

Київський національний університет імені Тараса Шевченка



Хімічний факультет

Кафедра хімії високомолекулярних сполук

Кваліфікаційна робота

Мечика Павла Олексійовича

**Синтез нових метакрилових мономерів  
на основі похідних тіодіазолу**

на здобуття освітнього ступеня «Бакалавр»  
спеціальність 102 «Хімія»  
спеціалізація «Хімія високомолекулярних сполук»  
галузь знань 10 «Природничі науки»

Науковий керівник:

д.х.н., проф. Колендо О. Ю.

к.х.н., доц. Юхименко Н. М.

Допустити до захисту:

завідувач кафедри, д.х.н., професор

Савченко І. О.

“ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2021 р.

**Київ – 2021**

## АНОТАЦІЯ

Мечик П. О. Синтез нових метакрилових мономерів та полімерів на основі похідних піразолу – Бакалаврська робота на здобуття освітнього ступеня бакалавра за спеціальністю 102 «Хімія» (спеціалізація «Хімія високомолекулярних сполук») – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м.Київ, 2021.

Дипломну роботу викладено на 25 сторінках, вона містить 16 ілюстрацій, 13 схем та 25 літературних посилань.

Робота присвячена синтезу нових метакрилових мономерів на основі похідних тіодіазолу.

В роботі синтезовано 1 тіадіазольний метакриловий мономер.

Будову всіх продуктів доведено спектральними методами.

## Зміст

1. Вступ.....	4
2. Літературний огляд.....	5
2.1 Піразол вмісні метакрилати.....	5
2.2 Похідні піразолу як азометани та їх синтез.....	6
2.3 Метакрилати в якості фотостабілізаторів.....	6
2.4 Термічна стабільність полімерів із стиролом, що мають піразольний цикл.....	7
2.5 <i>Полі</i> -піразолохіназолін.....	8
2.6 Фармакологічна складова похідних піразолу.....	8
3. Обговорення експериментальної частини.....	10
3.1 Синтез метакрилових мономерів.....	10
4. Експериментальна частина.....	11
4.1 Синтез 5-бромо-1,3,4-тіодіазол-2-метакриламід у.....	11
4.2 Методика синтезу 6-хлоро-4-метоксіпіридазин-3-метакриламід у.....	13
5. Висновки.....	16
6. Список використаної літератури.....	27
7. Додатки.....	20

## 1. ВСТУП

Полімерні матеріали застосовуються в різних галузях, такі як: медицина, сільське господарство, промисловість, побут та культура. Зараз важливим є розробка нових полімерних матеріалів в медицині та біології. А основним є створення полімерів з біологічною активністю, що покращить ефективність и розширення медицини.

Похідні піразолу вважаються біоактивними молекулами у фармацевтичній промисловості, що дає їм змогу мати антимікробну, протипухлинну, протизапальну, антидепресантну, проти судомну, антигіпертензивну, та знеболюючу дію. Крім того, піразольне кільце, є дуже жорстким донором, завдяки подвійно ненасиченим зв'язкам та двом атомам азоту. Універсальність та різноманітність піразольних похідних дає можливість синтезувати нові органічні сполуки та відіграє дуже важливу роль у координаційній, пестицидній та фармацевтичній хімії [1-3].

Основи Шиффа, або азометини привернули багато уваги, бо вони можуть використовуватись як носії каталізатора, пігменти та барвники, термостійкі матеріали та інгібітори корозії [4,5].

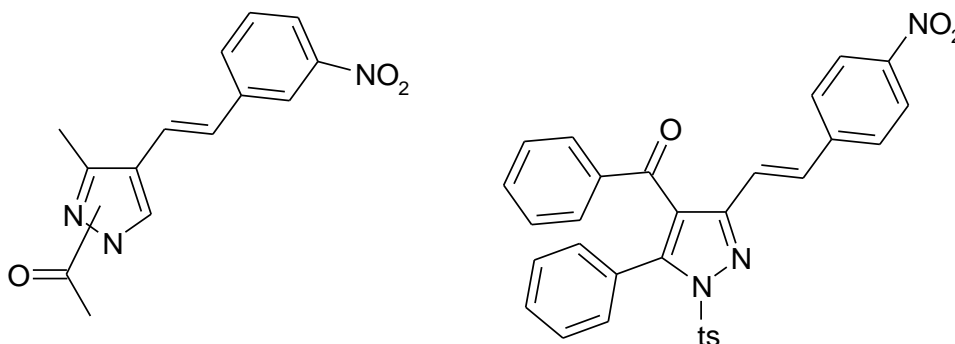
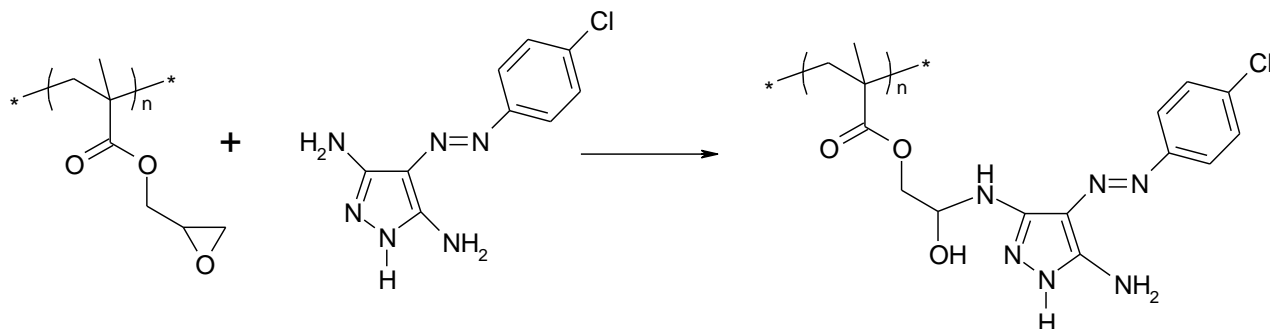
Хоч зараз біологічно активні матеріали дуже важлива складова медицини, та полімерів, що містять у собі похідні піразолів дуже мало, тому синтез і дослідження їх є дуже завданням цієї роботи.

## 2. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

### 2.1 Піразол вмісні метакрилати

Полімери на основі піразолу є дуже цікавими, адже вони проявляють антибактеріальні властивості та мають гарні показники термічної стабільності[6].

Полімери синтезують за такою схемою реакції:



Виявлено, що введення добавок в ПЕВТ в кількості 0,05-0,10 мас. % збільшує фізико-механічні показники зразків, такі як відносне подовження в 2,3-3,0 рази і міцність при розриві в 1,2-1,5 рази, порівняно з нестабілізованими зразками. У промисловості використовують Тіоалкофен МБП, та синтезовані речовини мають більшу ефективність.[7]

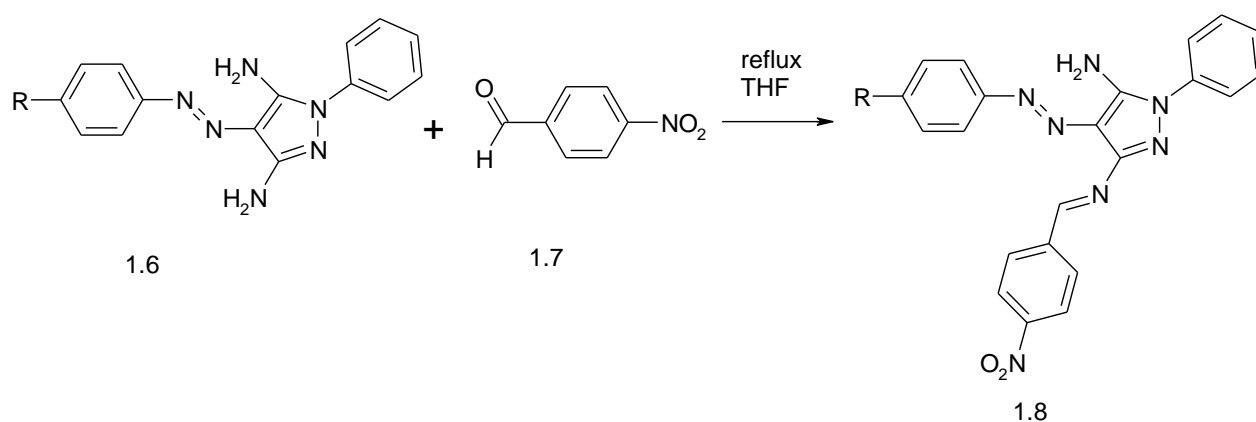
Добавки 1 і 2 забезпечують придушення процесів термоокиснювальної деструкції, чим зберігають міцність і еластичність стабілізованих зразків ПЕВ. Також завдяки присутнім в цих добавках сполучених систем кратних зв'язків можливе поглинання теплової енергії, тобто дезактивуються центри макромолекул.[7]

## 2.2 Похідні піразолу як азометани та їх синтез

Отриманий з рослини "piperaceae" з тропічної Азії 3-н-нонілпіразол, та лево-б-(1-піразоїл) аланін, що добувають з насіння кавуна (*Citrullus Vulgaris*), мають структурне ядро, ось чому цей п'ятичленний гетероароматичний цикл є дуже цікавим.[8]

Піразол має слабкі кислотні (відщеплення протона з положення 1) і слабкі основні (приєднання протона в положення 2) властивостями. У молекулі найбільша електронна щільність зосереджена в положенні 4 (за цим положенням зазвичай протікають реакції електрофільного заміщення - сульфування, галогенування, ацилювання), найменша - в положеннях 3 і 5 (рівноцінні внаслідок прототропної таутомерії).

Реакція конденсації між заміщеними амінопіразолами і 4-нітробензальдегідом дає азометани.[8]



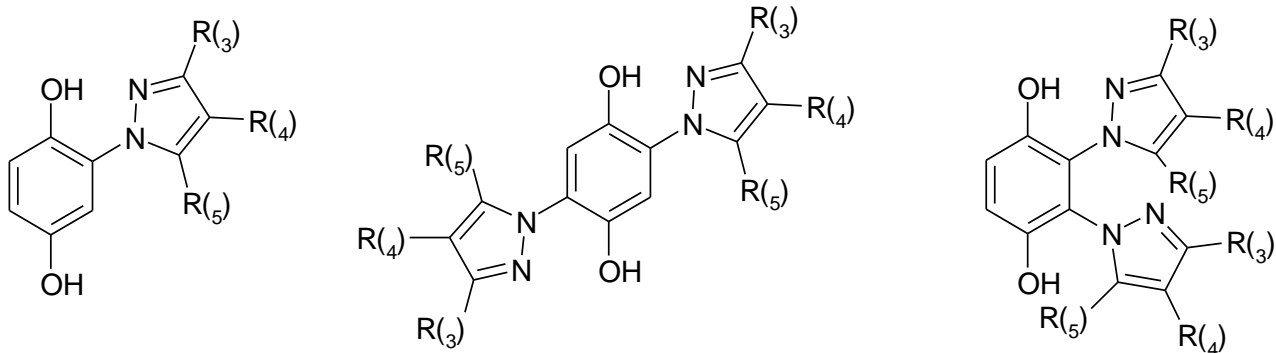
Якщо радикал водень, метокси, нітро, метил або хлор.

Синтез проводили з еквімолярними співвідношеннями в сухому тетрагідрофурані. Перемішували добу. Упарювали на ротері. Перекристалізували з спирту.[8]

## 2.3 Метакрилати в якості фотостабілізаторів

Фотостабілізаторами для полістиролу слугують мономери на основі 2,5-bis-(pyrazol-1-yl)-1,4-dihydroxybenzene [9]

Ці діоли слугують вихідними сполуками:



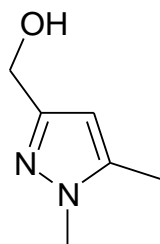
R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
H	H	H
Me	H	Me
H	NO <sub>2</sub>	H
Me	NO <sub>2</sub>	Me
H	Cl	H
Me	Cl	Me
H	Br	H
Me	Br	Me

В основі синтезу мономерів лежить реакція ацилювання Шотенна-Баумана.

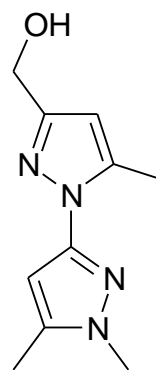
При різних замісниках використовуються різні умови проведення реакцій, а в деяких додають кислоти Льюїса [9]

## 2.4 Термічна стабільність полімерів із стиролом, що мають піразольний цикл

Метакрилати з піразольним або біпіразольним кільцем в бічному ланцюзі можна синтезувати із спиртів з ангідридами кислот в ТГФ[10]



1.11



1.12

## **2.5 Полі- піразолохіназолін**

Полі - піразолохіназолін утворюється реакцією ароматичних діамінів, з піразольними кільцями в ортоположенні до аміногрупи, з галогенангідрідами ароматичних карбонових кислот. Реакція протікає за низьких температур в середовищі амідних розчинників, після чого йде твердофазна поліциклодегідратації полімерних продуктів при 350-370°C

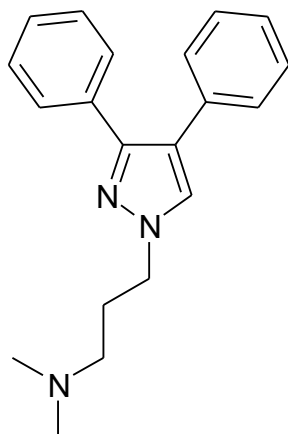
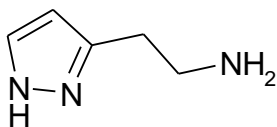
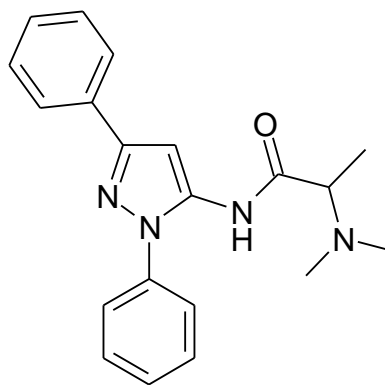
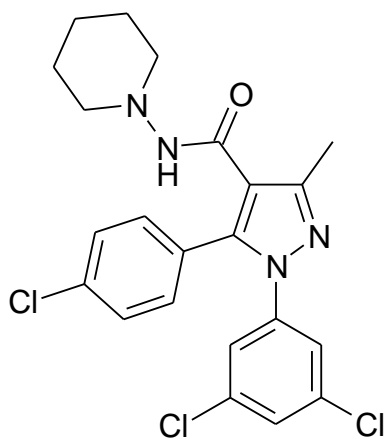
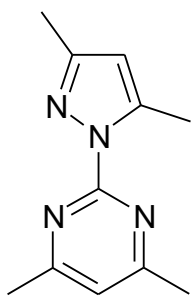
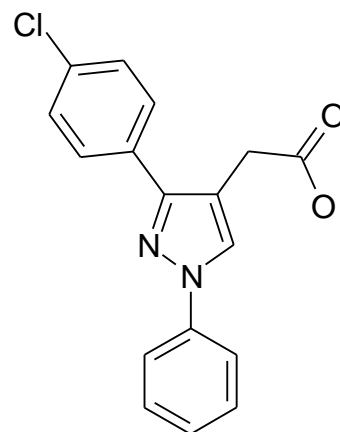
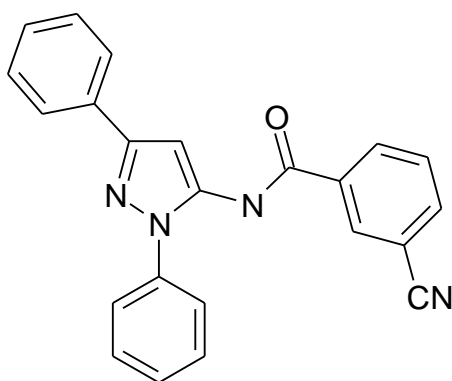
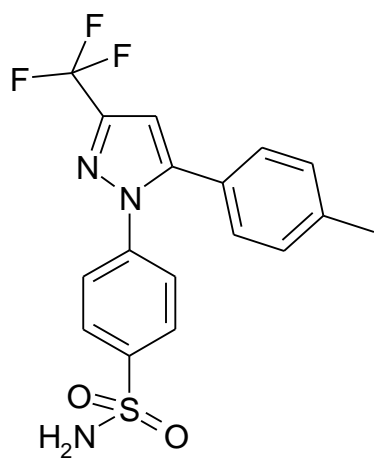
Мінуси цього способу є те, що діаміни повинні мати низьку нуклеофільність за рахунок піразольних замісників в ортоположенні, що, в свою чергу, знижує можливість отримання полімеру з високою молекулярною масою. Крім цього висока температура на стадії твердофазної поліциклодегідратації викликає побічні реакції, такі як зшивка та деструкція, що дає поліпіразолохіназолін, який розчинний лише в сильних розчинниках [11].

## **2.6 Фармакологічна складова похідних піразолу**

Піразоли – одна з найбільш вивчених груп серед азолів, адже ці п'ятичленні гетероцикли складають клас дуже корисних сполук в органічному синтезі.

Ядро піразолу міститься в багатьох структурах, що дає можливість використовувати його в різних областях, таких як медицина, сільське господарство та технології. Більшість з них є інгібіторами глікозації білків, мають антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну, антидепресантну, протиракову, антиоксидантну, протитуберкульозну і противірусну дію. [12,13]

Піразольний цикл можна побачити у ряді вже відомих нам медичинських препаратів, що мають різну терапевтичну дію. [14,15,16,17,18,19,20,21]



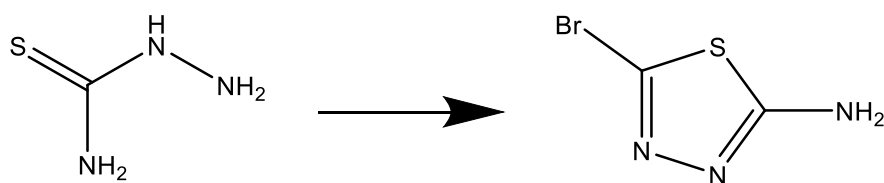
### 3. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ

Сьогодні розробка нових полімерних матеріалів грає важливу роль в медицині і біотехнологіях, а створення полімерів з біологічною активністю, одна з головних задач цього напрямку.

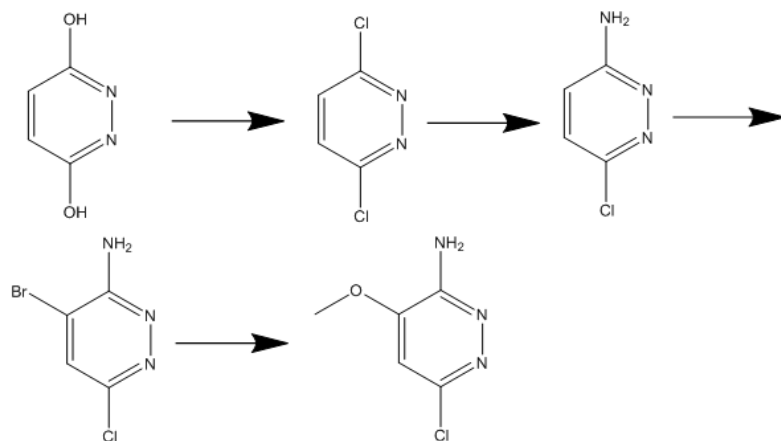
Синтез метакрилової мономери проходить за реакцією метакрилового хлорангідриду зі спиртом або аміном.

#### 3.1 Синтез метакрилових мономерів.

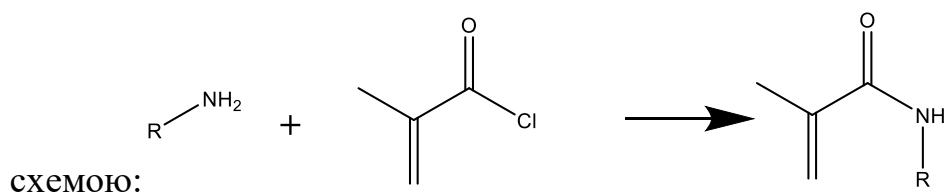
Перше завдання синтетичної частини – отримання аміну на основі піразолу, у цій роботі ми синтезували 5-bromo-1,3,4-thiadiazol-2-amine (5-бромо-1,3,4-тіодіазол-2-амін). Його було синтезовано за схемою:



Другим аміном був 6-chloro-4-methoxyuridazin-3-amine (хлоро-4-метоксіпіридазин-3-амін):



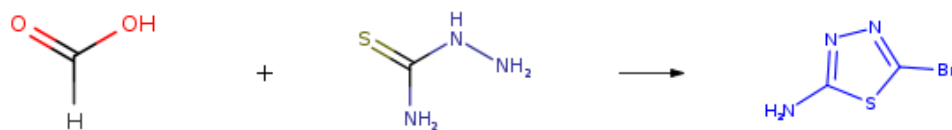
Після чого аміни будуть запуснені в стадію метакрилювання, за загальною



## 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 4.1 Синтез 5-бromo-1,3,4-тіодіазол-2-метакриламіду.

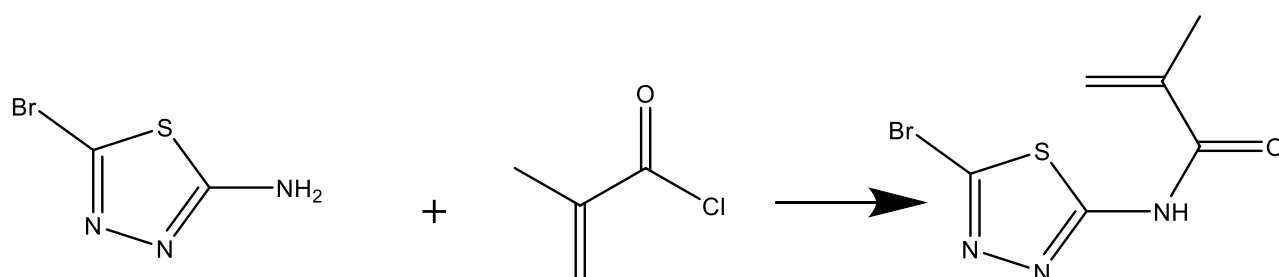
#### Стадія 1



5-бром-1,3,4-тіадіазол-2-амін (1 моль) гідразинкарботіоамід суспензували в 50 мл 85% -ної водної мурашиної кислоти і обережно додавали 80 мл сірчаної кислоти. Реакційну суміш перемішували 3 години на киплячій водяній бані і потім охолоджували. Додавали 800 мл води і реакційну суміш підлужнювали водним розчином аміаку до рН 3,5. Потім реакційну суміш нагрівали до 55°C і по краплях додавали 68,5 мл Br<sub>2</sub>, підтримуючи температуру 55°C. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом ночі, після чого її охолоджували і підлужнювали водним розчином аміаку до рН 8. Осад відфільтровували, промивали водою і сушили. (вихід 153,02 г (85%)).

В додатку 1 спектр синтезованого 5-бromo-1,3,4-тіодіазол-2-метакриламіду.

#### Стадія 2



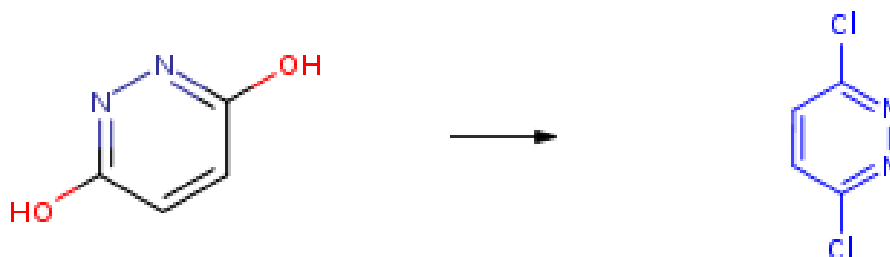
#### 5-бromo-1,3,4-тіодіазол-2-метакриламід

5,85 г 5-бromo-1,3,4-тіодіазол-2-аміну розчиняли в 70 мл дихлорметану. Після чого додавали 4,5 мл триетиламіну і 26 мг (каталітично) гідрокінону. Реакційну суміш охолоджували до -50°C і додавали весь об'єм (2,8 мл) хлорангідриду метакрилової кислоти. Інтенсивно перемішували, до підвищення температури до 20°C, суміш відфільтровували, промивали

дихлорметаном і випарювали. Перекристалізацію проводили з гексану. Отримали 6,2 г продукту (85%). В додатку 2 спектр синтезованого 5-бромо-1,3,4-тіодіазол-2-метакриламід.

## 4.2 Методика синтезу 6-хлоро-4-метоксіпіридазин-3-метакриламіду.

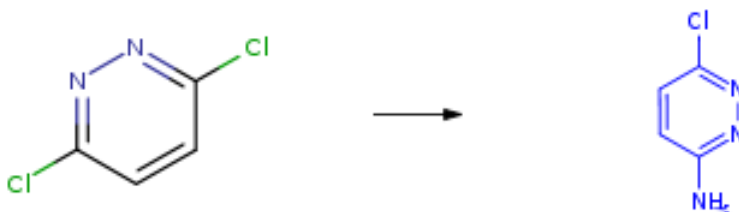
### Стадія 1



В 5-літрову колбу наливали 180 г етанолу і перемішували, додали 90 г 3,6-дігидрооксіпіридазіна і 9 г соляної кислоти; нагріваємо реакційну суміш до 40°C. Потім додавали частинами 222,1 г NCS (N-хлорсукцимін) в реакційну суміш, при цьому температура повинна бути в межах 40-60°C. Після додавання витримували при цій температурі 2 години і охолоджували до 5-10°C. Потім залишили на ніч в холодильнику для кристалізації осаду. Наступного дня осад відфільтровували на промивали гексаном і сушили при пониженому тиску. Отримали 110,4 г продукту (92,6%).

В додатку 3 спектр 6-хлоро-4-метоксіпіридазин-3-метакриламіду.

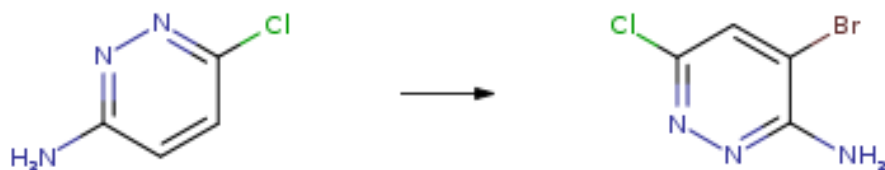
### Стадія 2



Суспензію 3,6-діхлорпіридазіна (23,8 г, 155 ммоль) в 25% водному розчині аміаку (50 мл) нагрівали при 100 ° С протягом 12 годин в реакторі під тиском, облицьованому ПТФЕ. Після охолодження до кімнатної температури отримані кристалічні тверді речовини збирали фільтруванням, промивали водою і сушили з отриманням 6-хлорпіридазин-3 -аміну (вихід 20,0 г, 96%).

У додатку 4 спектр 3,6-діхлорпіридазіна.

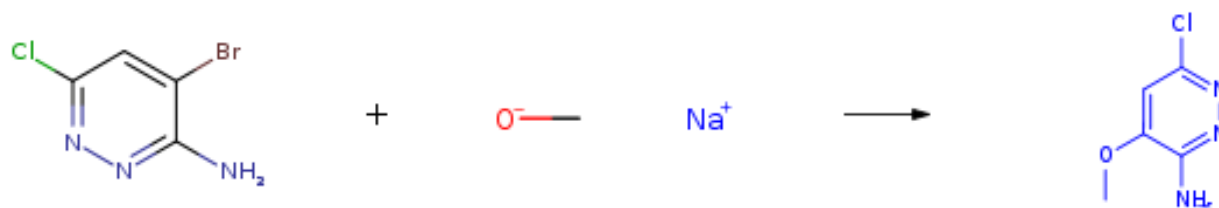
### Стадія 3



6-Хлорпіридазін-3-амін 50 г і  $\text{NaHCO}_3$  65 г замішували в колбі і заливали метанол (500 мл). До суміші по краплях додавали  $\text{Br}_2$  30 мл при  $0^\circ \text{C}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Половину розчинника видаляли при зниженому тиску. Те що залишилось вилили в крижану воду. Утворену тверду речовину фільтрували і сушили з отриманням 4-бром-6-хлорпіридазін-3-аміну (вихід 80 г, 99%).

У додатку 5 спектр 6-Хлорпіридазін-3-амін.

### Стадія 4

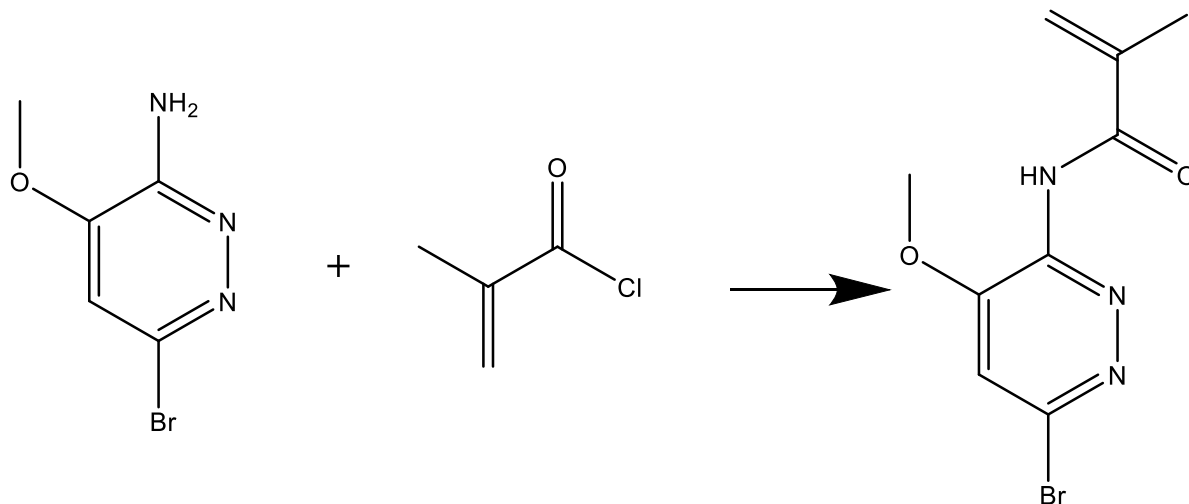


Синтез 6-хлор-4-метоксіпіридазін-3-аміну.

До розчину 4-бром-6-хлорпіридазін-3-аміну 1,0 г в метанолі (5 мл) додавали метоксид натрію 38,38 мл, 0,5 М в метанолі при  $0^\circ \text{C}$ . Розчин перемішували протягом 12 годин, потім виливали у воду (50 мл), екстрагували з суміші  $3 \times \text{EtOAc}$ . Органічні шари об'єднували, промивали водою. Вихід 0,667 г, 87%.

У додатку 6 спектр 6-хлор-4-метоксіпіридазін-3-аміну.

### Стадія 5



Синтез 6-хлоро-4-метоксіпіридазин-3-метакриламіду.

10,7 г 6-хлор-4-метоксіпіридазин-3-аміну розчиняли в 110 мл дихлорметану. Після чого додавали 9,3 мл триетиламіну і 50 мг( каталітично) гідрокінону. Реакційну суміш охолоджували до  $-50^{\circ}\text{C}$  і прикапуючи 9,3 мл хлорангідрид метакрилової кислоти. Потім, коли температура піднялась до кімнатної, суміш відфільтровували і випарювали. Отримати продукт не вдалося.

## 5. ВИСНОВКИ

1. Проведено літературний пошук методів синтезу заміщених похідних піразолу
2. Синтезовано два нові метакрилові мономер на основі похідних піразолу та спектральними методами доведено їх будову.

## 6. СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

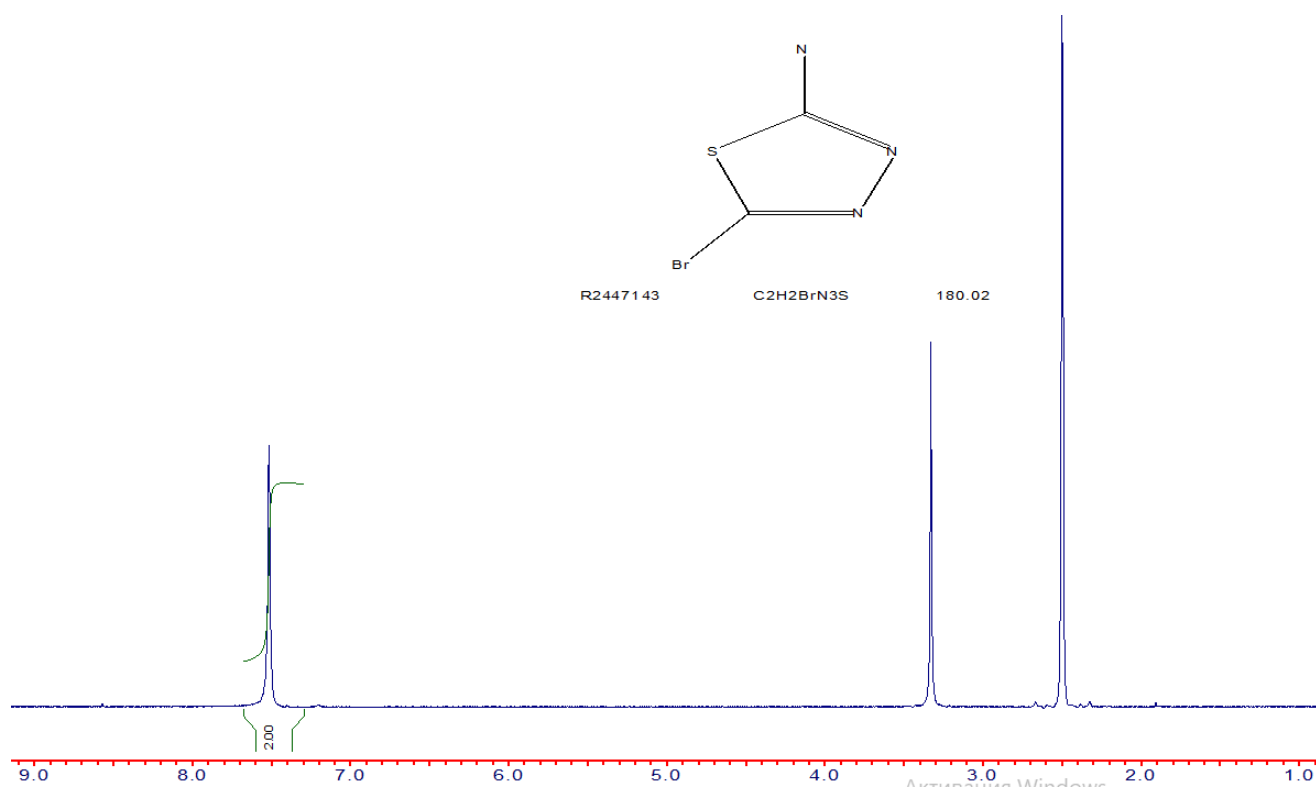
- 1.H.E.Salama, G.R.Saad, M.W.Sabaa, Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases based on chitosan and arylpyrazole moiety, *Int.J.Biol.Macromol.* 79 (Aug.2015) 996-1003
2. S.Malladi, A.M.Isloor, S.Isloor, D.S.Akhila.Sintesis, characterization and antibacterial activity of some new pirazole based Schiff bases, *Arabian Journal of Chemistry* 6(3) (Jul.2013) 335-340.
- 3.X.-H. Lv, et al., Discovery of novel double pyrazole Schiff base derivatives as anti-tobacco mosaic virus (TMV) agents, *Chin. Chem. Lett.* 28 (2)(Feb. 2017) 377e382.
- 4.M. Rocha, et al., Supramolecular self-assembly of a new multi-conformational Schiff base through hydrogen bonds: crystal structure, spectroscopic and theoretical investigation, *J. Mol. Struct.* 1133(Apr. 2017) 24e36.
- 5.F. Purtaş, K. Sayin, G. Ceyhan, M. Kose, M. Kurtoglu, New fluorescent azo-Schiff BaseCu (II) and Zn (II) metal chelates; spectral, structural, electrochemical, photoluminescence and computational studies, *J. Mol. Struct.* 1137 (Jun. 2017) 461e475.
- 6.Development of Novel Amphiphilic Pyrazole-g-PolyGlycidyl methacrylate-Based Polymers with Potential Antimicrobial Activity, MOHAMED SAMIR MOHY ELDIN, AHMED MOHAMED AZZAZY, 2016
- 7.Баулин И.С., Яценко В.В., Михаленок С.Г..Производные пиразола как стабилизаторы термоокислительной деструкции полиэтилена *Химия, технология органических веществ и биотехнология.* (2012) Труді БГТУ №4
- 8.Ozknal, S., Gur, M., Sener, N., Alk?n, S., & Cavus, M. S. Synthesis of new azoschiff bases of pyrazole derivatives and their spectroscopic and theoretical investigations. *J.Mol. Struct.*(2018).

9. Photostabilization of Polystyrene Film by Dihydroxyphenyl-Pirazoles R. SASTRE,\* F. CATALINA, and J. L. MATEO., **1990**
10. Synthesis and characterization of styrenic polymers with pendant pyrazole groups. II Bruno Ameduri Bernard Boutevin Fouad Malek, **1994**
11. М. К. Кереселидзе, А. Д. С. Тугуши, Г. Г. Андроникашвили, Способ получения полипиразолхинолина, **1977**.
12. Fustero S., Sanchez-Rosello M., Barrio P., Simon-Fuentes A. From 2000 to Mid-2010: A fruitful decade for the synthesis of pyrazoles. *Chem. Rev.* **2011**;111:6984–7034.
13. Ansari A., Ali A., Asif M. biologically active pyrazole derivatives. *New J. Chem.* **2017**;41:16–41.
14. Steinbach G., Lynch P.M., Robin K.S.P., Wallace M.H., Hawk E., Gordon G.B., Wakabayashi N., Saunders B., Shen Y., Fujimura T., Su L.-K., Levin A.B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N. Engl. J. Med.* **2000**;342:1946–1952.
15. Uslaner J.M., Parmentier-Batteur S., Flick R.B., Surles N.O., Lam J.S., McNaughton C.H. Dose-dependent effect of CDPPB, the mGluR5 positive allosteric modulator, on recognition memory is associated with GluR1 and CREB phosphorylation in the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuropharmacology.* **2009**;57:531–538.
16. Friedrich G., Rose T., Rissler K. Determination of lonazolac and its hydroxy and O-sulfated metabolites by on-line sample preparation liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. B.* **2002**;766:295–305.
17. Hampp C., Hartzema A.G., Kauf T.L. Cost-utility analysis of rimonabant in the treatment of obesity. *Value Health.* **2008**;11:389–399.
18. Spitz I., Novis B., Ebert R., Trestian S., LeRoith D., Creutzfeld W. Betazole-induced GIP secretion is not mediated by gastric HCl. *Metabolism.* **1982**;31:380–382.
19. Luttinger D., Hlasta D.J. Antidepressant Agents. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1987**;22:21–30.

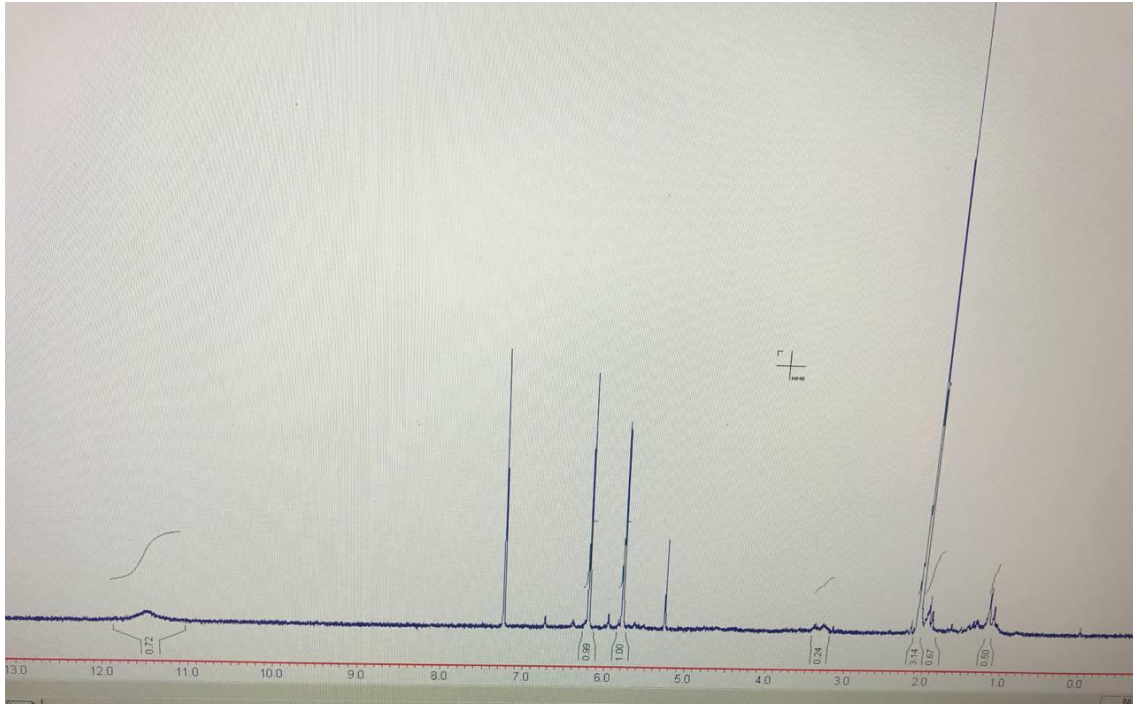
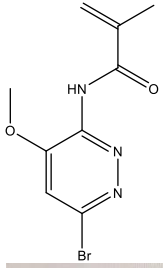
20. Tsutomu K., Toshitaka N. Effects of 1,3-diphenyl-5-(2-dimethylaminopropionamide)-pyrazole [difenamizole] on a conditioned avoidance response. *Neuropharmacology*. **1978**;17:249–256.
21. Garcia-Lozano J., Server-Carrio J., Escriva E., Folgado J.-V., Molla C., Lezama L. X-ray crystal structure and electronic properties of chlorobis (mepirizole) copper (II) tetrafluoroborate (mepirizole = 4-methoxy-2-(5-methoxy-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-6-methylpyrimidine) *Polyhedron*. **1997**;16:939–944.
22. Вигодський Я.С., Тепло- і термостійкі полімери, пров. знім., М., **1984**.
23. Коршак В.В., Термостійкі полімери, М., **1969**
24. Ю.А. Михайлин Термоустойчивые полимеры и полимерные материалы, **2006**.
25. Gol'dberg V.M., Vidovskaya L.A., Zaikov G.E. Kinetic model of the mechanism of high- temperature inhibited oxidation of polymers *Polym. Degrad. Stab.* – **1988**. - №20. - P93-121.

## 7. ДОДАТКИ

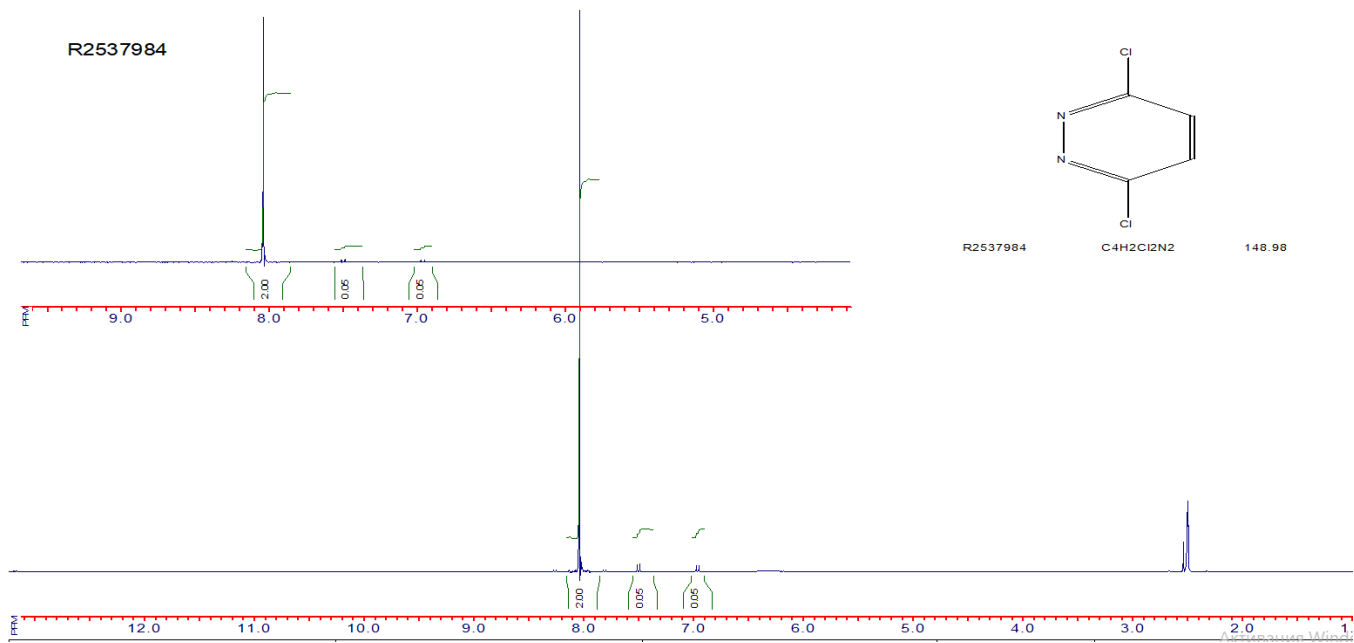
### Додаток 1



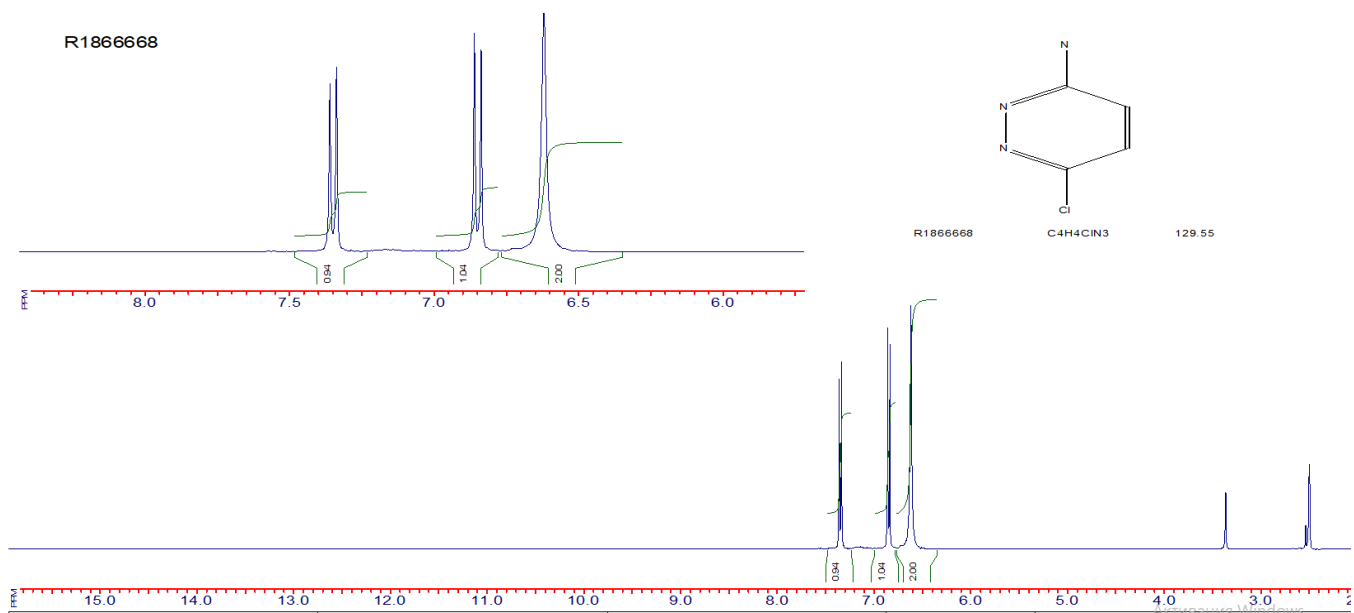
Додаток 2



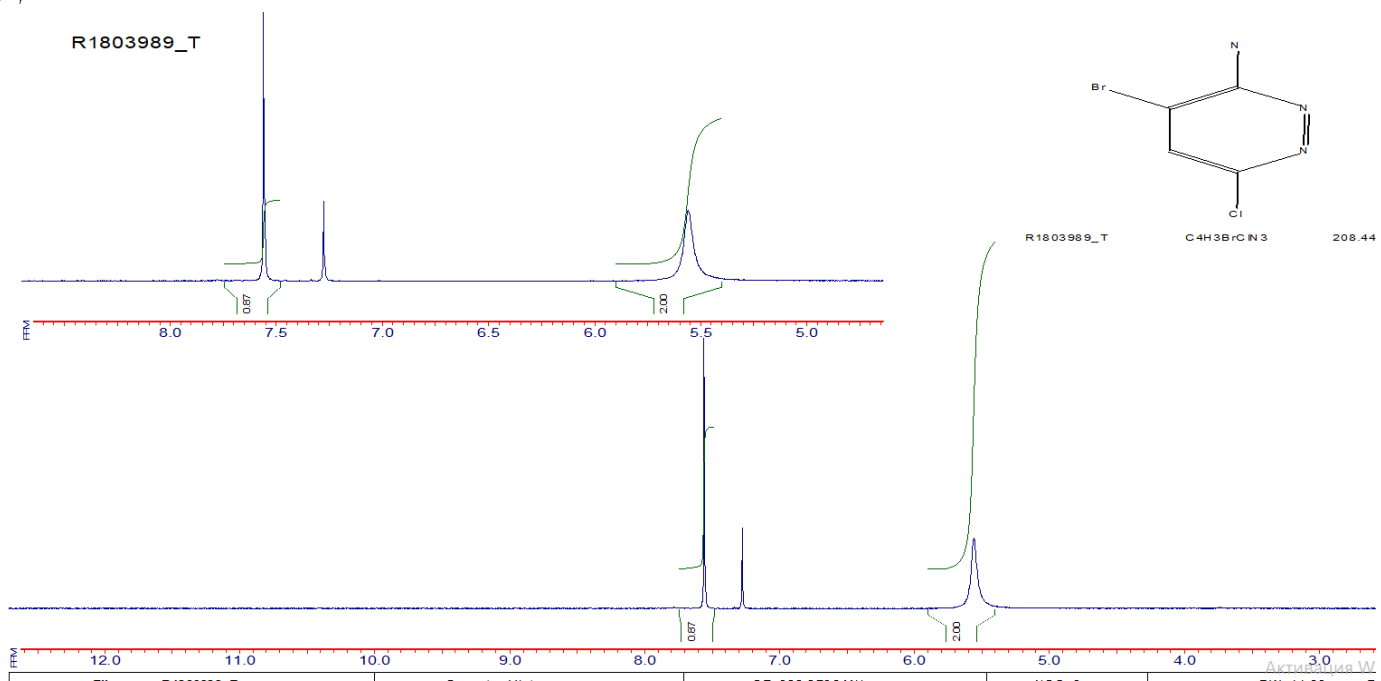
Додаток 3



Додаток 4



Додаток 5



Додаток 6

