

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**Федеральное государственное автономное образовательное**  
**учреждение высшего образования**  
**«Южно-Уральский государственный университет**  
**(национальный исследовательский университет)»**  
**Факультет «Химический»**  
**Кафедра «Теоретическая и прикладная химия»**

**РАБОТА ПРОВЕРЕНА**

**Рецензент, к.х.н., доц.**

\_\_\_\_\_ Т.В. Мосунова

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018г.

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ**

**Заведующий кафедрой, д.х.н.**

\_\_\_\_\_ О.К. Шарутина

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

**Исследование превращений алкенилсульфанилпроизводных роданина под**  
**действием галогенов**

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**  
**ЮУрГУ – 04.03.01. 2018.133–587. ВКР**

**Руководитель, к.х.н.**

\_\_\_\_\_ Н.М. Тарасова

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г

**Автор**

**Студент группы ЕТ-431**

\_\_\_\_\_ К.В. Едревский

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г

**Нормоконтролер, к.х.н.**

\_\_\_\_\_ Н.М. Тарасова

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г

**Челябинск 2018**

## РЕФЕРАТ

Едревский К.В. Исследование превращений алкенил-сульфанилпроизводных роданина под действием галогенов – Челябинск: ЮУрГУ, ЕТ-431; 35 с., 26 схем, 16 рис., библиогр. список – 16 наим.,

2-меркаптотиазолин-4(5*H*)-он, роданин, тиазол, металлилхлорид, аллилбромид, алкилирование, галогенциклизация, бромаллил

Объектом исследования является 2-меркаптотиазолин-4(5*H*)-он (роданин).

Цель работы заключается в изучении реакций алкилирования роданина различными алкенилгалогенидами, а также последующее изучение взаимодействий продуктов алкилирования с иодом и бромом.

Для достижения цели исследования были решены следующие задачи:

- проведен литературный обзор по теме исследования;
- осуществлен синтез исходного 2-меркаптотиазолин-4(5*H*)-она;
- проведено взаимодействие роданина с аллилбромидом, металлилхлоридом, пренил бромидом, *n*-бромфенацил бромидом;
- изучено взаимодействие продуктов алкилирования роданина с иодом и бромом;
- исследовано строение синтезированных соединений методами ЯМР <sup>1</sup>H и хромато-масс-спектрометрии;

Область применения – исследуемые объекты являются потенциальными биологически активными соединениями.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>7</b>
<b>1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР</b> .....	<b>8</b>
1.1 Синтез роданина.....	8
1.2 Получение производных роданина .....	10
1.3 Гетероциклизация S-алкенильных производных азолов под действием галогенов.....	12
1.4 О механизмах реакции циклизации под действием галогенов.....	13
1.5 Свойства роданина .....	14
1.5.1 Алкилирование роданина и его производных.....	14
1.5.2 Синтез 2-метилроданина .....	166
1.5.3 Синтез 2-метил-5-бензилиденроданина.....	16
1.5.4 Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе роданина.....	16
<b>2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....	<b>19</b>
2.1 Синтез роданина.....	19
2.2 Алкилирование роданина .....	19
2.3 Взаимодействие роданина с металлилхлоридом .....	22
2.4 Взаимодействие роданина с пренил бромидом .....	25
2.5 Гетероциклизация аллилсульфанилпроизводных роданина .....	25
2.5.1 Взаимодействие аллилсульфанилпроизводных роданина с бромом....	26
2.5.2 Взаимодействие аллилсульфанилпроизводных роданина с иодом .....	28
<b>3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ</b> .....	<b>30</b>
3.1 Синтез роданина.....	30
3.2 Алкилирование роданина бромаллилом .....	30
3.3 Взаимодействие роданина с металлилхлоридом .....	30
3.4 Гетероциклизация под действием брома .....	31
3.5 Гетероциклизация под действием иода .....	31
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	<b>32</b>
<b>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК</b> .....	<b>33</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Химия гетероциклических соединений – один из наиболее важных и бурно развивающихся разделов органической химии. Огромный интерес к гетероциклам вызван их важнейшей ролью в процессах жизнедеятельности. Они входят в состав нуклеиновых кислот, углеводов и тому подобных веществ. Тиазолы – представители ароматических гетероциклов с двумя различными гетероатомами. Они обладают слабыми основными свойствами и образуют соли с сильными кислотами за счет пиридинового атома азота. Тиазол относится к пятичленным гетероциклам с двумя разными гетероатомами.

Актуальность исследуемой темы объясняется тем, что производные тиазолов находят широкое применение в различных областях. Многие производные тиазола являются лекарственными препаратами, например: норсульфазол и фталазол. Структура тиазола встречается в составе важных биологически активных веществ. Насыщенный гетероцикл тиазолидин является фрагментом структуры антибиотиков пенициллинов, где он сочленен с четырехчленным лактамным кольцом. Известны десятки природных, синтетических и полусинтетических пенициллинов, отличающихся радикалом R в приведенной общей формуле.

В ряду производных тиазола обнаружены соединения с активностью инсектицидов, акарицидов, нематоцидов, моллюскоцидов, фунгицидов, бактерицидов, регуляторов роста растений и гербицидов, а также со свойствами антидотов гербицидов. Многие соединения этого класса нашли практическое применение в сельском хозяйстве и промышленности.

Гетероциклические ансамбли на основе тиазолов, содержащих экзоциклические двойные C=C связи обладают широким арсеналом полезных свойств и находят свое применение для создания органических светодиодов, триггеров, красителей для солнечных батарей.

В последнее время все большую актуальность приобретает синтез сопряженных гетероциклических систем на основе 1,3-тиазолов. Это обусловлено не только их уникальными фотоэлектронными свойствами, но и обнаружением в их ряду биологически активных веществ, проявляющих противоопухолевые и антималярийные свойства.

Производные тиазола обладают широким спектром практически ценных свойств и являются одним из перспективных классов гетероциклических соединений. Возможности синтеза этих гетероциклических соединений ограничены доступностью исходного сырья, трудоемкостью методов получения и низким выходом целевых продуктов, вследствие чего тиазолы до настоящего времени не находят широкого применения. Целью нашего исследования является синтез и исследование свойств.

В рамках поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

# 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Синтез роданина

Способ получения роданина путем нейтрализации монохлоруксусной кислоты (1.1) содой или поташем в водном растворе роданистого аммония (1.2) при 70 °С и последующего добавления соляной кислоты (Схема 1.1).

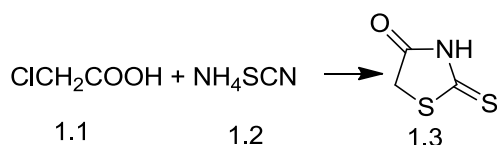


Схема 1.1– Взаимодействие монохлоруксусной кислоты **1.1** и роданистого аммония **1.2**

Для проведения реакции монохлоруксусную кислоту **1.1** растворяют в воде и нейтрализуют (по фенофталеину) твердым карбонатом натрия или калия, к полученному раствору соли монохлоруксусной кислоты прибавляют роданистого аммония **1.2** и раствор нагревают до 70 °С. Затем прибавляют раствора соляной кислоты в соотношении 1:1 и нагревают при перемешивании до прекращения вспенивания в течение 10 минут.

Уже в горячем растворе начинается кристаллизация роданина (**1.3**), который после получасового охлаждения отфильтровывают.

Для подавляющего числа синтезов полученный продукт не нуждается в дальнейшей очистке. Для получения химически чистого продукта полученный роданин перекристаллизовывают из воды с добавкой активированного угля [1,2].

Существует возможность повышения выхода продукта. Для этого монохлоруксусную кислоту нейтрализуют содой, а в реакцию вводят соляную кислоту.

Одним из доступных способов синтеза роданина **1.3** является взаимодействие натриевой соли хлоруксусной кислоты с дитиокарбаминовокислым аммонием (**1.4**) (Схема 1.2).

В 1-литровую коническую колбу, погруженную в баню со льдом, помещают 95%-го этилового спирта и пропускают в него газообразный аммиак до тех пор, пока вес не увеличится до определенного значения.

К этому раствору, все еще охлаждая его в бане со льдом, прибавляют хорошо охлажденную смесь сероуглерода и эфира.

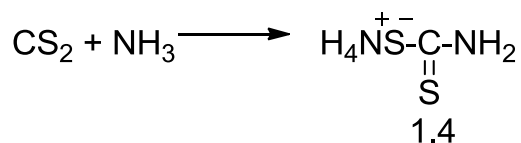


Схема 1.2 – Получение дитиокарбаминовокислого аммония **1.4**

Колбу неплотно закрывают пробкой и оставляют на несколько часов в бане со льдом, а затем на ночь при комнатной температуре. Смесь вновь охлаждают в бане со льдом или в холодильном шкафу, после чего выделившиеся кристаллы отфильтровывают, насухо отсасывают и промывают на фильтре двумя порциями эфира, после чего препарат используют без промедления, не подвергая его дальнейшей обработке. Вес твердого вещества, окрашенного в лимонно-желтый цвет, колеблется в зависимости от полноты удаления растворителя [3].

Прежде чем отфильтровывать дитиокарбаминовокислый аммоний **1.4**, готовят раствор натриевой соли хлоруксусной кислоты **1.5**, для чего некоторое количество этой кислоты растворяют в воде, помещенной в 1-литровую широкогорлую круглодонную колбу и нейтрализуют раствор, добавляя к нему при перемешивании механической мешалкой 40 г безводного углекислого натрия (Схема 1.3). Раствор охлаждают в бане со льдом, а затем при непрерывном перемешивании прибавляют к нему в течение 5 минут дитиокарбаминовокислый аммоний **1.4**, приготовленный заранее [2].

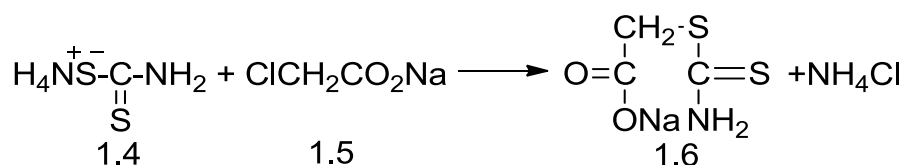


Схема 1.3 – взаимодействие дитиокарбаминовокислого аммония **1.4** и натриевой соли хлоруксусной кислоты **1.5**

Немедленно после прибавления первой порции указанного реагента раствор (**1.6**) сильно темнеет. После того, как будет прибавлен весь дитиокарбаминовокислый аммоний, баню со льдом удаляют и перемешивание прекращают.

Раствор **1.6** оставляют стоять в течение 20–30 минут, в продолжение которых цвет его меняется до светло-желтого. Затем в 1-литровом стакане нагревают до кипения раствор соляной кислоты и медленно приливаю к нему при перемешивании указанный выше раствор **1.6**. Нагревание продолжают до тех пор, пока температура жидкости не достигнет 90–95 °С, после чего дают ей медленно охладиться до комнатной температуры (Схема 1.4) [3,4].

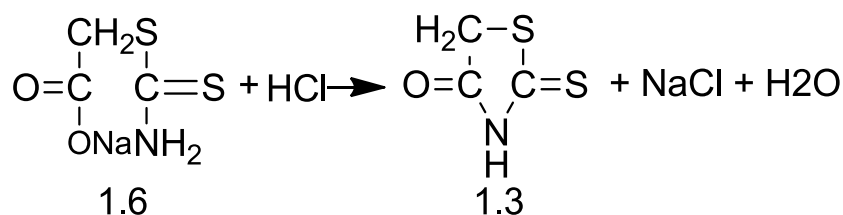
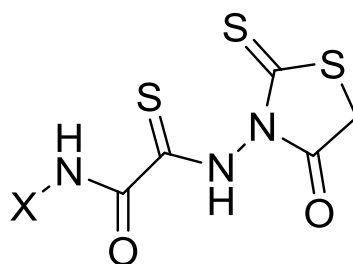


Схема 1.4 – получение роданина **1.3**

Роданин выделяется в виде почти бесцветных длинных пластинчатых кристаллов, которые отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат.

## 1.2 Получение производных роданина

Существует метод получения новых роданинов, содержащих тиоксоацетамидный фрагмент (Рисунок 1) и являющихся перспективными исходными соединениями для получения широкого ряда конденсированных гетероциклических систем [3].



X = Ar, Het

Рисунок 1 – содержащий тиоксоацетамидный фрагмент роданин

Исходными соединениями для синтеза роданинов служили *N*-арилтиогидразиды оксаминовых кислот (**1.9**), образующиеся при гидразинолизе морфолидов (**1.8**), полученных по реакции *S*-функционализации из соответствующих хлорацетанилидов (**1.7**) с предварительно приготовленными растворами элементарной серы в морфолине и ДМФА (Схема 1.5).

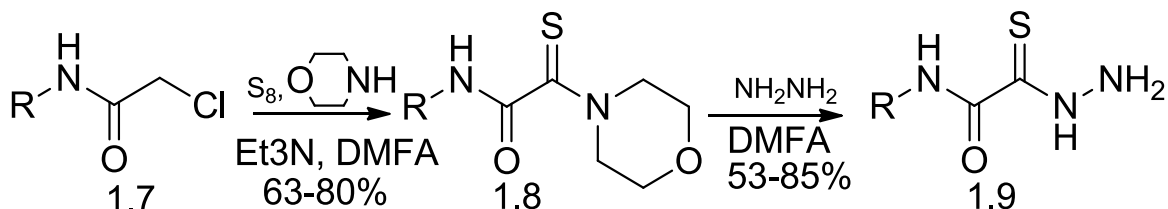


Схема 1.5 – Получение *N*-арилтиогидразидов оксаминовых кислот

Стандартные методы синтеза *N*-ациламидороданинов, основанные на взаимодействии гидразидов кислот с тритиокарбонилдигликолевой кислотой, или с сероуглеродом с последующим алкилированием образующихся дитиокарбаматов монохлоруксусной кислотой, оказались непригодными для аналогичного превращения тиогидразидов оксаминовых кислот в силу различия реакционной способности карбонильной группы гидразидов кислот и тиокарбонильной группы тиогидразидов оксаминовых кислот (Рисунок 2) [5]:

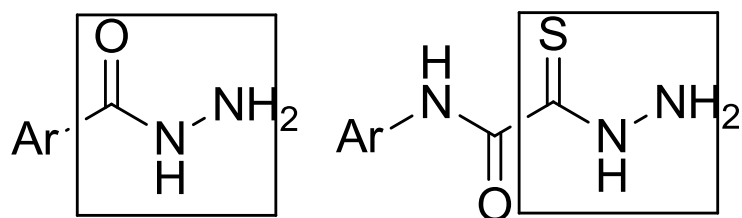
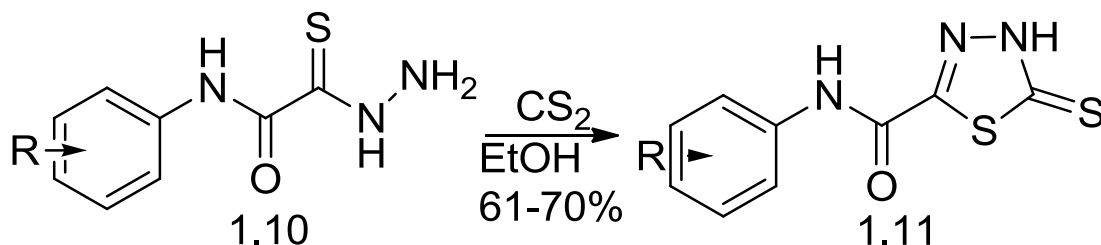


Рисунок 2

При взаимодействии тиогидразидов оксаминовых кислот (**1.10**) с сероуглеродом в присутствии оснований реакцию не удается остановить на стадии образования первичного дитиокарбаматного аддукта. Как при нагревании, так и при комнатной температуре или при  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ , реакция протекает с циклизацией по тиокарбонильной группе с образованием 2-тионо-1,3,4-тиадиазолов (**1.11**) с выходами 61–70% (Схема 1.7) [6].



3,4: R = H (a), 4-Cl (b), 4-OMe (c)

Схема 1.7 – Взаимодействие тиогидразидов оксаминовых кислот с сероуглеродом

Не удается получить роданины и при взаимодействии тиогидразидов оксаминовых кислот с тритиокарбонилдигликолевой кислотой. Все попытки проведения реакции с использованием описанных в литературе методик в различных условиях (кипячение в спиртовых, водно-спиртовых, водных средах в присутствии оснований) не привели к образованию роданинов. При проведении реакции в диглиме нами и в этом случае были получены тиадиазол-2-тионы **1.11**. Вероятно, в жестких условиях тиокарбонильная группа тиогидразидного фрагмента замещает тиогликолят с образованием тиадиазол-2-тиона **1.11** [3,5].

Механизм взаимодействия аминов с тритиокарбонилдигликолевой кислотой включает образование моноамида, который далее циклизуется в роданин (Схема 1.8).

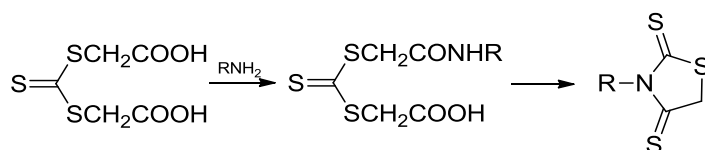


Схема 1.8 – механизм взаимодействия аминов с тритиокарбонилдигликолевой кислотой



Авторами был разработан универсальный метод синтеза 2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-онов, который позволяет в мягких условиях получать роданины, содержащие алкильные, арильные, гетарильные, амидные, тиоксамидные заместители с высокими выходами [5].

### 1.3 Гетероциклизация S-алкенильных производных азолов под действием галогенов

Гетероциклические соединения на основе тиазола представляют собой сочетание соединений двух типов. В молекулах всех азолов присутствует один гетероатом, аналогичный гетероатому пятичленных гетероциклических соединений (пиррол, тиофен, фуран) – «пиррольный атом азота» и один гетероатом иминного типа – «пиридиновый атом азота». Введение второго гетероатома в пятичленный цикл с сопряженными двойными связями еще больше нарушает симметричное распределение электронной плотности в кольце, чем это наблюдалось в пятичленных гетероциклах с одним гетероатомом.

Неравномерное распределение электронных зарядов, конкуренция мезомерного и индуктивного эффектов во многом определяют реакционную способность каждого атома гетероцикла, что позволяет выделить два аспекта реакционной способности азолов: – в молекулах с двумя и большим числом гетероатомов в их свойствах проявляются индивидуальные особенности каждого атома, входящего в эти гетероциклы.

Химическое поведение азолов складывается из реакционной способности каждого атома с учетом его природы, места в молекуле и реакционной способности всей молекулы в целом с учетом общей структуры молекулы. Для пятичленных гетероциклов с двумя и большим числом гетероатомов характерны усложнение таутомерных превращений, повышенная склонность к комплексообразованию, способность не только к электрофильному, но и к нуклеофильному замещению, легкость образования межмолекулярных водородных связей [5,6].

Синтез новых гетероциклических систем на основе галогенициклизации ненасыщенных соединений предполагает широкое использование нуклеофилов с кислород-, азот-, серо-, галоген- и углеродсодержащими активными центрами.

Таким образом например были получены: спиро(3,4-дигидрохиназолин)-4,1'-(2'-иодоциклопентан), производные *N*-[(2,3-дигидро-1*H*-индол-1-ил)этилиден]анилина, 2,3-дизамещенные производные бензо[*b*]селенофена. Кроме того, иодциклизацией орто-алкенил альдегидов синтезированы 4-иодо-пирано[4,3-*b*]хинолины [7].

В качестве галогенирующих агентов нашли успешное применение не только иод, бром, хлор, но и такие электрофильные галогенирующие реагенты как IOAc, *N*-иодсукцинимид (NIS), *N*-бромсукцинимид (NBS), *N*-хлорсукцинимид (NCS), ICl, IBr, I(collidine)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>, Br(collidine)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>, I(collidine)<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub> и IPy<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>.

Гипервалентные соединения иода (III) также считаются эффективными электрофилами [8].

#### 1.4 О механизмах реакции циклизации под действием галогенов

Впервые электрофильная внутримолекулярная циклизация была описана в 1904 году на примере гетероциклизации ненасыщенных органических кислот под действием иода. Данная область органического синтеза с тех пор развивалась стремительно, особенно в течение последних десятилетий. В ранних работах полагали, что образование цикла во всех реакциях циклизации под действием галогенов происходит в две стадии: сначала возникает продукт прямого присоединения электрофила по кратной углерод-углеродной связи, потом замыкается цикл в результате реакции присоединившегося атома с донорным концом молекулы (Схема 1.9)[9].

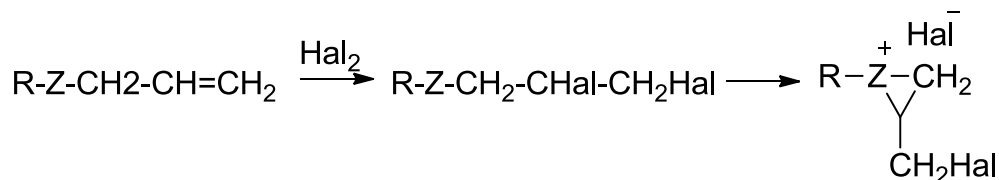


Схема 1.9 – образование цикла в реакциях циклизации под действием галогенов

Существует также более свежие примеры подобного механизма протекания реакции гетероциклизации под действием галогенов. Однако, они скорее представляют собой редкие случаи протекания реакции в определенных условиях, чем описывают общую закономерность процесса. Позднее, пришли к выводу, что возможно протекание гетероциклизации под действием галогенов по синхронному (молекулярный) механизму, сущность которого заключается в том, что происходит одновременная атака галогена (электрофила) и гетероатома (нуклеофила) на различные атомы углеродов двойной связи с образованием конденсированной гетероциклической системы (Схема 1.11) [10].

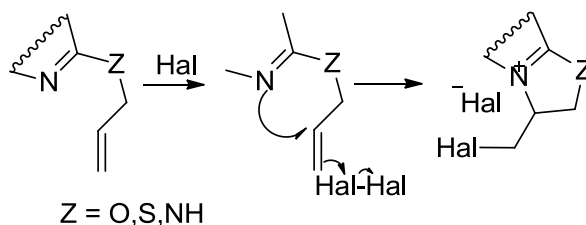


Схема 1.10 – молекулярный механизм гетероциклизации

В других работах, опираясь на механизм электрофильного присоединения галогенов по кратным связям, сделали вывод, о том, что галогенциклизация протекает с образованием галогенониевого интермедиата (Схема 1.11). Очевидно,

что наиболее энергетически выгодная конформация промежуточного соединения (**1.12**) задает направление аннелирования цикла определенного размера.

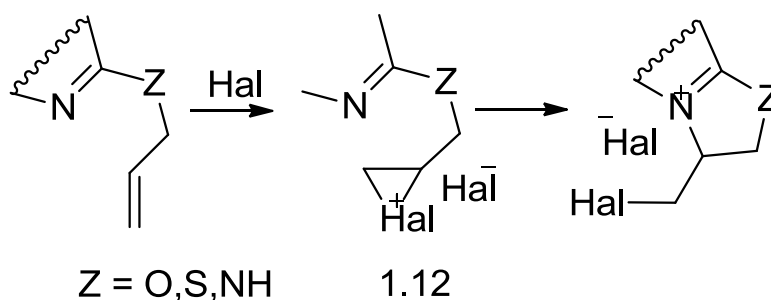


Схема 1.11 – галогенциклизация с образованием галогенониевого интермедиата

Таким образом, в обобщенном виде, механизм реакции электрофильной циклизации предполагает электрофильное взаимодействие с ненасыщенной  $\pi$ -системой с образованием циклического ониевого иона и/или  $\pi$ -комплекса. Оба этих интермедиата имеют по два реакционных центра а и b (Схема 1.12). В результате последующей нуклеофильной анти-атаки интермедиатов а и b образуются два региоселективных продукта: экзо-продукт (**1.13**) и эндопродукт (**1.14**) [11].

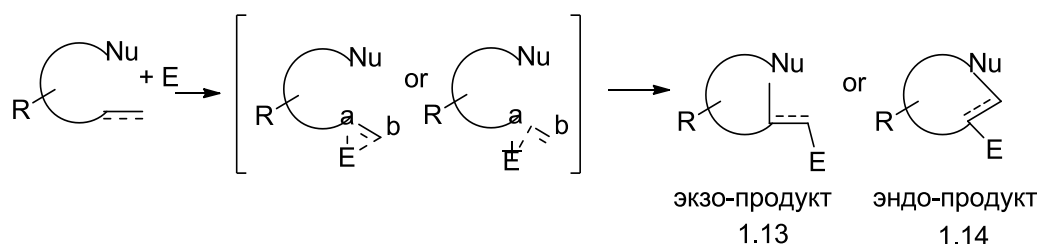


Схема 1.12 – Образование циклического ониевого иона и/или  $\pi$ -комплекса

Преобладание того или иного механизма по-видимому зависит от многих факторов, как то, условий проведения реакции, длины заместителя, несущего непредельную связь, галогенирующего агента, растворителя, наличия различных активирующих добавок [12,13].

## 1.5 Свойства роданина

### 1.5.1 Алкилирование роданина и его производных

Метод основан на избирательном алкилировании производных роданина. Полученные при этом 2-алкилпроизводные роданина обладают высокой физиологической и потенциальной антирадиационной активностью, а также реакционной способностью.

В литературе известен способ получения 5-замещенных 2-алкилроданинов алкилированием 5-замещенного роданина йодистым алкилом, проводимым в ледяной бане в присутствии этилата натрия. Целевой продукт выделяют обычным способом. Речь идет об алкилировании гетероциклических соединений, не содержащих подвижного водорода при атоме азота (Схема 1.13), когда образуется соединение с характером внутренней соли по схеме 1.13, где R-алкил:

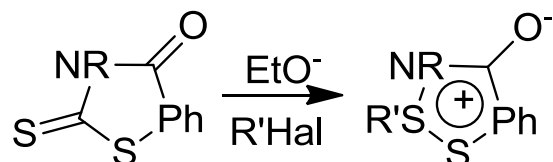


Схема 1.13 – алкилирование гетероциклических соединений, не содержащих подвижного водорода при атоме азота

В предлагаемом способе рассматриваются производные роданина, не имеющие заместителя в положении 3 ядра, благодаря чему эти соединения имеют двойственную реакционную способность и в известных условиях проведения процесса алкилирование идет как по атому серы, так и по атому азота.

В результате получается смесь алкилированных продуктов, которая разделяется с трудом [5,14].

С целью упрощения процесса и повышения выхода продуктов, алкилированных по атому серы, предложен способ получения 2-алкилпроизводных роданина (Рисунок 3).

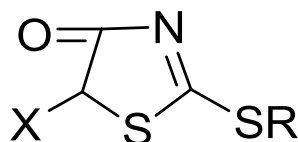


Рисунок 3 – Получение 2-алкилпроизводного роданина

X–водород, бензидил, о-нитробензилиден, р-диметиламинобензилиден;

R–низший C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> алкил, позволяющий проводить избирательное алкилирование роданина по атому серы, по которому соответствующее производное роданина алкилируют галоидалкилом в присутствии акцепторов основного характера, например гидроокиси калия или натрия, гидрида натрия, третичных аминов. Предпочтительно при температуре 30–40 °С, в среде органического растворителя, например хлороформа.

## 1.5.2 Синтез 2-метилроданина

К суспензии роданина в хлороформе (**1.15**), нагретой при перемешивании до 20–40 °С, прибавляют йодистого алкила (**1.16**) (избыток) и триэтиламина, перемешивают 2 часа. Смесь охлаждают во льду, выпавший йодгидрат триэтиламина отфильтровывают, промывают хлороформом. Объединенный фильтрат полностью выпаривают в вакууме (Схема 1.14). После перекристаллизации остатка из спирта получают 2-метилроданин (**1.17**), светло-желтые кристаллы, с температурой плавления 82 °С.

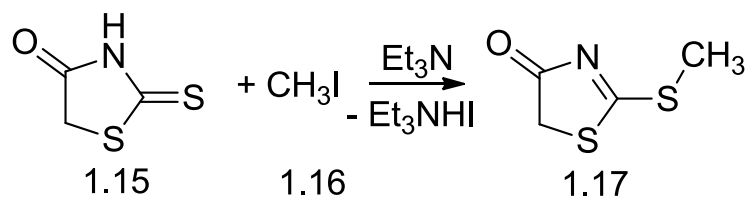


Схема 1.14 – Синтез 2-метилроданина

## 1.5.3 Синтез 2-метил-5-бензилиденроданина

Суспензию 5-бензилиденроданина в бензоле (**1.18**) нагревают до 50 °С и при этой температуре прибавляют избыток йодистого метила **1.16** и триэтиламина, затем перемешивают полтора часа. После охлаждения триэтиламмониевую соль отфильтровывают, промывают бензолом, объединенные фильтраты промывают в воде, упаривают досуха в вакууме, выделившееся вещество (**1.19**) перекристаллизовывают из бутанола (Схема 1.15) [2].

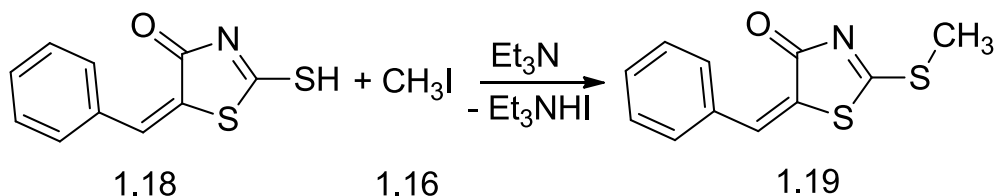


Схема 1.15 – синтез 2-метил-5-бензилиденроданина

## 1.5.4 Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе роданина

При кипячении роданинов (**1.20**) с реагентом Лавессона или с пентасульфидом фосфора в толуоле с выходами 75–85% образуются тиазоло[4,3-*b*][1,3,4]тиадиазоло-5-тионы (**1.21**), при этом также амидная группа превращается в тиаамидную (Схема 1.16) [15].

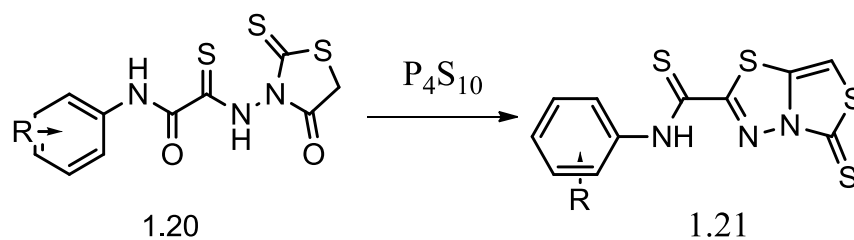


Схема 1.16 – Кипячение роданиновс реагентом Лавессона

Конденсацией роданинов **1.20** с хлоруксусной кислотой в метаноле в присутствии метилата натрия были получены 2,3-дигидро-фуру[2,3-*d*]тиазол-6-оны (**1.22**) с выходами 60–65% (Схема 1.17).

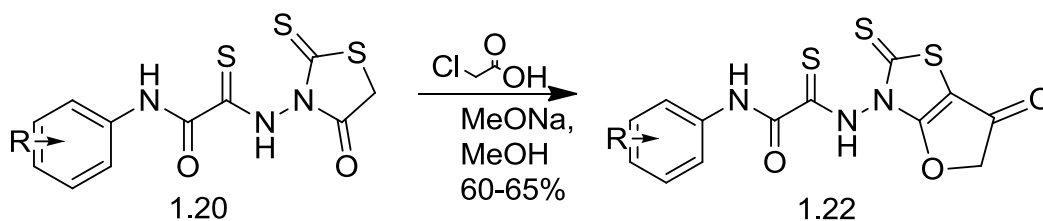


Схема 1.17 – Конденсация роданинов с хлоруксусной кислотой

Реакция 5-бензилиденроданинов (**1.23**), содержащих сопряженную карбонильную группу, с фенилгидразином в присутствии ацетата натрия приводит к тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,3]тиазол-5-тионам (**1.24**) с выходом 55–65% (Схема 1.18).

В безводном этаноле с ацетатом натрия реакция протекает за 3.5 ч, тогда как при нагревании в уксусной кислоте для достижения тех же выходов требуется 7 ч.[16]

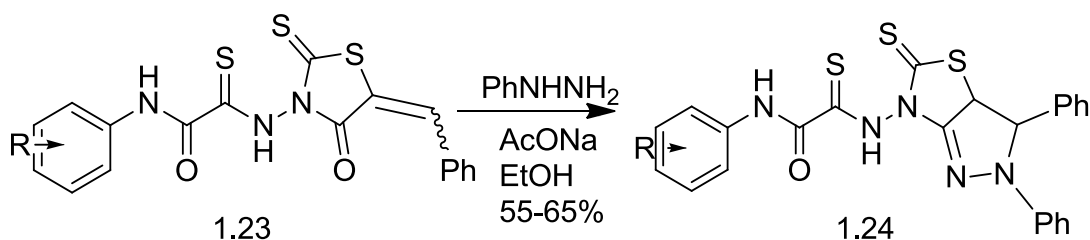


Схема 1.18 – Взаимодействие 5-бензилиденроданинов с фенилгидразином

При кипячении бензилиденовых производных роданинов **1.23** с этилцианоацетатом в уксуснокислом растворе ацетата аммония в течение 4 ч образуются замещенные 2-тиоксо-тиазолопиридин-6-карбонитрилы (**1.25**) с выходами 50–55% (Схема 1.19).

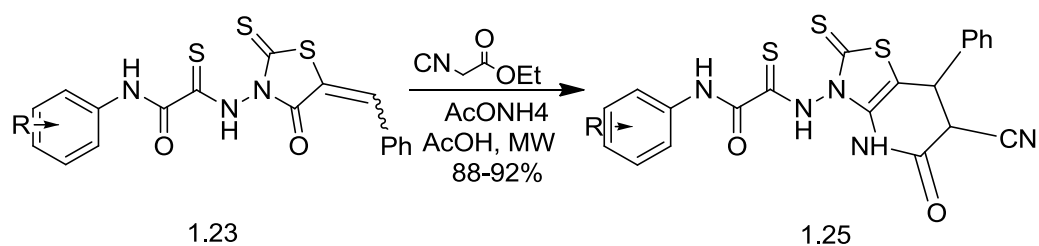


Схема 1.19 – Кипячение бензилиденовых производных роданинов с этилцианоацетатом

Выходы конденсированных гетероциклов могут быть существенно повышены за счет применения микроволнового излучения. При взаимодействии бензилиденовых производных роданинов с этилцианоацетатом в уксуснокислом растворе ацетата аммония под воздействием микроволнового излучения нами были получены замещенные тиазоло[4,5-*b*]пиридины с выходами 88–92% .

## 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 2.1 Синтез роданина

На первой стадии нам было необходимо осуществить синтез роданина из доступных исходных соединений. Проанализировав литературные данные мы остановились на способе синтеза роданина исходя их монохлоруксусной кислоты и роданида аммония (схема 2.1).

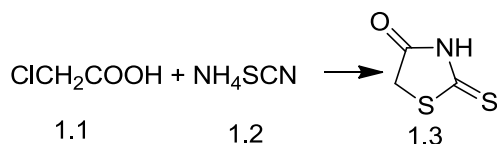


Схема 2.1 – Взаимодействие монохлоруксусной кислоты (**1.1**) и роданистого аммония (**1.2**)

Для проведения реакции 19 г монохлоруксусной кислоты **1.1** растворяют в 40 мл воды и нейтрализуют твердым карбонатом натрия, к полученному раствору соли монохлоруксусной кислоты прибавляют 46 г роданистого аммония **1.2** и раствор нагревают до 70 °С. Затем прибавляют 90 мл раствора соляной кислоты 1:1 и нагревают при перемешивании до прекращения вспенивания в течение 10 минут. Уже в горячем растворе начинается кристаллизация роданина (**1.3**), который после получасового охлаждения отфильтровывают. Получили 15.2 г (57.5%) светло-желтых кристаллов с температурой разложения 167–168 °С.

Для подавляющего числа синтезов полученный продукт не нуждался в дальнейшей очистке. Для получения химически чистого продукта полученный роданин перекристаллизовывали из воды с добавкой активированного угля.

Существует возможность повышения выхода продукта. Для этого монохлоруксусную кислоту нейтрализуют содой, а в реакцию вводят соляную кислоту [1].

### 2.2 Алкилирование роданина

Нами осуществлено алкилирование роданина **1.3** аллил бромидом (**2.1**). Согласно данным хромато-масс-спектрометрического исследования данная реакция протекает с образованием 2-аллилсульфанил-1,3-тиазолин-4-она (**2.2**) в качестве основного продукта и 2-аллилсульфанил-4-аллилоксо-1,3-тиазола (**2.3**) в качестве побочного (схема 2.2) [2].



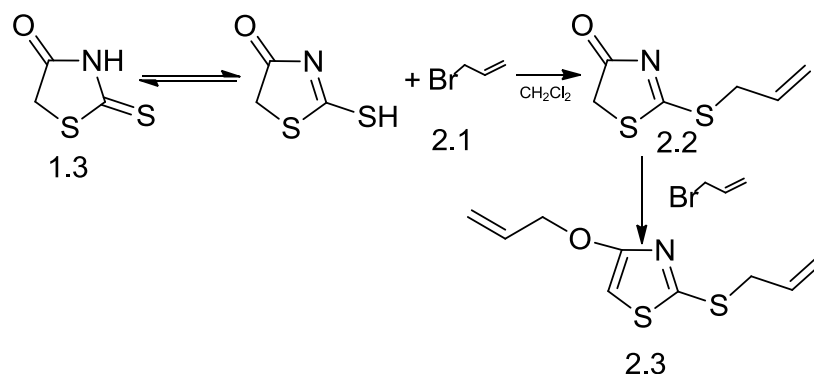


Схема 2.2– Алкилирование роданина аллил бромидом

Поиск по аналитическому сигналу ионов с  $m/z$  173, соответствующей молекулярной массе соединения **2.2** дает два соответствующих пика на хроматограмме (рисунок 4), второй пик относится к соединению ряда силоксанов неподвижной фазы колонки, исходя из сравнения с базой данных по масс-спектрам прибора [17].

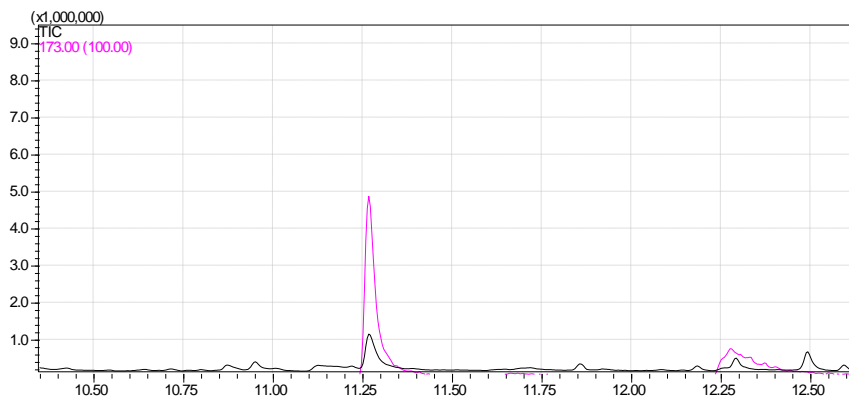


Рисунок 4

В масс-спектре соединения **2.2** (Рисунок 5) имеется пик соответствующий молекулярному иону:  $m/z$  173 (37%). Кроме того, наблюдается пик катиона с  $m/z$  158 (56%), соответствующий отрыву метильного радикала и образованию устойчивой конденсированной системы (схема 2.3).

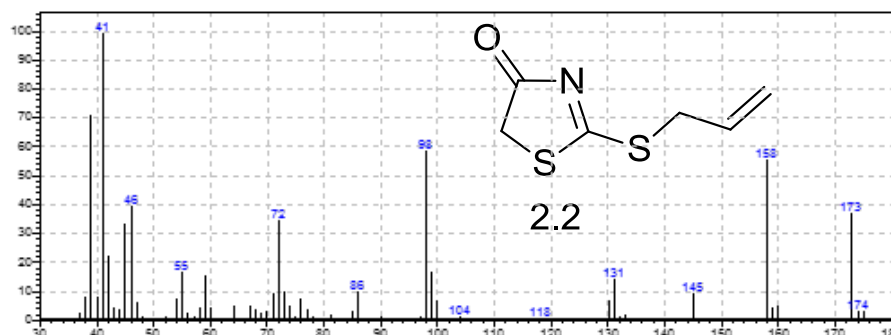


Рисунок 5 – Масс-спектр 2-аллилсульфанил-1,3-тиазолин-4-она **2.2**

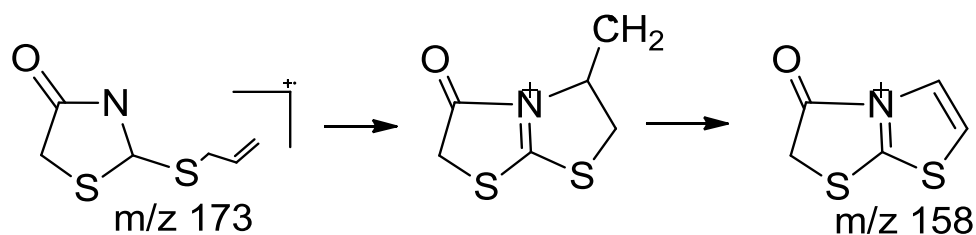


Схема 2.3 – Схема фрагментации соединения **2.2**

Поиск по ионам с  $m/z$  213 показал наличие одного такого пика на хроматограмме (рисунок 6). Анализ масс-спектра, соответствующего данному пику, указывает на образование дизамещенного производного 2-аллилсульфанил-4-аллилокси-1,3-тиазола **2.3** [18].

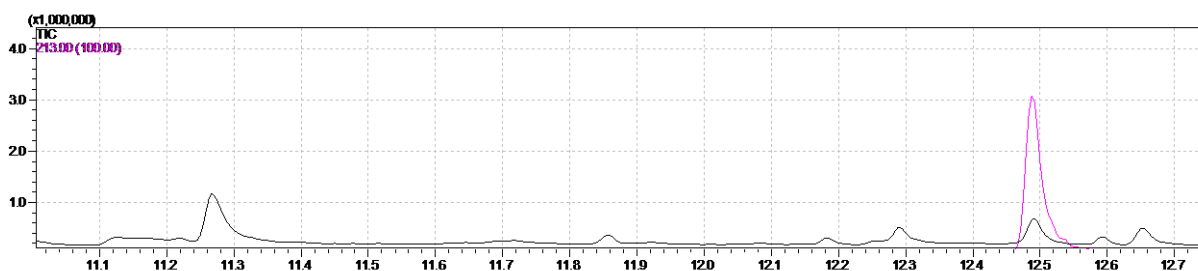


Рисунок 6

В масс-спектре дизамещенного производного максимальной интенсивностью обладает ион с  $m/z = 86$ , соответствующий  $[C_4H_6S]^+$ , образуемому в результате распада тиазолового цикла (рисунок 7). Пик молекулярного иона с  $m/z$  213 обладает невысокой интенсивностью. Интенсивность пика, соответствующего отрыву метильного радикала, в свою очередь, выше чем у молекулярного иона.

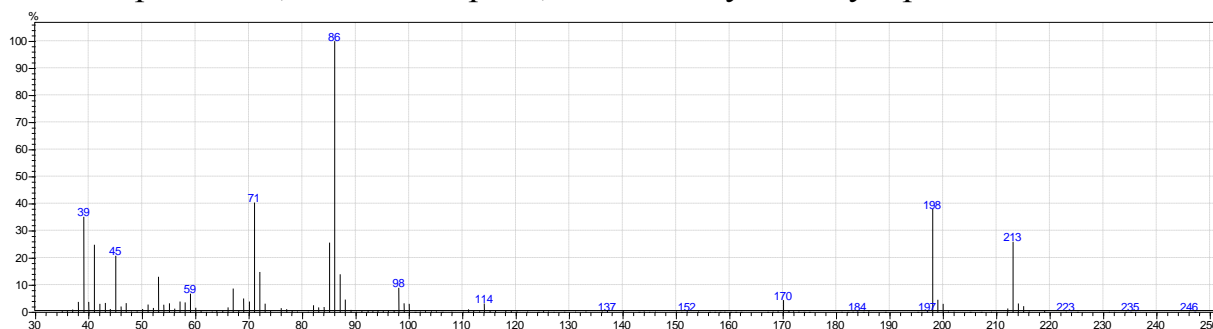


Рисунок 7

### 2.3 Взаимодействие роданина с металлхлоридом

Было обнаружено, что в случае взаимодействия роданина **1.3** с металлхлоридом, в отличие от взаимодействия с аллил бромидом, не наблюдается образования дизамещенного производного, во всем временном диапазоне на хроматограмме нет пиков с  $m/z$  241 соответствующих массе подобного соединения (рисунок 8).

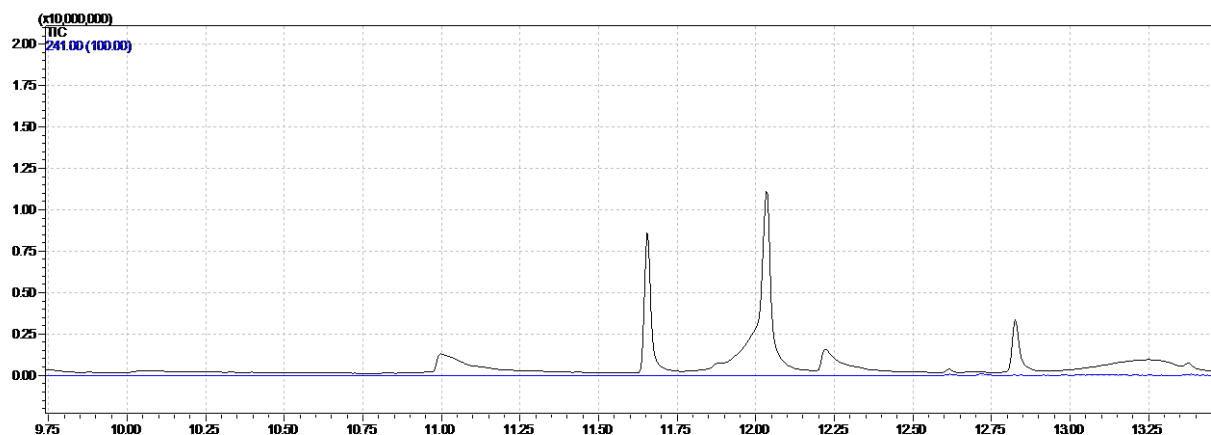


Рисунок 8

Однако, на хроматограмме наблюдается два пика, соответствующих иону с  $m/z$  187, характер фрагментации в масс-спектрах данных продуктов показывает, что данные соединения изомерны друг другу (рисунок 9). Очевидно, изначально, алкилирование тиона **1.3** идет по пути образования 2-металлилсульфанил-1,3-тиазолин-4-она **2.4** (второй пик с  $m/z$  187 на хроматограмме). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (Рисунок 10) синглет протонов  $\text{SCH}_2$ -группы металлильного фрагмента расположен в характерной области при 4.00 м.д., дублет протонов 5- $\text{CH}_2$  фрагмента цикла при 4.03 м.д. В случае алкилирования по атому N-3 цикла, мы наблюдали бы в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  двухпротонный синглет в области 5 м.д., соответствующий протонам  $\text{SCH}_2$ -группы, однако подобные сигналы отсутствуют [19].

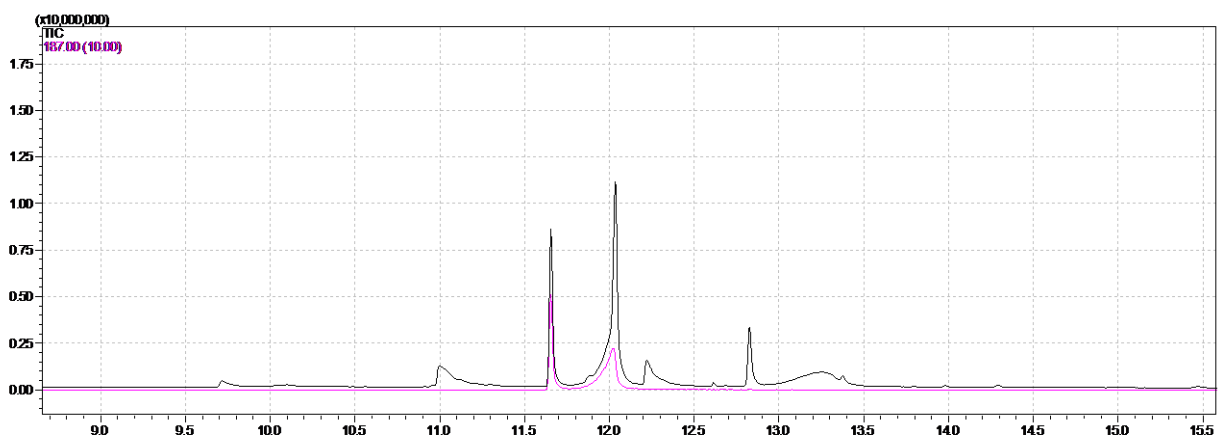


Рисунок 9 – Хроматограмма смеси продуктов алкилирования соединения **1.3** металлил хлоридом

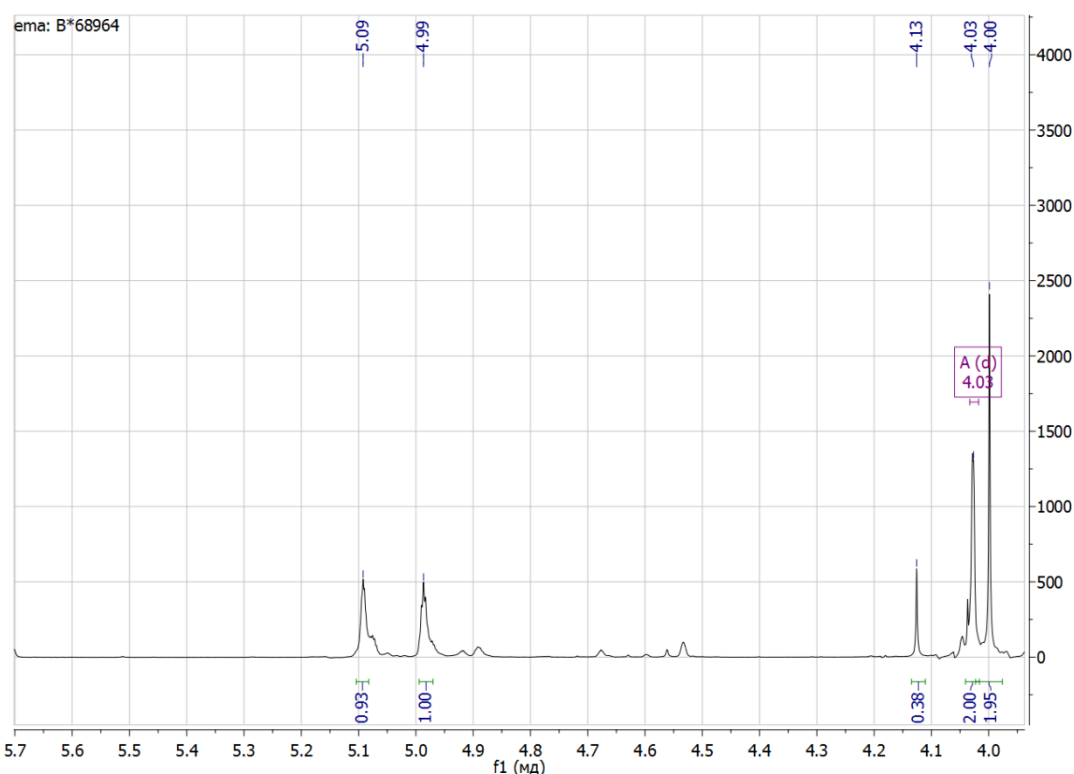


Рисунок 10 – Фрагмент спектра ЯМР  $^1\text{H}$  смеси продуктов алкилирования соединения **1.3** металлил хлоридом

Тем не менее, реакция не останавливается на стадии образования металлилсульфида **2.4**. Так как алкилирование проводилось нами в присутствии основания, мы полагаем, что соединение **2.4** претерпевало аллильную перегруппировку в процессе синтеза с образованием 2-(2-метилпроп-1-енилсульфанил)-1,3-тиазолин-4-она (**2.5**) (схема 2.10). Синглет при 4.13 м.д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  смеси (см. рисунок 10), очевидно, относится к протону SCH-группы сульфида **2.5**. Мы также наблюдаем два синглета в сильном поле при 2.00 и 2.09 м.д., по-видимому, относящихся к протонам метильных групп

производного **2.5**. Таким образом, отношение продуктов **2.4** и **2.5** в смеси составляет примерно 10:4 по данным ЯМР  $^1\text{H}$ . Аналогичные явления для металилсульфанилтиазолов уже наблюдались ранее [5,9], однако, происходили они при нагревании реакционной смеси. В данном случае, реакция протекает при комнатной температуре в течение 12 ч.

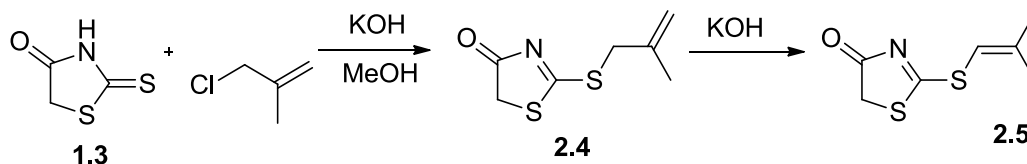


Схема 2.4

Высокой интенсивностью в масс-спектре металилсульфида **2.4** обладает пик с  $m/z$  172, относящийся к устойчивому катиону, образуемому в результате замыкания тиазолового цикла. В масс-спектре соединения **2.4** максимальным по интенсивности является пик иона с  $m/z$  55, соответствующий 2-метилпропенильному катиону (схема 2.5).

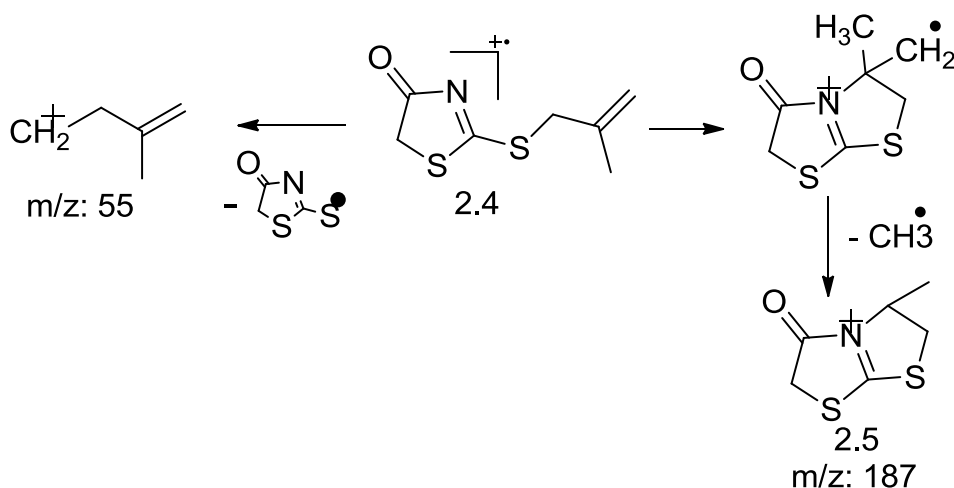


Схема 2.5 – Схема фрагментации соединения **2.4**

Первый пик с  $m/z$  187 на хроматограмме, (рисунок 11) (время удерживания 11.6 мин.) относится, очевидно, к продукту перегруппировки **2.5**. Масс-спектры продуктов **2.4** и **2.5** отличаются только интенсивностью сигналов соответствующих ионов (рисунки 11 и 12) [10]. По видимому, для соединения **2.5** наиболее стабильным является катион, образующийся в результате отрыва метильного радикала. Интенсивность данного пика максимальна в масс-спектре (см. рисунок 12) [20].

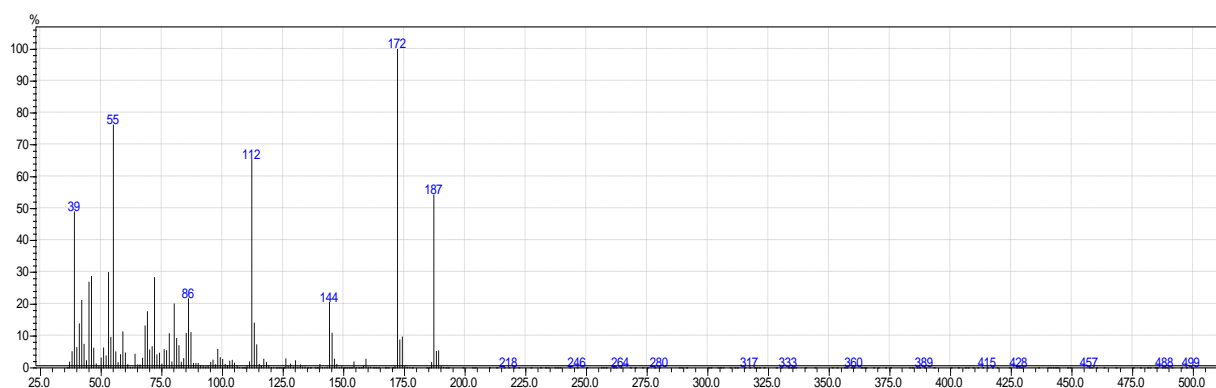


Рисунок 11 – Масс-спектр 2-металлилсульфанил-1,3-тиазолин-4-она **2.4**

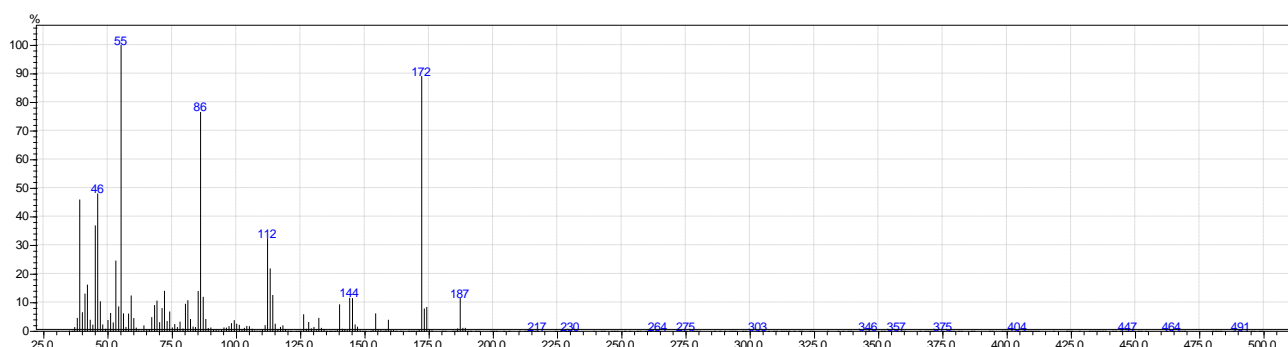


Рисунок 12 – Масс-спектр 2-(2-метилпроп-1-енилсульфанил)-1,3-тиазолин-4-она **2.5**

## 2.4 Взаимодействие роданина с пренил бромидом

Для проведения реакции синтеза 2-(3-метилбут-2-енилсульфанил)-1,3-тиазолин-2-она (**2.6**) карбонат калия растворяют в метаноле, полученную смесь добавляют к роданину (**1.3**), к полученному раствору при перемешивании по каплям добавляют пренил бромид (схема 2.6). Смесь перемешивают в течение 12 ч.

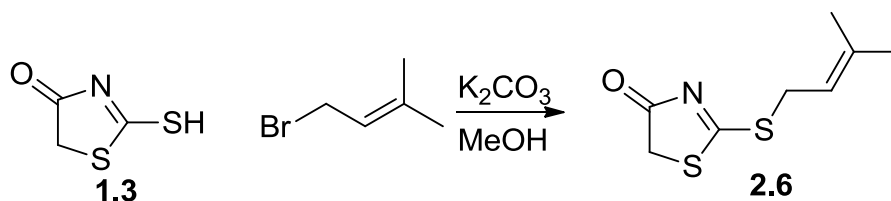


Схема 2.6 – Синтез 2-(3-метилбут-2-енилсульфанил)-1,3-тиазолин-2-она

## 2.5 Гетероциклизация аллилсульфанилпроизводных роданина

Для S-алкенильных производных роданина не характерны реакции галогенциклизации под действием  $I_2$  и  $Br_2$ . Наличие карбонильной группы в 4-положении цикла, очевидно, снижает нуклеофильность, а следовательно и реакционную способность атома азота цикла в реакциях гетероциклизации под действием галогенов.

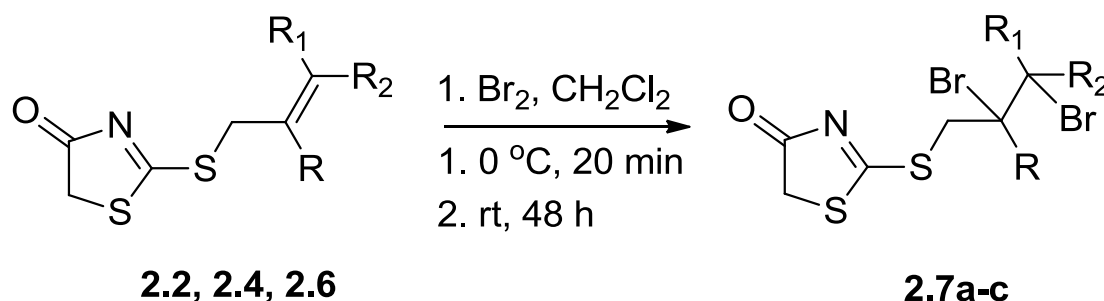
При взаимодействии аллил-, металлил-, пренилпроизводных с  $I_2$  вероятно образуется комплекс соответствующего сульфида с  $I_2$ , при обработке которого водным раствором тиосульфата натрия возвращается исходный сульфид.

### 2.5.1 Взаимодействие аллилсульфанилпроизводных роданина с бромом

Известно, что бром представляет собой высокореакционноспособное соединение и в реакциях гетероциклизации производных тиазолов проявляет меньшую избирательность чем иод, также активно вступая в реакции электрофильного присоединения. При этом, неизбежно, в результате получается смесь продуктов циклизации, замещения и присоединения брома по кратным связям в различных соотношениях, зависящих от многих факторов. Реакция присоединения иода по кратным связям обратима и равновесие в ней смещено в сторону исходных веществ. Кроме того, направление самого процесса гетероциклизации под действием брома может носить иной характер по сравнению с иодом из-за разности в радиусе атомов галогенов и их реакционной способности [11,21].

При бромировании аллилсульфанил-1,3-тиазол-4-онов происходит присоединение  $Br_2$  по кратной связи с образованием дибромаллил замещенных производных роданина.

Бромирование проводилась в среде дихлорметана при охлаждении реакционной смеси льдом, перемешивании и медленном прибавлении раствора брома (схема 2.7).



**2.2, 2.7a**  $R = R_1 = R_2 = H$

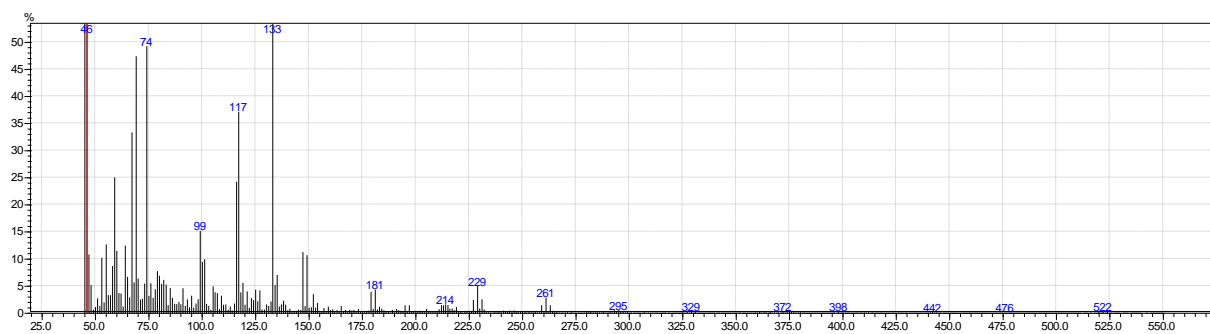
**2.4, 2.7b**  $R = CH_3, R_1 = R_2 = H$

**2.2, 2.7a**  $R = H, R_1 = R_2 = CH_3$

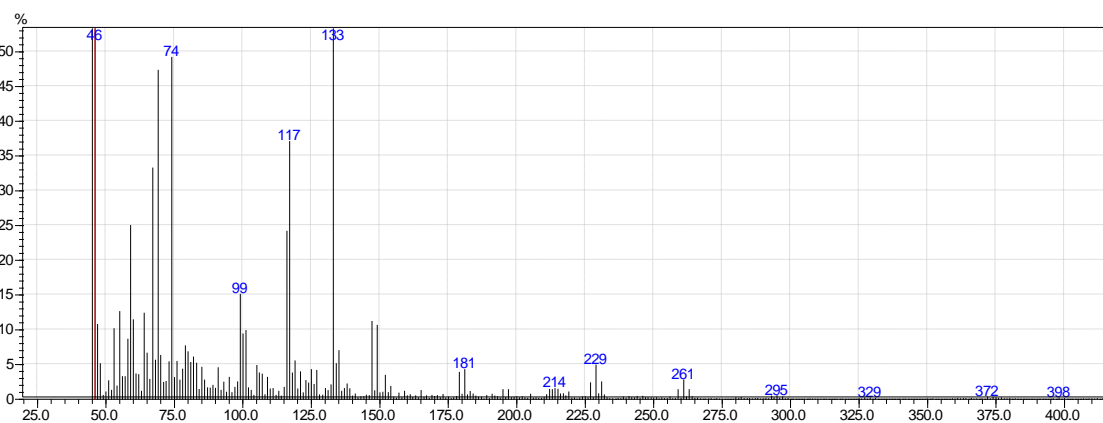
Схема 2.7 – Бромирование аллилсульфанил-1,3-тиазол-4-онов

Выделение продуктов присоединения брома по двойной связи затруднено в связи с тем, что на воздухе подобные соединения не устойчивы и быстро окисляются. Однако, нам удалось подтвердить образование подобных соединений на примере продукта бромирования пренилсульфида **2.6**. В масс-спектре 2-(2,3-дибром-3-метилбутенилсульфанил)-1,3-тиазол-4-она (**2.7c**) наблюдаются пики крайне низкой интенсивности с  $m/z$ : 359, 361, 363, с соотношением 1:2:1,

соответствующие молекулярному иону (рисунок 13) [13]. Пики с  $m/z$ : 227, 229, 233 соответствуют дибромбутенильному радикалу, образуемому в результате разрыва связи C-S. Максимальной интенсивностью обладает пик  $m/z$  46, вероятно отвечающий катиону  $[\text{CH}_2\text{-S}]^+$ .



а



б

Рисунок 13 – а – масс-спектр 2-(2,3-дибром-3-метилбутенилсульфанил)-1,3-тиазол-4-она (**2.7с**), б – увеличенный фрагмент масс-спектра соединения **2.7с**

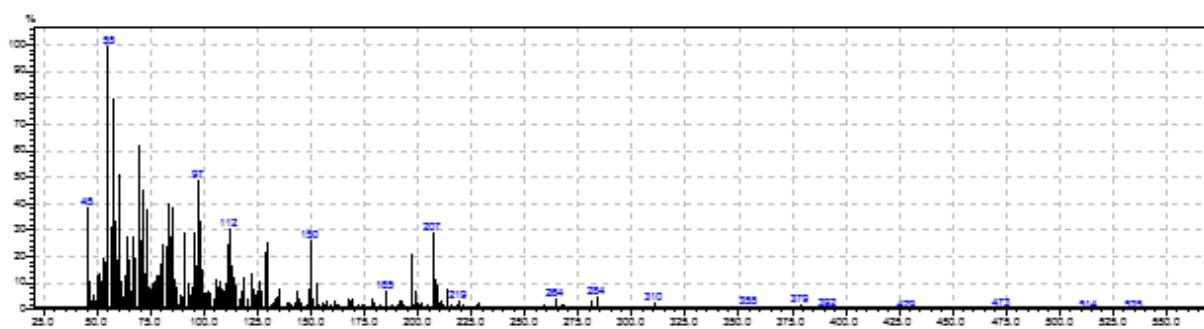


Рисунок 14 – Масс-спектр продукта реакции гетероциклизации (Схема 2.6)

## 2.5.2 Взаимодействие аллилсульфанилпроизводных тиазола с иодом



В литературе мало каких-либо данных о взаимодействии аллилсульфанил производных тиазола с иодом.

2-Аллилсульфанил-1,3-тиазолин-4-он **2.2** реагирует с иодом в хлороформе [14]. При обработке смеси избытком NaI в ацетоне было выделено твердое вещество. Однако, спектр ЯМР  $^1\text{H}$  данной смеси не поддается расшифровке, что свидетельствует в пользу не селективности взаимодействия аллильных производных роданина с иодом [15, 16].

В случае остальных исследованных нами производных, нам не удалось выделить продуктов гетероциклизации. После испарения растворителя из раствора с NaI в ацетоне оставшееся вещество обрабатывали избытком водного раствора тиосульфата натрия и экстрагировали в дихлорметане. После испарения растворителя выделяли исходный аллилсульфид (схема 2.8).

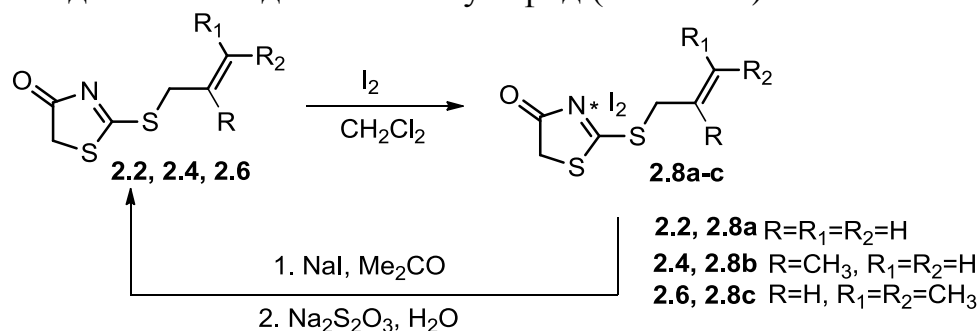


Схема 2.8

В случае соединения **2.6** масс-спектрометрическим методом (рисунок 15) удалось зафиксировать исходное соединение в экстракте. В масс-спектре наблюдаются пик молекулярного иона с  $m/z$  203, пик иона  $m/z$  133 соответствующий отрыву пренильного радикала  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8]^+$  и максимальным является пик с  $m/z$  69, соответствующий катиону пренилия  $[\text{C}_5\text{H}_9]^+$  (рисунок 16).

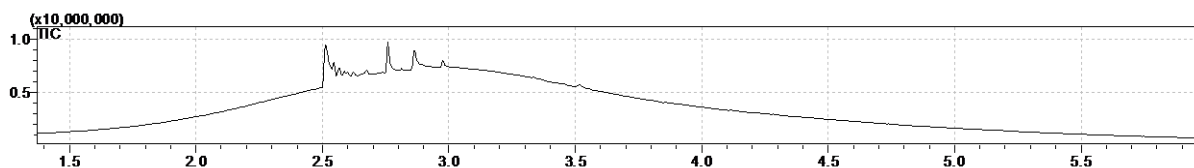


Рисунок 15 – Кривая ионного тока продукта взаимодействия 2-(3-метилбут-2-енилсульфанил)-1,3-тиазолин-4-она **2.6** с иодом

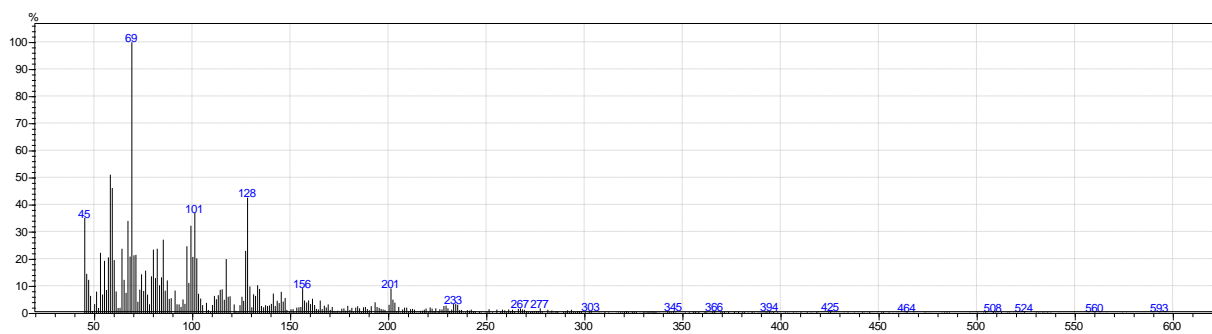


Рисунок 16 – Масс-спектр продукта взаимодействия 2-(3-метилбут-2-енилсульфанил)-1,3-тиазолин-4-она **2.6** с иодом

### 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  растворов алкенил- и пропаргилсульфидов и продуктов циклизации сняты в  $\text{DMCO-}d_6$  и в  $\text{CDCl}_3$ , на спектрометрах Bruker DRX-400 (400 МГц) и Bruker Avance-500 (500 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры (ЭУ, 70 эВ) сняты на хромато-масс-спектрометре фирмы SHIMADZU GCMS QP-2010 Ultra.

#### 3.1 Синтез роданина

В 89 мл воды растворяют 9,4 г ( моль) монохлоруксусной кислоты и нейтрализуют твердым карбонатом натрия. К полученному раствору соли монохлоруксусной кислоты прибавляют 22,8 г роданистого аммония, нагревают до 70 °С. Затем прибавляют 90 мл раствора соляной кислоты 1:1 и нагревают при перемешивании до прекращения вспенивания в течение 10 минут. Раствор охлаждают и отфильтровывают. Выпадают светло-желтые кристаллы 15.2 г (57.5%) с температурой плавления 167–170 °С

#### 3.2 Алкилирование роданина аллил бромидом

В метаноле растворяют 3 г КОН, прибавляют навеску роданина массой 0,19 г (0,0015 моль) и 5 мл (0,1 моль) аллил бромида при перемешивании. Перемешивают при комнатной температуре 12 ч. Отфильтровывают, испаряют растворитель. Остаток обрабатывают 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . После испарения  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  смесь 2-аллилсульфанил-1,3-тиазолин-4-она в качестве основного продукта и 2-аллилсульфанил-4-аллилокси-1,3-тиазола в качестве побочного выделяют в виде желтого масла массой 0,168 г.

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  соединений: 5.99–5.79 (1H, м, =CH-); 5.42–5.34 (1H, м, =CH<sub>2</sub>); 5.27–5.13 (1H, м, =CH<sub>2</sub>); 4.02–3.98 (4H, м, SCH<sub>2</sub>)

#### 3.3 Взаимодействие роданина с металлилхлоридом

К 1,7 г суспензии роданина в метаноле, при перемешивании прибавляют 10 мл металлилхлорида, перемешивают 2 часа. Смесь охлаждают во льду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают хлористым метиленом. Объединенный фильтрат полностью выпаривают в вакууме. После перекристаллизации остатка из спирта получают светло-желтые кристаллы, с температурой плавления 178-182 °С.

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  соединений: 5.10–5.08 (1H, М, =CH<sub>2</sub>); 5.00–4.97 (1H, м, =CH<sub>2</sub>); 4.03 (2H, д,  $J = 0,7$ , SCH<sub>3</sub>); 4.00 (2H, с, SCH<sub>2</sub> аллил); 1.85 (3H, с, CH<sub>3</sub>)

### 3.4 Гетероциклизация под действием брома

В 2 мл  $\text{CHCl}_3$  растворяли бром и добавляли к 2-аллилсульфанил-1,3-тиазол-4-ону растворенному в 2 мл  $\text{CHCl}_3$ . Реакцию проводили при охлаждении льдом и перемешивании. Смесь выдерживали в течение 24 часов при комнатной температуре. Отгоняли растворитель, растворяли остаток в 10 мл ацетона. После испарения ацетона оставалось коричневое масло массой 4,2 г (27%).

### 3.5 Гетероциклизация под действием иода

Иод растворяли в 5 мл  $\text{CHCl}_3$  и добавляли соединение **6.6** растворенное в 10 мл  $\text{CHCl}_3$ . Реакцию проводили при охлаждении льдом и перемешивании. Смесь выдерживали в течение 24 часов при комнатной температуре. Отгоняли растворитель, обрабатывали 10 мл ацетона. Выпавший осадок светло-желтого цвета отфильтровывали и перекристаллизовывали. Получили твердый осадок. Масса конечного продукта составила 1,3 г (23%).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования можно сделать следующие выводы:

- 1) алкилирование роданина аллил галогенидами в основной среде протекает по атому серы с образованием соответствующих аллилсульфанилпроизводных;
- 2) впервые получен 2-металлисульфанил-1,3-тиазолин-4-он;
- 3) 2-аллилсульфанил-1,3-тиазол-4-оны не склонны вступать в реакции гетероциклизации под действием галогенов. Взаимодействие данных соединений с бромом приводит к образованию продуктов присоединения брома по двойной связи аллильного заместителя, а с иодом – к образованию неустойчивых комплексов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. А.с. 119529 СССР, МКИ Н 02 Н 5/12. Способ получения роданина / С.Н. Баранов, А.П. Гришук. – № 602523/31; заявл. 23.06.58; опубл. 25.05.59, Бюл. № 9.
2. А.с. 287949 СССР, МПК С 07 D 91/16. Способ получения 2-алкилпроизводных роданина / А.И. Гинак, К.А. Вьюнов, Е.Г. Сочилин. – № 1291280/23-04; заявл. 23.12.68; опубл. 03.12.70, Бюл. № 36.
3. Сайкс, П. Механизмы реакции в органической химии. Издание 4 / П. Сайкс, Под ред. В.Ф. Травеня. – Москва «Химия», 1991, Пер. изд. – Великобритания, 1986. – 448 с.
4. Терней, А. Современная органическая химия: Пер. с англ.: В 2-х т. Т. 1 / А. Терней. – Москва: Мир, 1981. – 678 с.
5. Тарасова, Н.М. Синтез и строение новых конденсированных гетероциклических систем на основе тиадиазол- и тиазол-2-тионов: дис. канд. хим. наук / Н.М. Тарасова. – Челябинск, 2017. – 154 с.
6. Kesharwani, T. Halogen-Mediated Electrophilic Cyclization Reactions / T. Kesharwani // Organic Chem. Curr. Res. – 2013. – V. 2. – I. 2. – P. 1–2. 117.
7. Carey, F.A. Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis. 5th Edition / F.A. Carey, R.J. Sundberg – Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2007. – 1270 p
8. Iodination increases the activity of verapamil derivatives in reversing PGP multidrug resistance / R. Barattin, B. Gerby, K. Bourges, et al. // Anticancer Res. – 2010. – V. 30. – I.7. – P. 2553–2559.
9. Kocevar, M. Heterocycles. CI. Synthesis and isomerization of some allylthio nitrogen heterocycles / M. Kocevar, B. Stanovnik, M. Tisler // Croat. chem. acta. – 1973. – V. 45. – P. 457.
10. Katritzky, A.R. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. V.3: Five-membered Rings with Two Heteroatoms and Fused Carbocyclic Derivatives / A.R. Katritzky, Ch.W. Rees, E.F.V. Scriven. – Elsevier Ltd., 1996. – 932 p.
11. Katritzky, A.R. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. Chapter: 5.10, 1,3,4-Thiadiazoles / A.R. Katritzky, Ch.A. Ramsden, E.F.V. Scriven, R.J.K. Taylor. – Elsevier Ltd., 2008. – 605 p.
12. Полвонов, Х. О направлении алкилирования 5-замещенных 1,3,4-тиадиазолин-2-тионов / Х. Полвонов, К. Сабиров, Х.М. Шахидоятов // Хим. гетероцикл. соед. – 2003. – № 2. – С. 258–262.
13. Боголюбская, Л.Т. Способ получения 2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*]тиазолиевых солей / Л.Т. Боголюбская, В.А. Боголюбский, В.Ю. Буряк // Описание изобретения к авторскому свидетельству. – № 176907. – 01.12.1965 г.
14. Bogolyubskii, V.A. Reaction of 2-mercaptothiazoline with  $\alpha$ -Halogenocarbonyl compounds / V.A. Bogolyubskii, L.T. Bogolyubskaya // Chem. Heterocycl. Compd. – 1967. – V.3. – I. 5. – P. 519–520.
15. Bradsher, C.K. The thiazolo[2,3-*b*]thiazoliumcation – a new aromatic system / C.K. Bradsher, D.F. Lohr, Jr., W.J. Jones, Jr. // Tetrahedron Lett. – 1965. – № 22. – P. 1725–1725.

16. Вульфсон, Н.С. Масс-спектрометрия органических соединений / Н.С. Вульфсон, В.Г. Зайкина, А.И. Микой. – М.: Химия, 1986. – 311 с.
- 17 An integrated experimental and theoretical investigation of the structural and spectroscopic properties of two nickel(II) isothiosemicarbazone complexes / R., Takjooa, P. Ramasamib, A. Hashemzadeha et all. // J. of Coordination Chem. –2014. – V.43, № 11. – P. 673–978.
- 18 DFT and X-ray study of a cis-MoO<sub>2</sub> complex with a new isothiosemicarbazone ligand / R. Takjooa, T.J. Mague, A. Akbari et all. // J. of Coordination Chem. – 2013. – V. 16, № 19. – P. 110–172.
- 19 Electrochemical synthesis of 1,3,4-thiadiazol-2-ylthio-substituted catechols in aqueous medium / Z. Cheng-Chu, L. Fu-Jian, P. Da-Wei et all. // Tetrahedron. – 2009. – V. 65. – P. 4505–4512.
- 20 SMART and SAINT-Plus. Versions 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. Bruker AXS Inc., Madison, 1998.
- 21 SHELXTL/PC. Versions 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures From Diffraction Data. Bruker AXS Inc., Madison, 1998.

## ABSTRACT

Edrevskiy K.V. Investigation of the conversion of alkenyl-sulfanyl derivatives of rhodanine into halogens – Chelyabinsk: SUSU, ET-431, 2018. – 36 p., 26 outline, 16 fig., 16 references,.

The object of the study is 2-mercaptothiazolin-4(5*H*)-one (rhodanine).

Targeted work is to study the reactions of alkylation of a rod of different alkenyl halides, as well as the subsequent study of the interaction of images of fusion products and bromine.

To achieve the goal of the study, the following tasks were accomplished:

- conducted a literature review on the research topic;
- synthesized 2-mercaptothiazolin-4(5*H*)-one;
- interaction of rhodanine with allyl bromide, metallic chloride, prenyl bromide, p-bromophenacyl bromide;
- the interaction of the products of alkylation of rodan with iodine and bromine has been studied;
- the structure of synthesized compounds of <sup>1</sup>H NMR and chromatography-mass spectrometry was studied;

Scope – the investigated objects are potential biologically active compounds.