

На правах рукописи



Обыденнов Константин Львович

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА СОПРЯЖЕННЫХ ДИТИОЛАН-,
ТИАЗОЛ- И ТИЕНИЛИДЕНОВ НА ОСНОВЕ МАЛОНТИОАМИДОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2015

Работа выполнена на кафедре технологии органического синтеза Химико-технологического института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Моржерин Юрий Юрьевич

Официальные оппоненты: **Ширинян Валерик Зармирович**, доктор химических наук, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений

Щегольков Евгений Вадимович, кандидат химических наук, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории фторорганических соединений

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Защита диссертации состоится «05» октября 2015 года в 15:00 ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <http://dissovet.science.urfu.ru/news2/>.

Автореферат разослан «__» июля 2015 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета  **Поспелова Татьяна Александровна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Создание новых органических материалов с определенными физико-химическими, фотофизическими свойствами, используемых в качестве органических светодиодов, триггеров, полупроводников для солнечных батарей является одной из важнейших задач органической химии. Основой для материалов молекулярной электроники, красителей служат сопряженные гетероциклы, гетероциклы с экзоциклической двойной связью, а также гетероциклы, соединенные двойной экзоциклической связью. К таким соединениям относят цианиновые красители, политиофены и другие. Чаще всего синтез сопряженных серосодержащих гетероциклов проводят, используя реакции гетероциклов с изотиоцианатами с последующей циклизацией. Другим подходом является получение сопряженных серосодержащих гетероциклов, исходя из производных тиацетамида. Малондитиоамиды, благодаря наличию двух тиамидных групп и активной метиленовой компоненты в одной молекуле, дают возможность для построения нескольких сопряженных гетероциклов. Особый интерес представляет разработка новых методов синтеза гетероциклических ансамблей на основе 1,3-тиазолидинилиденов, соединенных двойными С=С связями, и определение для них значение энергий граничных орбиталей и энергетической щели (E_g), зависящих от жесткости структуры, которая главным образом определяется углеродным каркасом молекулы. В литературе особое внимание уделяется химии тиаомидов из-за их синтетического потенциала. В то же время данные о реакционной способности малондитиоамидов представлены в недостаточной степени. Благодаря наличию двух тиаомидных групп, разделенных метиленовым мостиком, дизамещенные малондитиоамиды могут проявлять свойства, отличные от свойств соединений, содержащих изолированные тиаомидные группы.

Кроме того, малондитиоамиды, а также гетероциклы на их основе, являются полидентантными лигандами, образующими хелатные комплексные соединения с металлами. В литературе основное внимание уделяется реакциям малондитиоамидов с бинуклеофильными и главным образом биелектрофильными реагентами.

Целью работы является разработка методов синтеза сопряженных систем на основе малонтиоамидов: дитиоланилиденов, тиазолилиденов и тиенилиденов с двойной экзоциклической связью, а также исследование строения, возможностей дальнейшей функционализации и аспектов практического применения новых синтезированных соединений.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **основные задачи**:

- синтезировать исходные малодоступные малондитиоамиды;
- разработать методы синтеза серосодержащих гетероциклов на основе малонтиоамидов в условиях реакции их с бифункциональными реагентами;
- оценить возможности двух подходов: во-первых, изучить реакции гетероциклизации малонтиоамидов с участием только одной тиаомидной группы, а во-вторых – двух групп одновременно;

- осуществить поиск удобных методов синтеза ансамблей гетероциклов, соединенных двойной связью;
- исследовать структуру и физико-химические свойства синтезированных соединений;
- определить возможность использования синтезированных гетероциклов в качестве основы для новых материалов молекулярной электроники;
- изучить комплексообразующие свойства синтезированных серосодержащих гетероциклов;
- оценить биологическую активность.

Научная новизна

Предложены подходы к синтезу ансамблей дитиолан-, тиазол-, тиенилиденов, соединенных двойной связью на основе малонтиоамидов.

Определены факторы, способствующие образованию тиенильного кольца. Установлено, что кислотный катализ меняет направление реакции малонтиоамидов с ацетилендикарбоксилатами и приводит к труднодоступным 2-(5-(аминозамещенным)-3-оксотиен-2(3*H*)-илиден)ацетатам.

Обнаружено, что замена нитрильной группы у производных метил (2*Z*)-[5-(аминозамещенного)-3-оксо-4-цианотиен-2(3*H*)-илиден]ацетата на тиоамидную приводит к стабилизации одного из двух таутомеров в растворе. Предложены механизмы стабилизации конфигурации структур (2*Z*)-[3-оксо-5-*R*-амино-4-тиокарбамоилтиен-2(3*H*)-илиден]ацетатов и (2*Z*)-2-[4-оксо-3-арил-1,3-тиазолидин-2,5-илиден]-*N*-арилэтантиоамидов.

Показано что (2*Z*)-[5-(аминозамещенные)-4-(карбамотиоил)-3-оксотиен-2(3*H*)-илиден]ацетаты образуют комплексные соединения с ионами меди (II).

Практическая значимость работы

Разработаны препаративные методы синтеза производных 2,5-диметилиден-1,3-тиазолидин-4-она и 2-метилидентиен-3(2*H*)-она с экзоциклическими двойными связями, представляющих интерес для молекулярной электроники в качестве хромофоров.

С использованием метода циклической вольтамперометрии, УФ-спектроскопии и квантово-химических методов доказана перспективность использования для материалов фотоэлектроники производных метил (5*Z*)-{2-[2,4,5-триоксопирролидин-3-илиден]-4-оксо-1,3-тиазолидин-5-илиден}ацетата. Определены их окислительно-восстановительные потенциалы, показано наличие необратимых окислительно-восстановительных процессов в интервале потенциалов -2,5–2,5 В.

Выявлено, что *in vitro* синтезированные производные тиазолидинона и тиенилидена не проявляют цитотоксического действия на клеточные культуры глиомы 2211 и трансформированных фибробластов К-22.

Личный вклад автора состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных по синтезу и свойствам малонтиоамидов и 1,3-тиазолидинов, проведении экспериментальных исследований, квантово-химических расчетов, обработке и обсу-

ждении полученных результатов, подготовке основных публикаций по теме диссертации.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных, квантово-химическом моделировании структуры новых гетероциклов, направленном органическом синтезе, использовании катализаторов при проведении синтеза органических соединений. Все вновь полученные соединения охарактеризованы необходимым набором физико-химических и спектральных данных (спектры ЯМР, включая двумерные корреляционные спектры, масс-спектры электронного удара, ИК- и УФ-спектры). Для ряда соединений строение доказано методом рентгеноструктурного анализа. Свойства синтезированных молекул исследовались такими методами, как УФ-вид. спектроскопия, вольтамперометрия и квантово-химические расчеты.

На защиту выносятся:

- методы получения серосодержащих гетероциклов, содержащих экзоциклические двойные связи, на основе малондителиоамидов;
- результаты исследования влияния кислот на направление реакции малондителиоамидов с производными ацетилендикарбоновой кислоты;
- методы получения ансамблей гетероциклов, соединенных двойной связью;
- результаты исследования комплексообразующих свойств.

Степень достоверности результатов обеспечена использованием современных и стандартных методов исследования, применением сертифицированного оборудования, хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов. Полученные закономерности подтверждаются отсутствием противоречий с ранее известными сведениями.

Апробация результатов. Основные результаты были представлены на конференциях «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2013, 2015), Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012), Международной конференции молодых ученых «Молодежь в науке – 2011» (Минск, 2011), Молодежной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2008; Новосибирск 2012), конференции «Химия в федеральных университетах» (Екатеринбург 2014), 23-м международном конгрессе по гетероциклической химии (Glasgow, Great Britain, 2011), на международном симпозиуме «Advanced Science in Organic Chemistry» (Мисхор, Крым, Украина, 2010), междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии (Новый Свет, Крым, Россия, 2014).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 6 статей в российских и международных научных журналах, 4 из которых входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ, 8 тезисов и материалов докладов на международных и российских конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация выполнена на 171 странице, состоит из введения, основной части: аналитический обзор (глава 1), обсуждение результатов

(глава 2), экспериментальная часть (глава 3) и выводов. Диссертация содержит 93 схемы, 8 таблиц, 60 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 183 наименования.

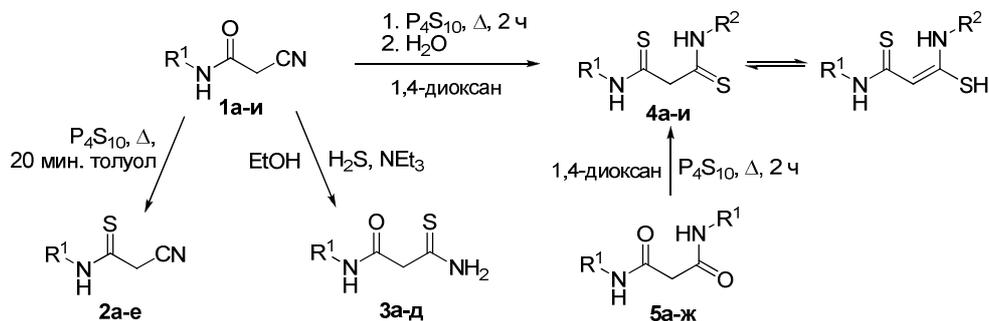
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и практическая значимость работы, сформулированы цели и задачи исследования. **В обзоре литературы (глава 1)** рассмотрены современные тенденции в химии тиоамидов: новые подходы к синтезу, методам модификации и исследованиям их физико-химических и биологических свойств. **Результаты и обсуждение** собственных исследований приведены в **главе 2**. **В экспериментальной части (глава 3)** описаны объекты исследования, оборудование, реактивы и материалы, методы и методики проведения синтеза и физико-химических исследований.

Глава 2. Серо- и азотсодержащие пятичленные гетероциклы на основе малондитиоамидов (обсуждение результатов)

2.1. Синтез пятичленных гетероциклов, содержащих экзоциклические двойные связи, на основе малондитиоамидов

2.1.1. Синтез малонтиоамидов



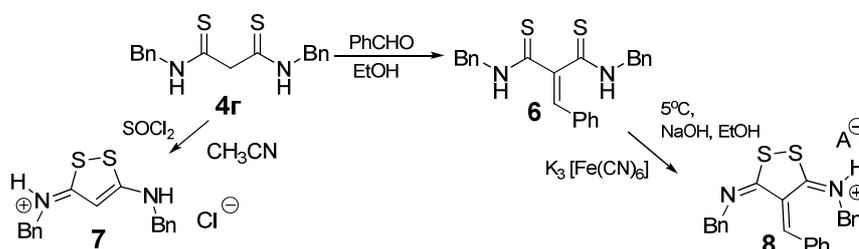
1,4,5: R¹=R²=Me (**a**); Pr (**б**); *i*-Pr (**в**); Bn (**г**); Ph (**д**); 4-MeC₆H₄ (**е**); 4-MeOC₆H₄ (**ё**); 1-Naph (**ж**); R¹=R²=H (**з**); R¹=Cy, R²=H (**и**)
2: R¹=Me (**a**); *i*-Pr (**б**); Cy (**в**); Bn (**г**); 4-MeC₆H₄ (**д**); 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**е**)
3: R¹=Bn (**a**); 4-MeOC₆H₄ (**б**); Ph (**в**); 1-Naph (**г**); 2-Naph (**д**)

Исходные малонтиоамиды **2a-e**, **3a-d**, **4a-i** получены по ранее описанным методикам из цианацетамидов **1a-i** с выходами 36–69%. Малондитиоамиды **4a-ж** синтезированы с выходами 23–65% из соответствующих амидов **5a-ж** с использованием P₄S₁₀ в качестве тионирующего агента. Структура полученных соединений была подтверждена методами ЯМР, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. Доказательства существования полученных соединений в тиоенольной и тиокетоформе в растворе были получены при анализе спектров ЯМР ¹H. Так в спектрах ЯМР ¹H соединений **4a**, **4д**, **4е** в дейтерированной уксусной кислоте отсутствуют сигналы NH-групп и наблюдается удвоение и смещение в область слабого поля сигнала метиленового протона, что свидетельствует о существовании малондитиоамидов в энтиольной форме.

Таким образом, нами были наработаны производные малонтиоамида с целью изучения их химических свойств. Показана их способность к енолизации в уксусной кислоте.

2.1.2. Синтез дитиолонов, содержащих экзоциклическую двойную связь

Нами было показано, что в присутствии таких окислителей, как хлористый тионил и красная кровяная соль, дитиоамиды **4г** и **6** образуют пятичленные гетероциклы с формированием S-S связи – дитиоланы **7** и **8** соответственно. В спектре ЯМР ^1H соединения **7** мы наблюдали отсутствие сигнала метиленовой группы при 4,17 м.д., характерного для соединения **4г**, и появление сигнала метинового протона при 6,90 м.д.

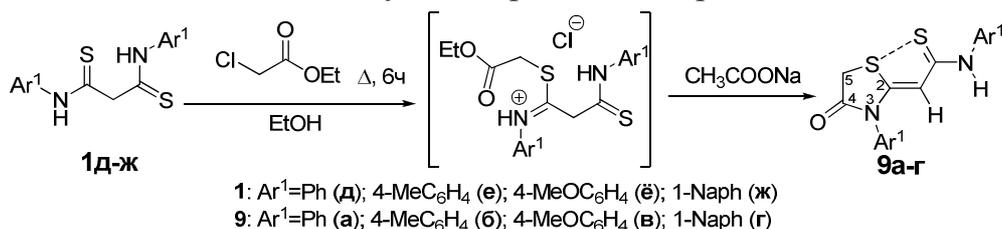


Таким образом, было установлено, что наличие заместителя во втором положении пропанбис(тиоамидов) **6** не препятствует образованию связи между атомами серы тиоамидных групп.

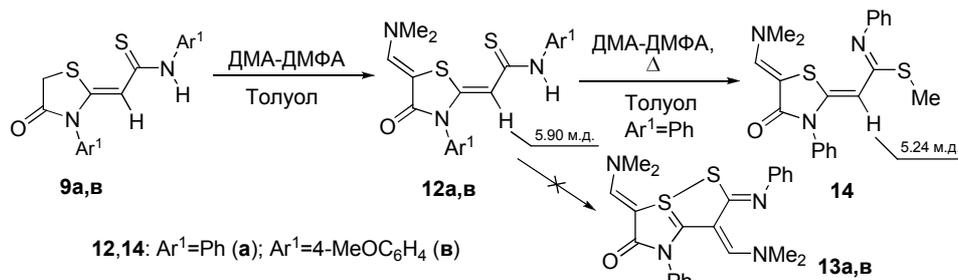
2.1.3. Синтез производных 2,5-диметилиден-1,3-тиазолидин-4-онов циклизацией малондитиоамидов по методу Ганча

Исходя из того, что в реакции с хлоруксусным эфиром *N,N'*-диарилдитиомалонамиды **1д-ж** ведут себя как *S,N*-нуклеофилы, а при взаимодействии с кетонами и альдегидами выступают в роли активной метиленовой составляющей, можно использовать тандем реакций Ганча и Кневенагеля как подход к синтезу 2,5-диметилиден-1,3-тиазолидин-4-онов.

Реакцию Ганча проводили при кипячении *N,N'*-диарилмалондитиоамидов **1д-ж** и хлоруксусного эфира в этаноле с добавлением ацетата натрия в качестве основания. Однако при этом были выделены продукты гетероциклизации только по одной тиоамидной группе – (2*Z*)-*N*-(арил)-2-[3-арил-4-оксо-1,3-тиазолидин-2-илиден]этанттиоамиды **9а-г** с выходами 30–55%. Такие выходы связаны, вероятно, со способностью *N,N'*-диарилмалондитиоамидов вступать параллельно в реакцию окисления.



В спектрах ЯМР ^1H соединений **9а-г** мы наблюдали сигнал протона при двойной экзоциклической связи во 2-м положении тиазолидинового цикла в области 5,97–



С целью получения тиопенталеновых структур **13а,в**, как продуктов енаминирования по метиновому атому углерода экзоциклической двойной связи, соединение **12а** кипятили в избытке ДМА-ДМФА. Однако вместо ожидаемого вещества **13а** выделили продукт метилирования по тиаамидной группе – **14** с выходом 85%, структура которого подтверждена данными РСА (рис. 1).

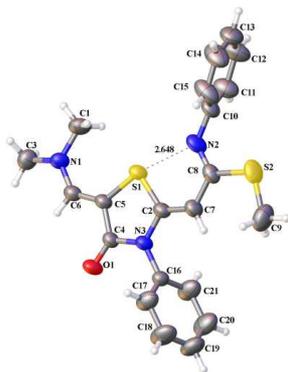
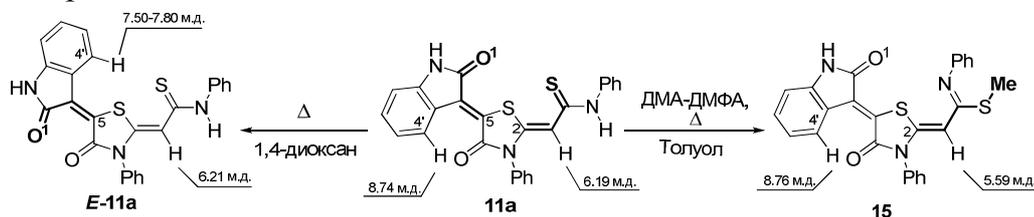


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **14** по данным РСА

Следует отметить, что метилирование нециклических тиаамидов при помощи ДМА-ДМФА ранее в литературе не было описано. С целью выявления практического потенциала этой реакции в ряду (2*Z*)-2-{5-метилен-4-оксо-1,3-тиазолидин-2-илиден}этантиаамидов было изучено превращение тиазолидина **11а** в вышеописанных условиях и показано, что при этом образуется продукт *S*-метилирования **15** (выход 40%).



Однако при кипячении 2,5-диметилиден-1,3-тиазолидина **11а** в 1,4-диоксане в течение 4 суток протекает его изомеризация на 90% вокруг двойной связи в 5-м положении тиазолидинового кольца, в то время как кипячение в толуоле не приводит к изомеризации. Такой результат, по-видимому, можно объяснить способностью диоксана нуклеофильно присоединяться к активированной двойной связи в молекуле **11а**, способствуя его изомеризации. Действительно в спектре ЯМР ¹Н *E*-изомера 2,5-диметилиден-1,3-тиазолидина **E-11а** сигнал ароматического протона Н(4') находится в составе сложного мультиплета в области 7,50–7,80 м.д. Но для *Z*-изомера тиазолидина **11а** наблюдается аналогичный сигнал Н(4') в виде дублета с КССВ 7,6 Гц в области более слабого поля при 8,74 м.д. Химический сдвиг протонов при экзоциклической связи во втором положении практически не изменяется, поскольку конфигурация двойной связи в положении 2 тиазолидинов **E-11а** остается неизменной.

По данным РСА соединения **10й** и **10п** существуют в кристаллах в виде *Z,Z*-изомеров (рис. 2). На основании этого было сделано предположение, что *Z*-изомер при двойной связи в положении 2 тиазолидинового цикла в соединениях **9а-г**, **10а-с**, **11а-г**, **12а,в**, и **11а** (*E*-форма) также может стабилизироваться за счет $n_S-\sigma_S^*$ перекрывания орбиталей, а в соединениях **14** и **15** за счет $-n_N-\sigma_S^*$. Кроме того, согласно РСА тиазолидиновый цикл находится в сопряжении с тиаамидной группой, в то время как сопряжение с арильным заместителем в третьем положении тиазолидинового цикла отсутствует.

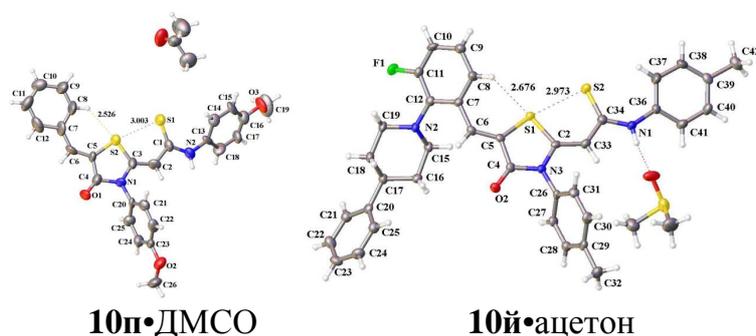
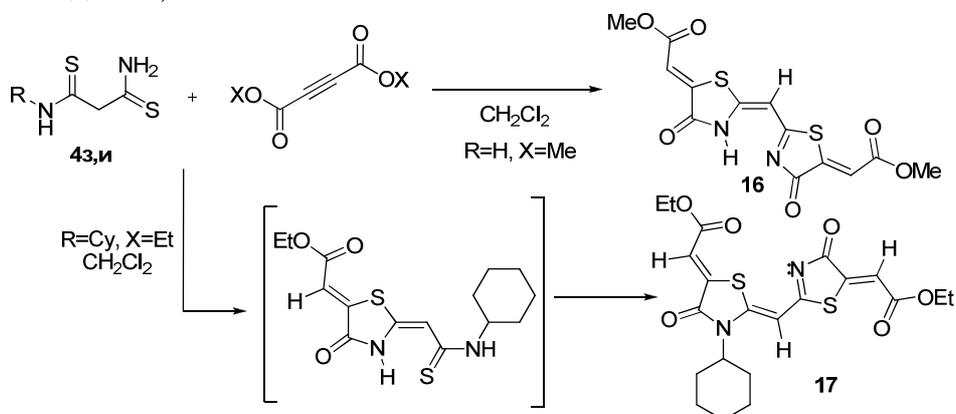


Рис. 2. Молекулярная структура соединений **10й**•ацетон и **10п**•ДМСО по данным РСА

Таким образом, нами был разработан метод синтеза новых производных 2,5-диметилен-1,3-тиазолидин-4-онов, содержащих тиаамидную группу, исходя из малондитиаамидов. Данный метод позволил синтезировать нам и бициклические 5-(2-оксоиндолин-3-илиден)-1,3-тиазолидин-4-оновые системы с *Z*-конфигурацией двойной связи во втором положении тиазолидинового цикла даже в условиях изменения конфигурации двойной связи в пятом положении.

2.1.4. Синтез производных тиазолидин-4-она на основе взаимодействия тиаамидов с ацетилендикарбонильными производными

Ранее на кафедре технологии органического синтеза был разработан метод получения производных 2,5-диметилен-1,3-тиазолидин-4-она реакцией тиаоацетамидов с ДМАД, который был использован нами для получения биядерных метилендисульфидов (1,3-тиазолидинов).

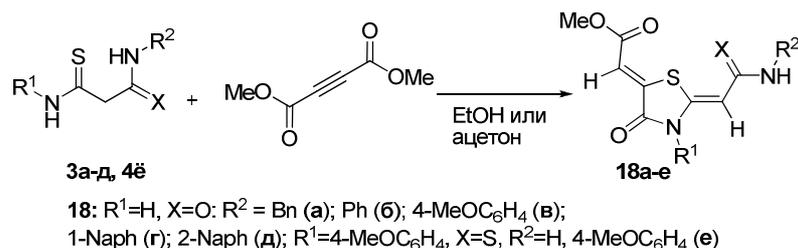


При этом установлено, что незамещенный малондитиаамид **4з** вступает в реакцию с диметилвым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД) при комнатной температуре в растворе хлористого метилена или этанола по обеим тиаамидным

группам с образованием сопряженного бициклического соединения – 5-(метоксикарбонилметилен)-2-((4-метоксиметилендантиазолин)метилен)тиазолиден-4-она **16**. Причем введение циклогексильной группы не влияет на протекание гетероциклизации и при взаимодействии диэтилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с *N*-циклогексилдитиоацетамидом **4и** образуется соединение **17**.

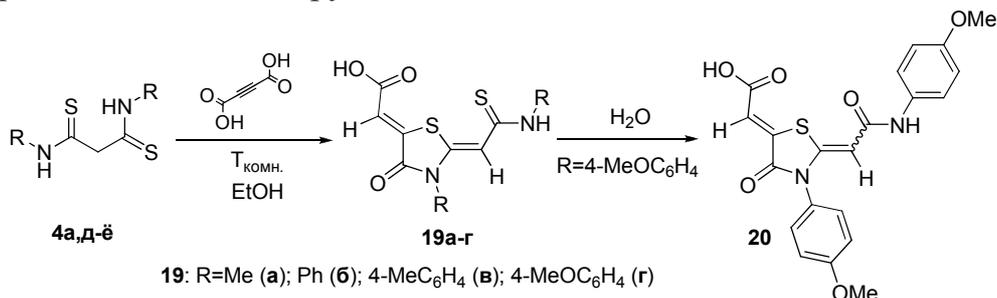
По-видимому, после гетероконденсации и образования тиазолидинового кольца реакция по второй тиоамидной группе затрудняется вследствие снижения ее реакционной способности в соединении **18е** по сравнению с исходным тиоамидом **4е**.

В отличие от незамещенного **4з** и *N*-циклогексилзамещенного **4и** дитиоамидов *N,N'*-ди(п-метоксифенил)малондитиоамид **4е** реагирует с ДМАД аналогично моно-тиоамидам **3а-д** с образованием тиазолидина **18е**. Однако реакцию с дитиомалонамидом **4е** проводили при охлаждении до 0 °С для увеличения селективности реакции. Так как, несмотря на то, что в условиях реакции гетероциклизации тиоамидов **3а-д** выход тиазолидинов **18а-д** составляет 70–80%, выделить целевой продукт **18е** не удастся из-за значительного осмоления реакционной массы. В спектрах ЯМР ¹Н соединения **18е** наблюдаются сигналы протонов экзоциклических связей при 6,18 и 6,66 м.д.

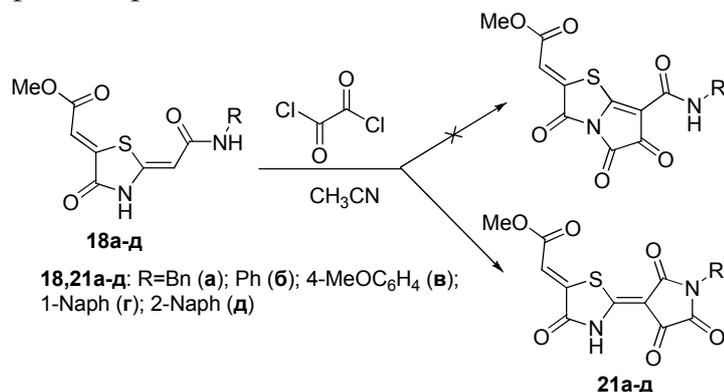


Таким образом, установлено, что незамещенный малондитиоамид **4з** и *N*-циклогексилмалондитиоамид **4и** с ацетилендикарбоксилатами реагируют с образованием сопряженных тиазолидиновых гетероциклов, содержащих двойные экзоциклические связи, а *N,N'*-дизамещенный малондитиоамид **4е** образует продукт гетероциклизации, содержащий только один 1,3-тиазолидиновый цикл аналогично тиоацетидам **3а-д**.

При проведении реакции между ацетилендикарбоновой кислотой и *N,N'*-дизамещенными дитиоамидами **4а,д-е** при комнатной температуре заметного осмоления реакционной массы не было. После частичного упаривания растворителя происходит кристаллизация тиазолов **19а-г**, выход составляет 35–61%. Кроме того, при синтезе соединения **19г** помимо целевого соединения было зафиксировано образование продукта гидролиза тиоамидной группы **20**.



Ранее на кафедре технологии органического синтеза УрФУ было показано, что реакция между тиазолидинами и оксалил хлоридом приводит к тиазолидинпирролидиновым ансамблям, соединенных двойной связью. Нами был использован этот подход для надстройки второго гетероцикла и получения гетероциклических ансамблей **21a-д**, содержащих тиазолиденный и пирролиденный циклы, соединенные двойной связью, с целью расширения ряда бициклических соединений и изучения их электрохимических и спектрофотометрических свойств.



Соединения **21a-д** были выделены с выходами 60-80%. В спектрах ЯМР ¹H полученных 2,4,5-триоксопирролидин-3-илиден-4-оксотиазолидин-5-илиденах **21a-д** наблюдается удвоение всех сигналов, что свидетельствует о том, что бициклы существуют в растворе в виде двух изомеров и их соотношение близко к 1:1.

Аналогично возможно построение тиазолидинпирролидинового ансамбля для *N*-бензилированного тиазолидина **21д** было проведено его алкилирование бензилхлоридом. В отличие от незамещенных по атому азота тиазолидинов, тиазолидин **22** в растворе существуют только в виде *Z,Z*-изомера. Конфигурация двойной С=С связи во втором положении тиазолидинового цикла была подтверждена данными NOESY спектра, а именно наличием кросс-пиков между экзоциклическим СН= протоном и протонами СН₂ бензильной группы. Затем полученный продукт **22** аналогично соединениям **18a-д** использовали в реакции с оксалилхлоридом и выделили продукт **23**, в спектре ЯМР ¹H которого уже не наблюдалось удвоения сигналов. Таким образом, наличие заместителя при атоме азота тиазолидинового кольца может быть использовано для стабилизации одного изомера в ряду [2,4,5-триоксопирролидин-3-илиден]-4-оксо-1,3-тиазолидин-5-илиденов. Взаимодействие тиазолидина **11в** с оксалилхлоридом в аналогичных условиях не привело к образованию желаемого тиазолиденпирролидинового продукта, даже при охлаждении до 0–5 °С. При повышении температуры происходит образование многокомпонентной смеси. Таким образом, осуществить построение второго цикла по положению 5 тиазолидинового гетероцикла **11в**, к сожалению, не удалось.

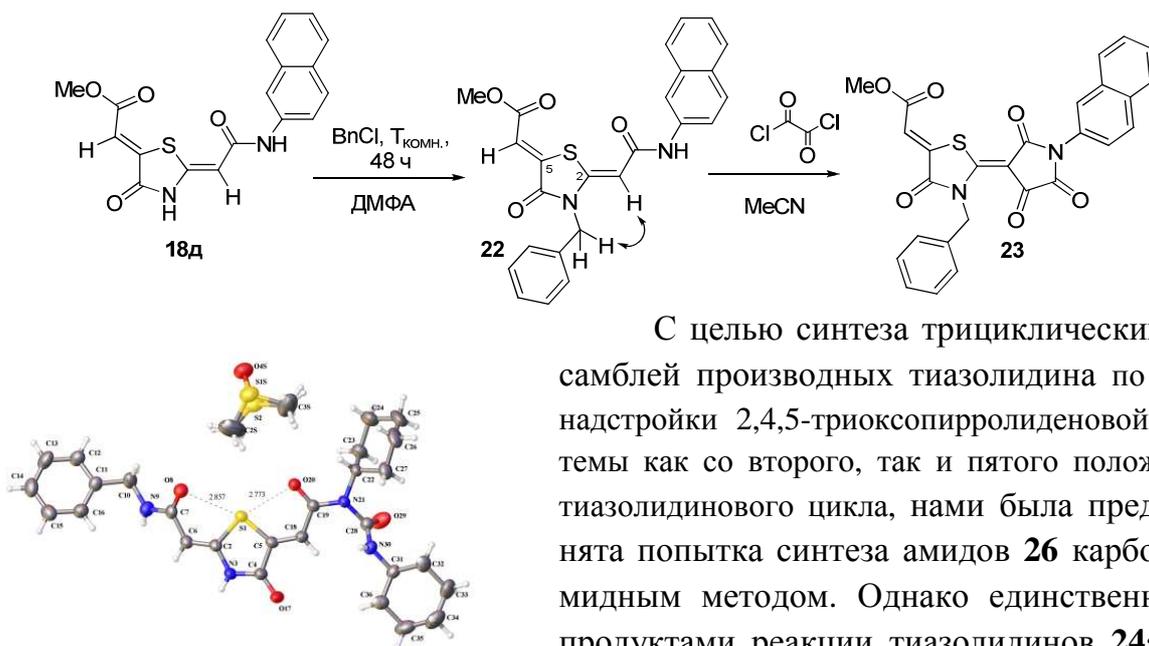
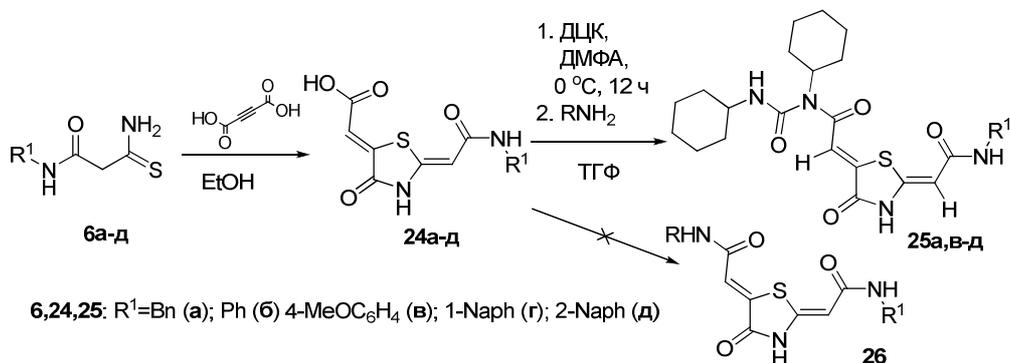


Рис. 3. Молекулярная структура соединений **25а** ДМСО по данным РСА

ацилмочевины **25а,в-д**, а не ожидаемые продукты **26**. На примере соединения **25а** структура молекулы продукта реакции однозначно доказана данными ЯМР и РСА (рис. 3).

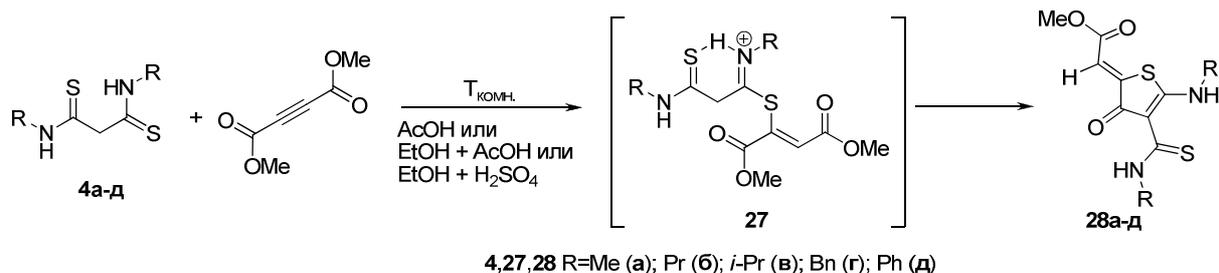


Таким образом, нами был синтезирован ряд тиазолидинпирролидиновых систем, представляющих интерес в качестве хромофоров для изучения их спектрофотометрических и электрохимических свойств. Однако, бициклические [2,4,5-триоксопирролидин-3-илиден]-1,3-тиазолидины удалось синтезировать только путём надстраивания второго гетероцикла при двойной С=С связи во втором положении тиазолидина.

2.1.5. Синтез производных 2-метилендиен-3(2H)-она из малондифуоридов

Нами обнаружено, что *N,N'*-диалкилмалондифуориды **4а-д** взаимодействуют с ДМАД при комнатной температуре в уксусной кислоте либо спирте с добавлением уксусной или серной кислоты с образованием производных 2-метилендиен-3(2H)-она **28а-д**. При изучении влияния природы заместителя (R) в соединениях **4а-д** на

этот процесс было выявлено, что алифатические заместители способствуют образованию тиенильных производных **28а-д** с выходами 40–65%, в то время как ароматические заместители ведут к образованию трудноразделимой смеси, и только в случае фенильного заместителя удалось выделить целевой продукт **28д** с выходом всего 5%. Ранее (М. Ф. Костерина, Ю. Ю. Моржерин, А. В. Ткачев, Т. В. Рыбалова, Ю. В. Гатилов, В. А. Бакулев. *Изв. АН, Сер. хим.* **2002**. Т. 51. С. 604) было зафиксировано, что формирование производных 2-метилендиэтилен-3(2*H*)-она происходит только в случае *N,N*-дизамещенных тиоацетамидов.



В спектрах ЯМР ^1H соединений **28а-д** наблюдается сигнал в области 5,0–7,0 м.д., который характерен для сигналов атомов водорода при двойной экзоциклической связи. Окончательно структура 2-метилендиэтилен-3(2*H*)-онов **28а,в** подтверждена данными РСА (рис. 4).

Образование продукта гетероциклизации по *S,C*-нуклеофильным центрам малонтиоамида, вероятно, можно объяснить протонированием иминного атома азота в интермедиате **27**, что приводит к снижению его нуклеофильности.

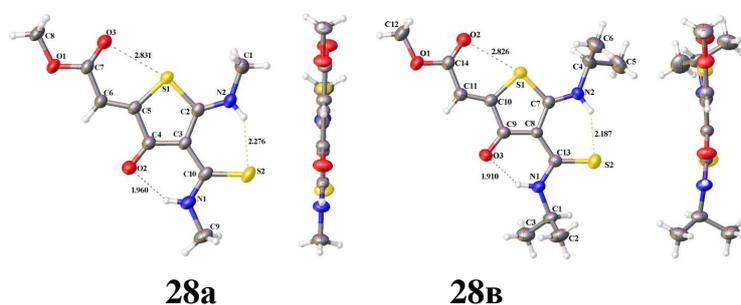
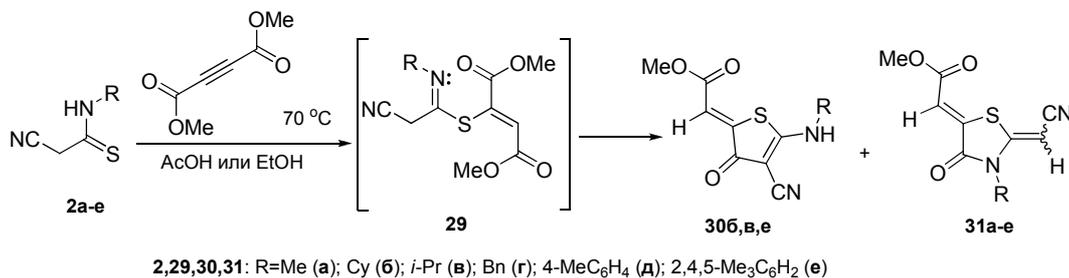


Рис. 4. Молекулярная структура соединений **28а** и **28в** по данным РСА

Для определения влияния среды на направление протекания гетероциклизации тиоацетамидов было изучено взаимодействие циантиоацетамидов **2а-е** с ДМАД в этиловом спирте и в среде уксусной кислоты. При этом установлено, что при изменении среды и структуры заместителя (*R*) в исходных циантиоацетамидах **2а-е** можно добиться изменения направления реакции гетероконденсации. Так, в случае наличия мезитильного заместителя **2е** происходит циклизация с образованием только 2-метилендиэтилен-3(2*H*)-она **30е**, вероятно, это можно объяснить значительными пространственными затруднениями для взаимодействия неподеленной электронной пары атома азота с карбонильной группой в интермедиате **29** и последующей циклизацией в **30**. При введении в исходную молекулу **2а-е** метильного, бензильного или *n*-толильного заместителей, не препятствующих этой атаке, единственным продуктом реакции являются производные **31а,г,д**, то есть происходит формирование тиазолидинового кольца, в то время как изопропильный и циклогексильный заместители способствуют протеканию цик-

лизации тиоацетамидов было изучено взаимодействие циантиоацетамидов **2а-е** с ДМАД в этиловом спирте и в среде уксусной кислоты. При этом установлено, что при изменении среды и структуры заместителя (*R*) в исходных циантиоацетамидах **2а-е** можно добиться изменения направления реакции гетероконденсации. Так, в случае наличия мезитильного заместителя **2е** происходит циклизация с образованием только 2-метилендиэтилен-3(2*H*)-она **30е**, вероятно, это можно объяснить значительными пространственными затруднениями для взаимодействия неподеленной электронной пары атома азота с карбонильной группой в интермедиате **29** и последующей циклизацией в **30**. При введении в исходную молекулу **2а-е** метильного, бензильного или *n*-толильного заместителей, не препятствующих этой атаке, единственным продуктом реакции являются производные **31а,г,д**, то есть происходит формирование тиазолидинового кольца, в то время как изопропильный и циклогексильный заместители способствуют протеканию цик-

лизации в обоих направлениях с образованием смеси **30** и **31**. Таким образом, структура заместителя определяет направление и состав продуктов реакции между **2a-e** и ДМАД.



Следующим этапом работы было изучение влияния среды на направление гетероциклизации. Обнаружен тот факт, что при замене этилового спирта на уксусную кислоту степень превращения тиоамида **2б** в 2-метилендиен-3(2H)-она **30б** увеличивается с 7 до 45%. Хотя в реакции с **2б** удалось изменить соотношение количеств образуемых продуктов, но получить производные 2-метилендиен-3(2H)-она из **2a,г,д** не удалось за счет изменения среды.

По-видимому, протонирование атома азота в интермедиате **29** способствует увеличению доли 2-метилендиен-3(2H)-она в составе продуктов реакции циклизации, но не исключает полностью циклизацию в тиазолидиновый цикл и определяющим фактором являются пространственные затруднения, создаваемые различными заместителями (R) в циантиоацетамидах, для протекания циклизации по атому углерода метиленовой группы.

Таким образом, показано, что *N,N'*-дизамещенные малондитиоамиды взаимодействуют с ДМАД в присутствии кислот с образованием производных 2-метилендиен-3(2H)-она, выход которых зависит от природы заместителя, в то время как состав продуктов гетероциклизации циантиоацетамидов с ДМАД определяется как средой проведения реакции, так и способностью заместителя при атоме азота препятствовать атаке, приводящей к образованию тиазолидинового кольца.

2.2. Свойства синтезированных гетероциклов

В этом разделе представлены данные по исследованию свойств синтезированных соединений, не описанных в литературе, в ряду новых производных 2,5-диметилен-1,3-тиазолидина и 2-метилендиен-3(2H)-она.

2.2.1. Структура: изомерия, таутомерия, слабые взаимодействия

Для применения органического соединения в молекулярной электронике необходимо сочетание жесткости молекулярной структуры, обеспечиваемой в основном углеродным каркасом, и способности образовывать надмолекулярные структуры, которые возникают за счет нековалентных взаимодействий. Особенностью синтезированных 2,5-диметилен-1,3-тиазолидинов и 2-метилендиен-3(2H)-онов является то, что плоский каркас стабилизируется в том числе и за счет нековалентных взаимо-

действий, которые были оценены при помощи расчета фактора ковалентного соотношения.

Нами была проведена оптимизация геометрии тиазолидинов **9**, **10**, **11**, **14**, **20**, **29** методом DFT B3LYP с использованием базиса 6-31G(d,p) и показано, что рассчитанные параметры геометрии молекул дают хорошую сходимость с данными РСА.

Было установлено, что для взаимодействия $S_{(в\ циклe)} \dots O$ значение χ находится в диапазоне 0,082 – 0,374, причем наименьшее значение соответствует соединению **11a**, у которого мы наблюдали способность к изомеризации вокруг двойной связи в пятом положении. Наибольшая степень связности наблюдается для взаимодействия $S_{(в\ циклe)} \dots S$ ($\chi = 0,36-0,50$) и $S_{(в\ циклe)} \dots N$ (0,43). Квантово-химические расчеты ядерно-независимых химических сдвигов (NICS) на уровне DFT B3LYP/6-31G(d,p) для молекул **10** указывают на то, что ароматичность сохраняется в локальных контурах сопряжения (бензольные кольца) и не характерна для псевдогетероциклической системы в целом.

В ряду 2-метилидентиен-3(2H)-ов **29** стабилизации структуры способствуют две внутримолекулярные $NH \cdots S$ и $NH \cdots O$ водородные связи. Сближение атомов серы тиаамидной группы в положении 4 метилидентиен-3(2H)-она и атома азота аминокетильной группы в положении 5 за счет водородного связывания характеризуется диапазоном значений ковалентного соотношения 0,207–0,240. Несколько меньшие значения χ (0,138–0,171) наблюдаются для $NH \cdots O$ взаимодействия. Несмотря на невысокие значения χ у внутримолекулярного водородного взаимодействия для соединений **29a-e** в растворе они существуют в виде одной кето-формы. Следует отметить, что замена тиаамидной группы на нитрильную приводит к исчезновению стабилизации структуры за счет внутримолекулярных водородных связей, и в растворе соединения **30б,в,е** находятся в виде двух равновесных таутомерных форм, что было зафиксировано при изучении спектров ЯМР 1H этих соединений в виде удвоения всех сигналов. При температуре 80 °C удвоение сигналов исчезает, поскольку увеличивается скорость водородного обмена.

Таким образом, при помощи расчетов ковалентного соотношения синтезированных 2,5-диметилиден-1,3-тиазолидинов и 2-метилидентиен-3(2H)-онов нами была выявлена способность тиаамидной группы стабилизировать их структуру как за счет возможности участия во взаимодействиях по типу «связь есть, связи нет», так и за счет способности образовывать внутримолекулярные водородные связи.

2.2.2. Исследование влияния структуры производных 2,5-диметилиден-1,3-тиазолидинов на энергию ВЗМО и НСМО методом УФ-спектрофотометрии и циклической вольт-амперометрии (ЦВА)

С целью выявления особенностей строения синтезированных хромофорных систем **21a-d** с точки зрения применения в молекулярной электронике нами были изучены их оптические и электрохимические свойства, на основании которых можно

судить об энергетических характеристиках потенциальных материалов для оптоэлектронных устройств.

Окислительно-восстановительный потенциал пирролидинтиазолиденовых систем и соответствующие им энергии граничных орбиталей были определены методами ЦВА и при помощи квантово-химических расчетов. Рассчитанные значения энергетической щели как для *E*, так и для *Z* изомера в газовой фазе соотносятся с экспериментально полученными в жидкой фазе значениями для соответствующих пирразолиден-тиазолидиновых систем.

При исследовании тиазолиденпирролидинов **21a-d** методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) в электроактивном интервале (-2,5–2,5 В) для всех изученных соединений при комнатной температуре в ДМСО с использованием перхлората тетрабутиламмония в качестве фонового электролита и ферроцена в качестве внутреннего стандарта были зарегистрированы потенциал восстановления и потенциал окисления. На основании полученных окислительно-восстановительных потенциалов были определены значения энергий ВЗМО и НСМО.

Было показано, что окислительный потенциал имеет меньшее положительное значение по сравнению с I/I_3^- (0,4 В), что говорит о том, что красители на основе пирразолиден-тиазолидиновых систем могут быть регенерированы стандартным йодным электролитом в ячейке Грецеля. Сравнение восстановительного потенциала, определяющего энергию НСМО исследуемых хромофоров с такими полупроводниками, как TiO_2 , ZnO , $(ZnO)_{12}$, показало, что он имеет наименьшее отрицательное значение по сравнению только с TiO_2 , что необходимо для обеспечения электронной инжекции от красителя в зону проводимости проводника (рис. 5).

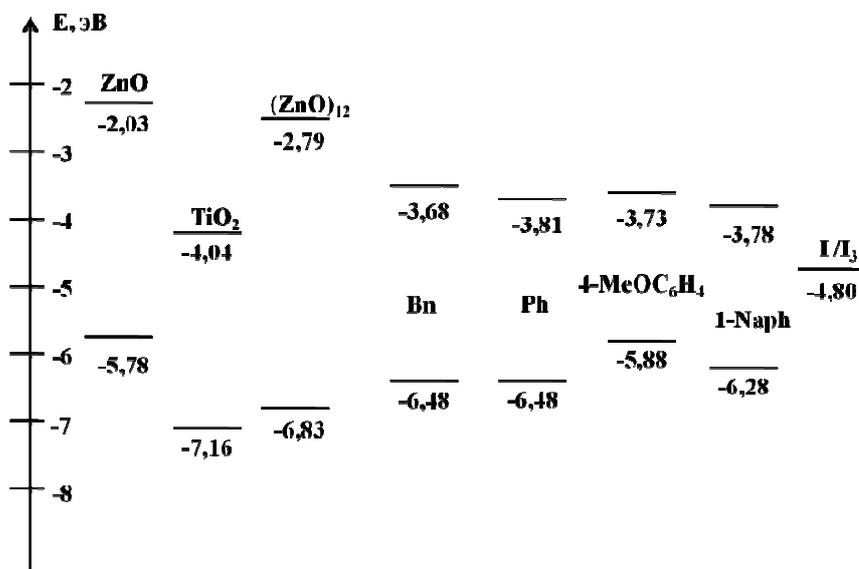


Рис. 5. Энергии граничных орбиталей **21a-d**, рассчитанные на основе данных ЦВА

Для определения энергетической щели для соединений **9a**, **10a,в,г** были записаны их УФ-вид. спектры. В спектрах тиазолидинов **10a,в,г**, в отличие от спектров **9a**, имеют два максимума поглощения: в области 300–330 нм (со слабой интенсивностью)

и 390–410 нм, что соответствует электронным переходам с энергиями 3,74 эВ и 3,10 эВ).

При изучении данных УФ-спектроскопии **21a-d**, у каждого соединения мы наблюдали одну полосу поглощения в области 370 нм, что соответствует $E_g=3,36$ эВ.

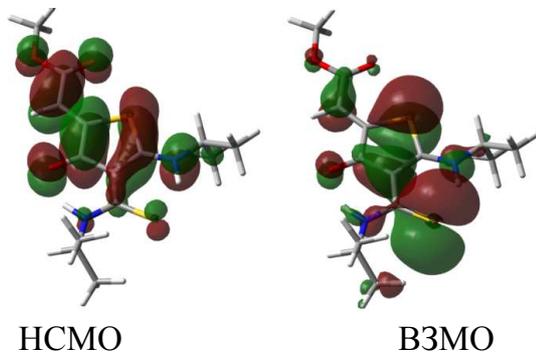


Рис. 6. Визуализация граничных молекулярных орбиталей соединения **28в** (DFT B3LYP 6-31G(d,p))

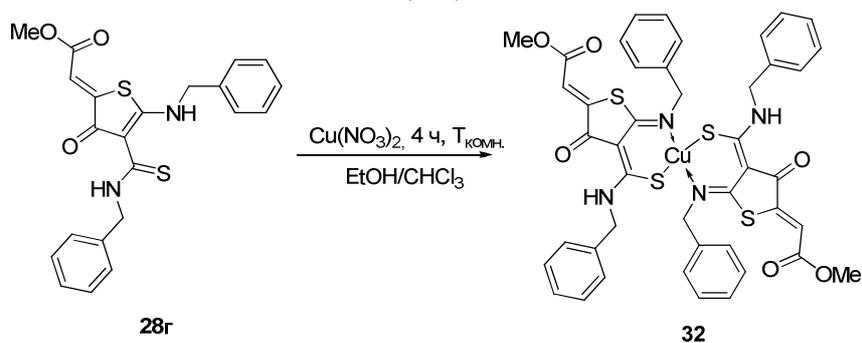
УФ-спектры поглощения соединений **28a-d** и **30б,в,е** содержат по 3 полосы. Так, у соединения **28в** коротковолновая полоса 271 нм, средневолновая полоса 300–310 нм и широкий сигнал низкой интенсивности в области 370 нм. Появление этой полосы поглощения обусловлено внутримолекулярным переносом заряда от электронодонорных фрагментов к электроноакцепторным главным образом от атома серы тиамидной группы к сложноэфирной группировке, что было показано нами при проведении квантово-химических расчетов (рис. 6).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что синтезированные нами вещества представляют интерес для дальнейшего изучения с целью их применения в качестве хромофоров для молекулярных устройств.

2.2.3. Исследование комплексообразования

3-оксотиен-2(3H)-илиден-4-карботиоамидов с ионами меди (II)

Известно, что металлокомплексные органические соединения обладают как флуоресцентными свойствами, так и биологической активностью. Наличие нескольких координационных центров у 5-алкиламино-4-алкилтиокарбамоил-3-оксотиен-2(3H)-илиденов **28a-d** позволяет предположить возможность их использования в качестве лигандов для получения комплексов с ионами переходных металлов. Поэтому нами была предпринята попытка получения комплексных соединений на основе доступных производных 2-метилилентиен-3(2H)-она.



Доказательством образования металлокомплексов могут служить различия в УФ-спектрах продуктов реакции по сравнению с исходными 2-метилендиэтилен-3(2*H*)-онами. Так, спектры исходных соединений в этаноле имеют характеристические полосы поглощения: 276, 306 и 381 нм в случае соединения **28а**, 272, 303 и 375 нм в случае соединения **28г**. В присутствии ионов меди (II) появляются новые характеристические полосы поглощения: 610 нм в случае соединения **28а**, 700 нм в случае соединения **28г**, которые можно приписать образующимся комплексам. Состав комплекса **32** установлен методами молярных отношений и изомолярных серий, и доказано, что исследуемый гетарилтиоамид селективно взаимодействует с ионами меди (II) с образованием комплекса состава $\text{Cu}^{2+} : \text{L} = 1 : 2$.

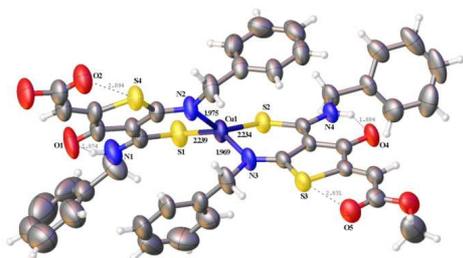


Рис. 7. Структура комплекса **35** по данным РСА

Данные РСА (рис. 7) также подтвердили, что несмотря на то, что молекула лиганда имеет несколько возможных центров координации, образование комплекса происходит в соотношении $\text{Cu}^{2+} : \text{L} = 1 : 2$ за счет атома серы тиоамидной и атома азота «орто-» бензиламино группы каждого из двух лигандов. При этом средние длины связей Cu-S и Cu-N равны 2,237 и 1,972 Å соответственно. Ближайшая координация центрального иона является искаженным тетраэдром.

Таким образом, было установлено, что 5-(алкиламино)-4-(алкилкарбамотиоил)-3-оксотииен-2(3*H*)-илидены образуют комплекс с ионами меди (II) состава 2:1 в растворе. Также охарактеризована геометрия металлокомплекса в кристалле.

Таким образом, было установлено, что 5-(алкиламино)-4-(алкилкарбамотиоил)-3-оксотииен-2(3*H*)-илидены образуют комплекс с ионами меди (II) состава 2:1 в растворе. Также охарактеризована геометрия металлокомплекса в кристалле.

2.2.4. Исследование цитотоксичности

Исследование цитотоксичности соединений **10в,д**, **11а**, **14**, **15**, **19а**, **21в**, **28в** проводили на культуре клеток глиомы крысы 2211 и культуре фибробластов крысы, полученных из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН. Культуру клеток с растворами исследуемых соединений в ДМСО инкубировали при 37 °С в течение 24 часов, после чего оценивали количество живых клеток за счет их способности захватывать молекулы красителя нейтрального красного.

Таким образом, нами показано, что синтезированные нами гетероциклы не обладают цитотоксичностью по отношению к клеточным культурам глиомы 2211 и трансформированных фибробластов К-22. Для полной оценки цитотоксического действия данных веществ необходимы дальнейшие биологические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Предложены подходы к синтезу ансамблей дитиолан-, тиазол- и тиенилиденинов, соединенных двойной связью, на основе малонтиоамидов.

2) Разработаны препаративные методы синтеза производных 2,5-диметилден-1,3-тиазолидин-4-она и 2-метилендиэтилен-3(2*H*)-она с экзоциклическими двойными

связями, представляющих интерес для молекулярной электроники в качестве хромофоров.

3) Доказана с использованием метода циклической вольтамперометрии, УФ-спектроскопии и квантово-химических расчётов перспективность использования в качестве материалов фотоэлектроники производных метил (5*Z*)-{2-[2,4,5-триоксопирролидин-3-илиден]-4-оксо-1,3-тиазолидин-5-илиден}ацетата. Определены их окислительно-восстановительные потенциалы, показано наличие необратимых окислительно-восстановительных процессов в интервале потенциалов -2,5–2,5 В.

4) Установлено, что кислотный катализ меняет направление реакции малонтиоамидов с ацетилендикарбоксилатами и приводит к труднодоступным 2-(5-(аминозамещенным)-3-оксотиен-2(3*H*)-илиден)ацетатам. Определены факторы, способствующие образованию тиенильного кольца.

5) Предложены механизмы стабилизации конфигурации структур (2*Z*)-[3-оксо-5-*R*-амино-4-тиокарбамоилтиен-2(3*H*)-илиден]ацетата и (2*Z*)-2-[4-оксо-3-арил-1,3-тиазолидин-2,5-илиден]-*N*-арилэтантиоамидов. Обнаружено, что замена нитрильной группы у производных метил (2*Z*)-[5-(аминозамещенных)-3-оксо-4-цианотиен-2(3*H*)-илиден]ацетата на тиоамидную приводит к стабилизации одного из двух таутомеров в растворе.

6) Изучена цитотоксическая активность ряда синтезированных веществ и показано, что они не проявляют цитотоксического эффекта на клеточные культуры глиомы 2211 и трансформированных фибробластов К-22.

7) Данной работой тема «Синтез, строение и свойства сопряженных дитиолан-, тиазол- и тиенилиденов на основе малонтиоамидов" не исчерпывается и имеет перспективы дальнейшего развития в области развития новых эффективных хромофоров для молекулярной электроники.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных изданиях, определённых ВАК

1. **Обыденнов, К. Л.** Взаимодействие малондитиоамидов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты / К. Л. Обыденнов, М. Ф. Костерина, Е. Л. Климарева, В. А. Бакулев, Ю. Ю. Моржерин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2011. – № 5. – С. 991–993 (0,23 п.л./0,12 п.л.).
2. **Обыденнов, К. Л.** Influence of solvent and substituents on the reaction of *N*-alkylthioacetamides with dimethyl acetylenedicarboxylate: Synthesis of functionalized thiophenes containing an exocyclic double bond / К. Л. Obydenov, Е. L. Klimareva, М. F. Kosterina, Р. А. Slepukhin, Yu. Yu. Morzherin // Tetrahedron Letters. – 2013. – Vol. 54. – P. 4876–4879 (0,23 п.л./0,10 п.л.).
3. **Обыденнов, К. Л.** Синтез 4-оксотиазолидин-2,5-илиденов, содержащих тиоамидную группу, на основе дитиомалонамидов / К. Л. Обыденнов, Н. А. Головкин, М. Ф. Костерина, Т. А. Поспелова, П. А. Слепухин, Ю. Ю. Моржерин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2014. – № 6. – С. 1330–1336 (0,53 п.л./0,25 п.л.).

4. **Обыденнов, К. Л.** Crystal structure of bis{(Z)-(benzylamino)[(5Z)-2-(benzylimino-*k*N)-5-(2-methoxy-2-oxoethylidene)-4-oxothiolan-3-ylidene]methanethiolato-*k*S}copper(II) / К. Л. Обыденнов, L. A. Khamidullina, P. A. Slepukhin, Yu. Yu. Morzherin // Acta Crystallographica Section E. – 2015. – Vol. 71. – P. 93–94 (0,22 п.л./0,10 п.л.).

Тезисы докладов конференций и статьи в сборниках

1. **Обыденнов, К. Л.** Синтез 2,4,5-триоксо-пирролидин-3-илиден-4-оксо-тиазолидинов / К. Л. Обыденнов, М. Ф. Костерина, Ю. Ю. Моржерин // Материалы докладов XI школы-конференции по органической химии. г. Екатеринбург, ноябрь 2008 г. – Екатеринбург: УрО РАН, 2008. – С. 391–392 (0,20 п.л./0,10 п.л.).
2. **Обыденнов, К. Л.** Гетероциклизация тиоамидов с ацетилендикарбонильными производными / К. Л. Обыденнов, М. Ф. Костерина, Ю. Ю. Моржерин // International Symposium «Advanced Science in Organic Chemistry»: abstracts. Miskhor, Ukraine. 2010. – С. 162 (0,10 п.л./0,10 п.л.).
3. **Обыденнов, К. Л.** Synthesis and Properties of Thiophene with exocyclic double bond / К. Л. Обыденнов, М. Ф. Костерина, Ю. Ю. Моржерин // 23^d International Congress of Heterocyclic Chemistry, Glasgow, Great Britain, July 31 – August 06 2011. Glasgow: Glasgow University, 2011. – P. 114 (0,10 п.л./0,05 п.л.).
4. **Обыденнов, К. Л.** Структура тиазолидинонов и тиофенов, содержащих двойные экзоциклические связи / К. Л. Обыденнов, М. Ф. Костерина, Ю. Ю. Моржерин // Вести Национальной академии наук Беларуси. – 2011. – Приложение ч. 1. – С. 26–31 (0,38 п.л./0,25 п.л.).
5. **Обыденнов, К. Л.** Два направления конденсации малонтиоамидов с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты / К. Л. Обыденнов, Е. Л. Климарева, М. Ф. Костерина, Ю. Ю. Моржерин // Тезисы докладов Всерос. молодеж. науч. конф. «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск, 2012. – С. 89 (0,12 п.л./0,06 п.л.).
6. **Обыденнов, К. Л.** Синтез производных 1,2-дитиола из малондитиоамидов / К. Л. Обыденнов, Е. Л. Климарева, А. И. Смирнов, Н. А. Головкин, Ю. Ю. Моржерин // Сб. докладов XXIII Рос. молодеж. науч. конф. – Екатеринбург: Изд-во УрФУ, 2013. – С. 497–498 (0,20 п.л./0,10 п.л.).
7. **Обыденнов, К. Л.** Синтез производных 2-(5-арилиден-4-оксо-3-арилтиазолидин-2-илиден)-*N*-фенилэтантиоамида из малондитиоамидов / К. Л. Обыденнов, Н. А. Головкин, Ю. Ю. Моржерин // Chimica Techno Acta. – 2014. – Vol. 1. – № 2. – P. 73–75 (0,20 п.л./0,10 п.л.).
8. **Обыденнов, К. Л.** Синтез ансамблей гетероциклов на основе 4-оксотиазола и изатина / А. Н. Галушинский, К. Л. Обыденнов, М. Ф. Костерина, Ю. Ю. Моржерин // Тезисы докладов междисциплинар. симпозиума по мед., орг. и биол. химии, Крым, 25–28 мая 2014 г. – Крым, Новый Свет, 2014. – С. 338–339 (0,20 п.л./0,10 п.л.).
9. **Обыденнов, К. Л.** Комплексообразование (Z)-метил-2-(5-(алкиламино)-4-(алкилиокарбамоил)-3-оксотиазен-2(3*H*)-илиден)ацетата с ионами меди / Л. А. Хамидулина, К. Л. Обыденнов, М. Ф. Костерина, Ю. Ю. Моржерин // Химия в федеральных университетах: материалы II науч.-практ. конф., г. Екатеринбург, 4–7 ноября, 2014 г. – Екатеринбург, 2014. – С. 285–287 (0,20 п.л./0,10 п.л.).
10. **Обыденнов, К. Л.** / Определение энергий ВЗМО и НСМО в ряду производных (2Z)-{(2Z)-2-[2,4,5-триоксопирролидин-3-илиден]-4-оксо-1,3-тиазилидин-5-илиден}ацетата / А. Н. Галушинский, К. Л. Обыденнов, Т. С. Свалова, М. Ф. Костерина, Ю. Ю. Моржерин // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тезисы докладов XXV Рос. молодеж.

науч. конф., посвящен. 95-летию основания Урал. университета, г. Екатеринбург, 22–24 апреля, 2015 г. – Екатеринбург, 2015. – С. 384–385 (0,20 п.л. / 0,10 п.л.).

Подписано в печать
Бумага типографская.
Уч.-изд. л. 1,5.

Плоская печать.
Тираж 150 экз.

Формат 60 x 90 1/16
Усл. печ. л. 1,39
Заказ

Ризография НИЧ УрФУ
620002, Екатеринбург, Мира, 19