат 60x90/<sub>16</sub>. Усл. печ. л. **1,5**. Тираж **100** экз.

Отпечатано на ризографе в отделе оперативной печати и информации  
Химического факультета МГУ

02.00

22 ΦΕΒ 2005  
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ  
ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ  
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΔΙΔΑΚΤΙΚΩΝ ΒΙΒΛΙΩΝ (ΙΤΥΣ)