

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

**ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ГИДРОКСИГИДРОИНДАН(НАФТАЛИН)ОНОВ С ГУАНИДИНОМ
АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ**

Студентки IV курса 421 группы
по направлению 44.03.01 Педагогическое образование профиль – «Химия»
Института химии

Ситмухамбетовой Светланы Сергеевны

Научный руководитель
доцент, к.х.н. _____ Т.В. Гулай

Зав. кафедрой
д.х.н., профессор _____ О.В. Федотова

Саратов 2016

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы.

Реакции 1,3-дикарбонильных соединений с полинуклеофильными реагентами открывают пути к построению разнообразных гетероциклических систем, в том числе имеющих практическую ценность.

Неослабевающий интерес к химии гидроксигидроиндан(нафталин)онов обусловлен, наличием в их структуре нескольких реакционных центров, что предопределяет их высокую реакционную способность. Для гидроксинафталин(инданон)онов наиболее изученными являются реакции с N-нуклеофильными реагентами, такими как гидразингидрат, фенилгидразин, гидроксиламин. В литературе единично представлены реакции гидроксинафталин(инданон)онов с бинуклеофильными реагентами такими как этилендиамин, мочевина.

Таким образом, остается открытым вопрос о направление взаимодействия гидроксинафталин(инданон)онов с полинуклеофильными реагентами в синтезе на их основе N-содержащих полициклических систем, обладающих высокой биологической активностью. Это предопределяет высокую практическую значимость исследований в данном направлении.

Целью работы явилось изучение направления взаимодействия гидроксигидроиндан(нафталин)онов с гуанидином.

В связи с вышесказанным литературный обзор собран на тему: «Особенности взаимодействия 1,3 – дикарбонильных соединений с N – нуклеофильными реагентами».

При этом решались следующие задачи:

1. синтез исходных соединений;
2. введение гидроксигидроиндан(нафталин)онов в реакцию с гуанидином;
3. установление строения впервые полученных соединений и вероятных схем их образования;

4. скрининг биологической активности впервые синтезированных соединений.

Структура работы.

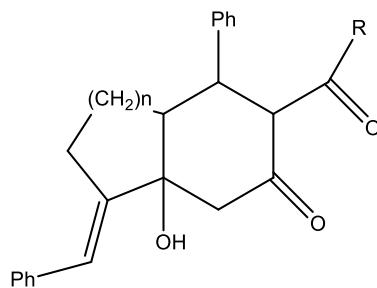
Выпускная квалификационная работа состоит из 3 глав:

1. особенности взаимодействия 1,3 – дикарбонильных соединений с N – нуклеофильными реагентами (литературный обзор);
2. цель исследования и обсуждение результатов;
3. экспериментальная часть.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Объекты исследования

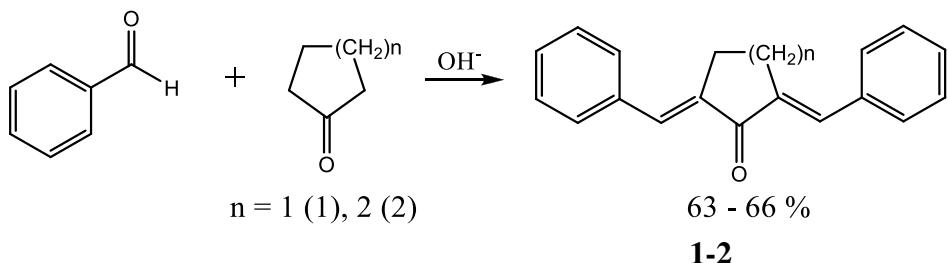
В качестве объектов исследования нами выбраны ранее известные гидроксигидроиндан(нафталин)оны **1** - **4**, которые содержат в своей структуре несколько реакционных центров (1,3-дикарбонильный фрагмент, гидроксо - группа, кратная связь), что предопределяет интерес в первую очередь с точки зрения теоретической органической химии.



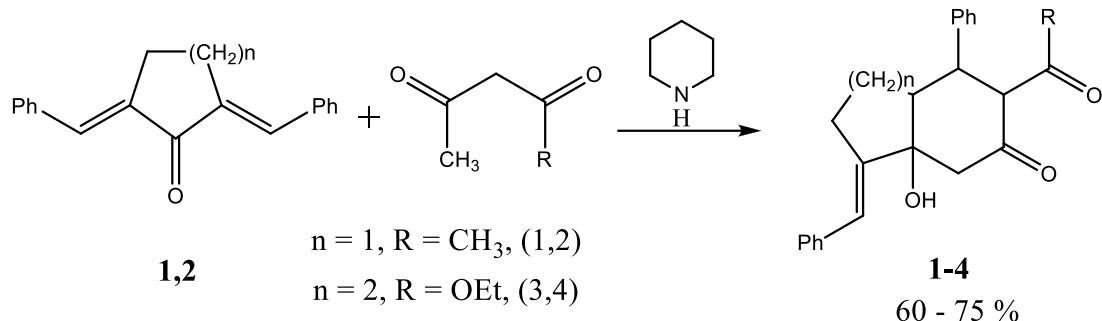
$n = 1, R = \text{CH}_3$ (**1**), OEt (**2**)

$n = 2, R = \text{CH}_3$ (**3**), OEt (**4**)

Первоначально были получены α , β – непредельные кетоны **1,2** посредством кротоновой конденсации бензальдегида с соответствующим кетоном в условиях основного катализа.



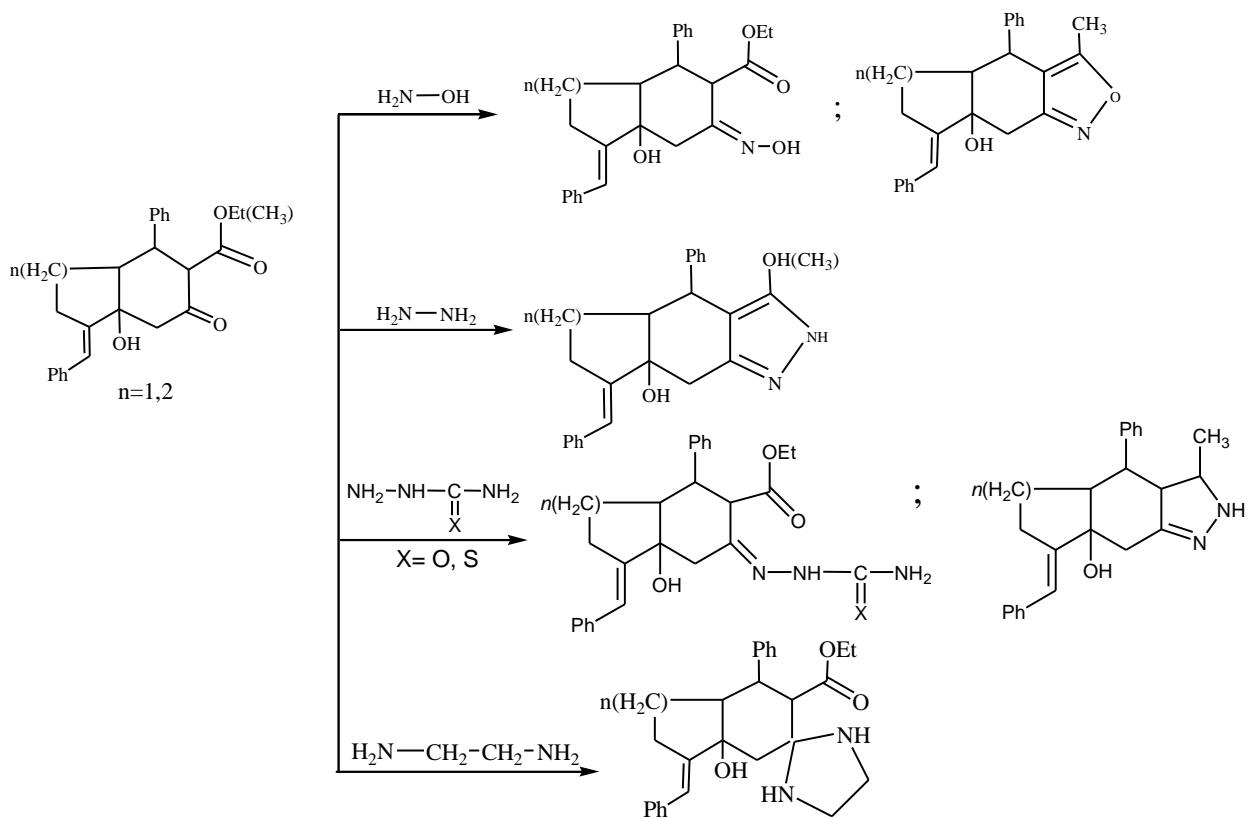
Далее при взаимодействии диенононов 5, 6 с ацетоуксусным эфиром, ацетилацетоном в присутствии пиперидина образуются продукты карбоциклизации – гидроксигидроиндан(нафталин)оны **1 - 4** с препаративным выходом около 60 -75 %,



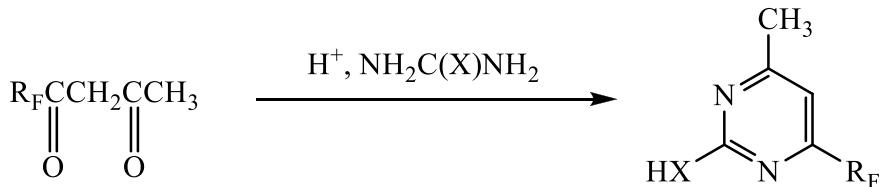
2 Реакции гидроксигидроиндан(нафталин)онов с гуанидином

Синтезированные 1,3-дикетоны **1 - 4** являются высоко реакционными соединениями и могут быть использованы в качестве полупродуктов для построения гетероциклических соединений. С позиции теоретической органической химии особый интерес представляет изучение данных субстратов в реакциях с N – полинуклеофильными реагентами, а также данные исследования актуальны в практическом плане, так как полученные системы вероятно будут обладать антимикробной активностью.

В литературе для исходных карбоциклических соединений описано взаимодействие с гидроксиламином, гидразином, семикарбазидом и этилендиамином. Реакции протекают по различным функциональным группам и приводят к продуктам циклического или открытого строения.

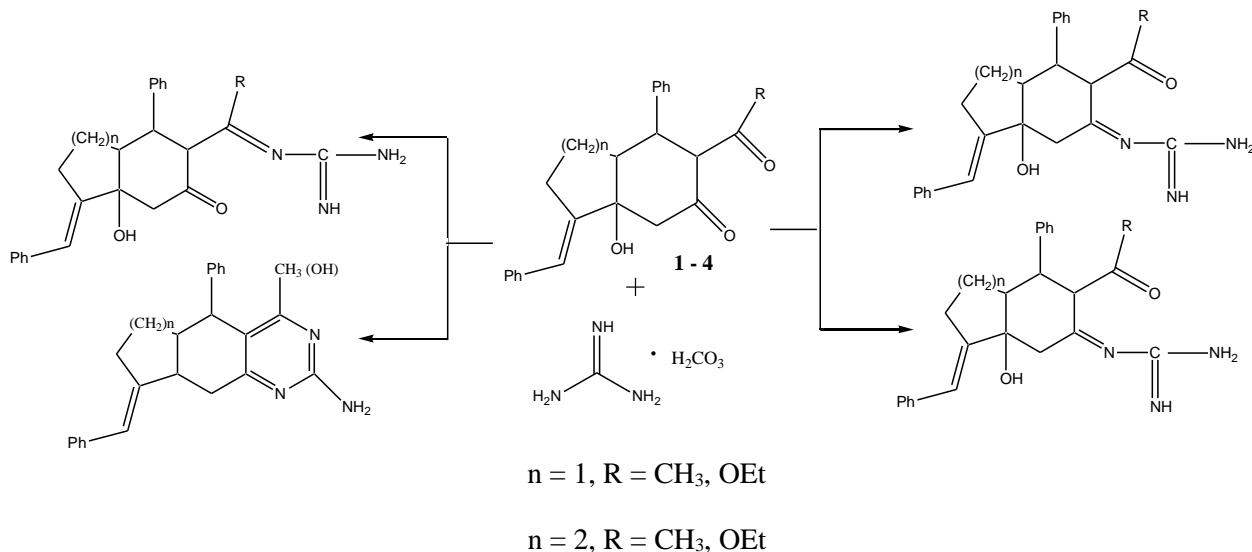


1,3 – дикарбонильные соединения также могут вводиться в реакции с такими нуклеофильными реагентами как гуанидин, (тио)мочевина. В литературе данное взаимодействие описано на примере несимметричных β – дикетонов.



$X = \text{NH, O, S}; CR_F = C_6F_{13}, C_8F_{17}, CF(CF_3)OC_3F_7, CF(CF_3)OCF_2CF(CF_3)OC_3F_7, CF(CF_3)[OCF_2CF(CF_3)]_2OC_3F_7, CF(CF_3)[OCF_2CF(CF_3)]_9OC_3F_7$

Для гидроксигидроиндан(нафтилин)онов до настоящего времени взаимодействие с данными N – нуклеофилами не изучалось. Нами впервые исследована их реакция с гуанидин карбонатом. Реакция проводилась при сплавлении эквимольных количеств реагентов при температуре 100 - 155 °C, в течении 4 часов. Так как и исходное вещество и реагент имеют несколько реакционных центров следует ожидать образование различных продуктов реакции.



Для исходных субстратов **1,3** выделить индивидуальные продукты не удалось, так как образуется набор продуктов, что зафиксировано по данным ТСХ. Для субстратов **2,4** были получены ранее неизвестные продукты с препаративными выходами 75 – 77 %.

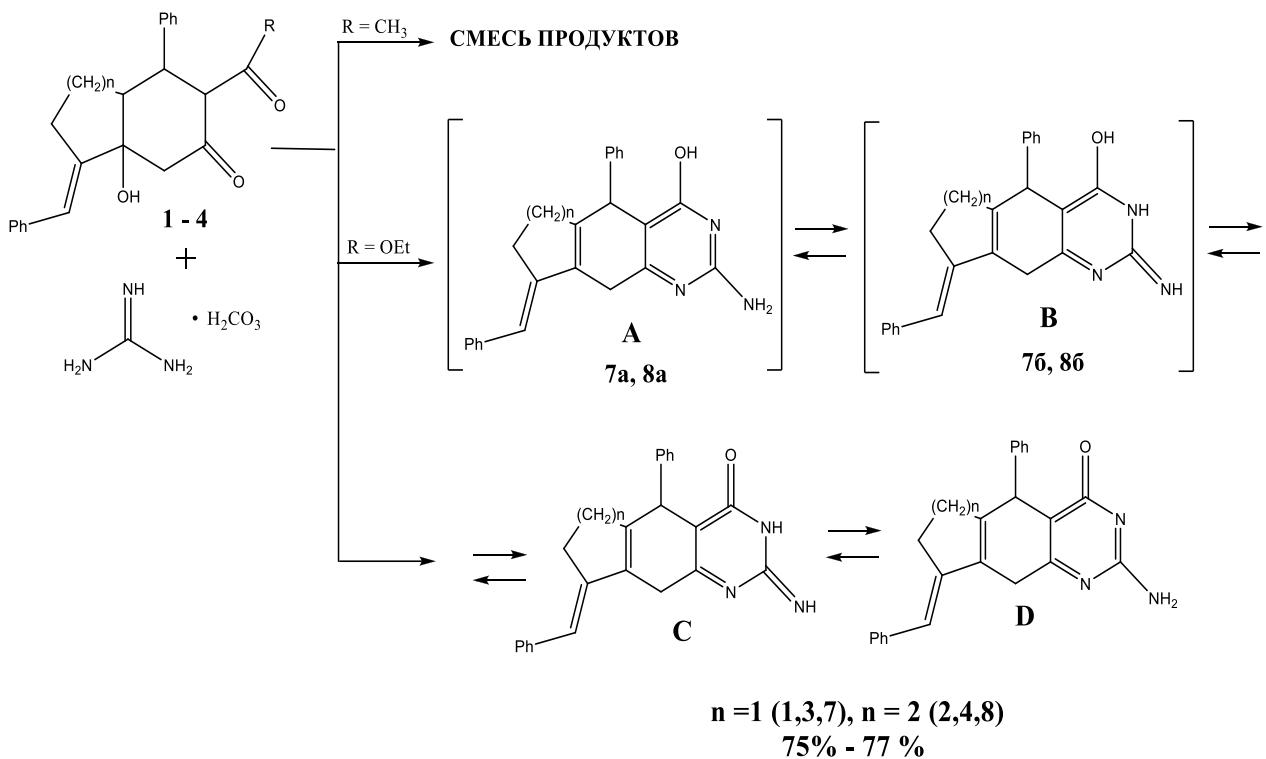
Полученные соединения охарактеризованы по температурам плавления, данным элементного анализа, ИК - и ЯМР - спектроскопии.

Таблица 1 – Физико – химические характеристики аминобензилиденхиназолинов (**7,8**)

| Соединение | Брутто-формула | <u>Найдено, %</u> | | | T _{пл} , 0C | Выход, % |
|------------|--|-------------------|--------------|----------------|----------------------|----------|
| | | Вычислено, % | C | H | | |
| 7 | C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O | 77.63 77.44 | 6.74 6.66 | 11.32 11.80 | 145-150 | 75 |
| 8 | C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O | 77.92 77.33 | 7.01 6.32 | 10.91 10.15 | 100 – 115 | 77 |

В ИК – спектре синтезированных соединений **7,8** отсутствует полоса поглощения карбонильной группы, что позволяет судить о протекании

реакции по двум карбонильным группам до циклических продуктов, которые могут существовать в нескольких таутомерных формах **A – D**.



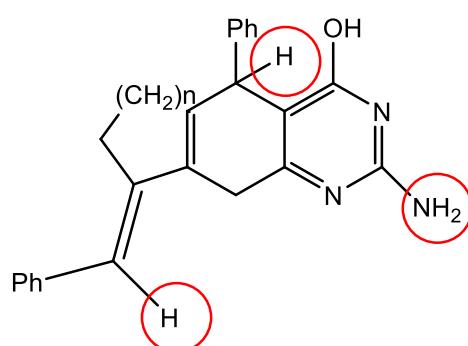
Так как в ИК – спектре нет полос поглощения $C = O$ групп, то структура **C** и **D** могут быть исключены. Кроме того в ИК – спектре присутствует полоса поглощения NH_2 – группы при $3050 - 3100\text{ см}^{-1}$, уширенная полоса $OH -$ и $NH -$ групп при $2950 - 3300\text{ см}^{-1}$, что позволяет сделать вывод о существование ключевых продуктов в виде двух таутомеров **A**, **B**. (Таблица 2)

Таблица 2 – ИК – спектры аминобензилиденхиназолинов (**7a, 8a**) и бензилидениминохиназолинов (**7б, 8б**) (ν , см^{-1})

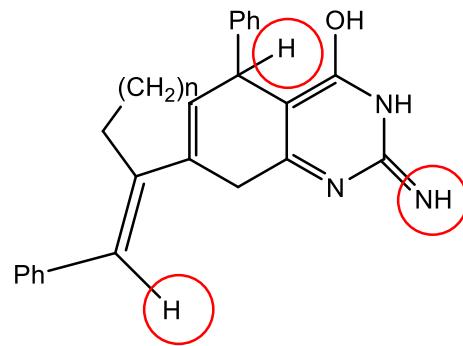
| Соединение | ν_{NH_2} | ν_{OH} | ν_{NH} |
|------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 7 | 3050 – 3100 | 2950 | 3300 |
| 8 | 3000 – 3100 | 3200 | 3400 |

Образование двух тautомерных форм также подтверждено по данным ЯМР ^1H – спектров, в которых присутствуют синглетные сигналы $\text{NH} –$

групп в области $7,9 - 8,5$ м.д., NH_2 – группы в области $4,2$ м.д. и по 2 типа синглетных сигналов бензильных и винильных протонов соединений **7,8**.



7a,8a



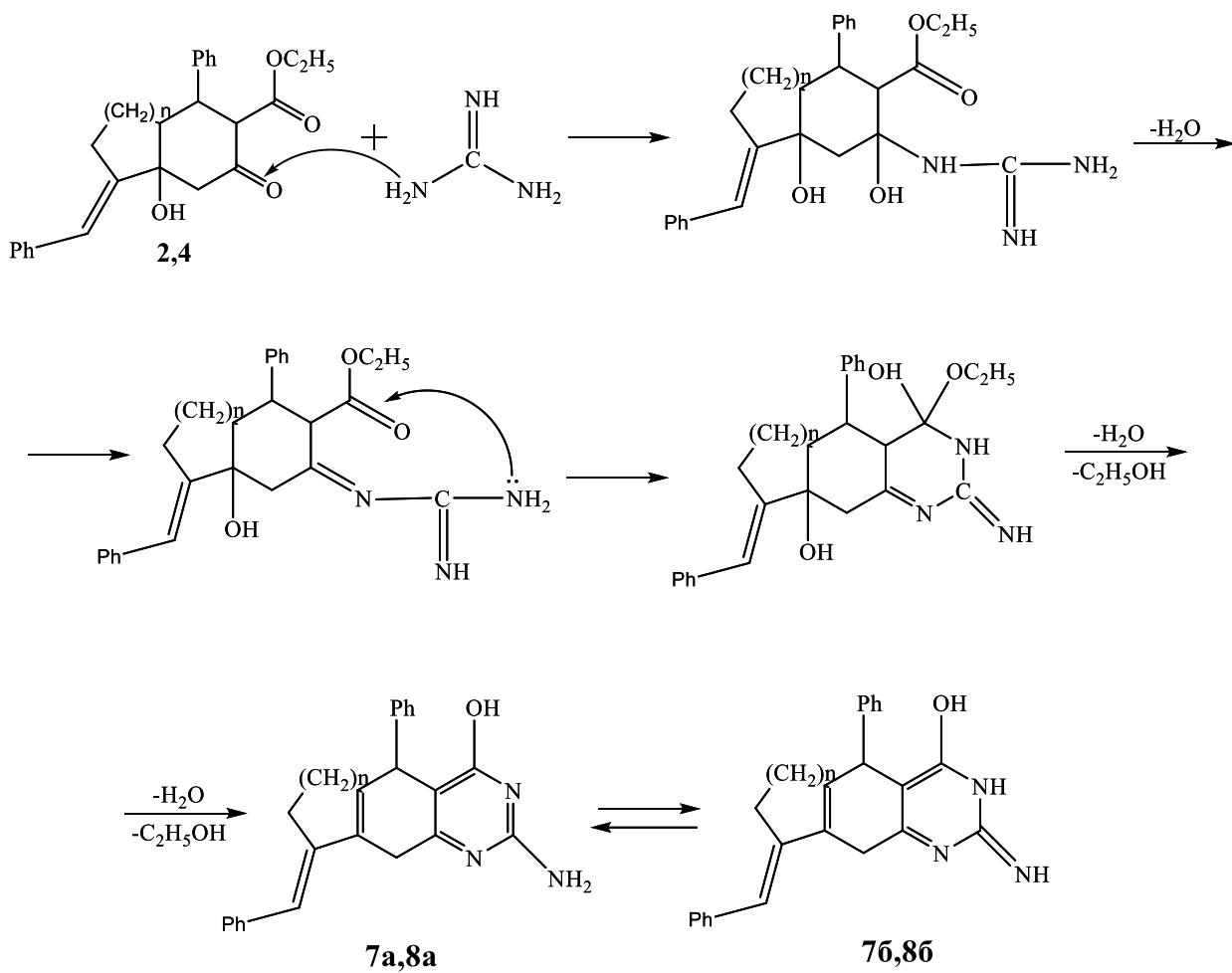
7b, 8b

По интегральной интенсивности сигналов можно судить, что таутомер **A** является мажорным.

Таблица - 3 Химические сдвиги протонов в спектрах ЯМР ^1H аминобензилиденхиназолинов (**7a, 8a**) и бензилидениминохиназолинов (**7b, 8b**) (δ м.д.)

| Соединение (растворитель) | $\text{Ph} - \text{CH} -$ (1 H,c) | $\text{Ph} - \text{CH} =$ (1 H,c) | Ph (м) | NH_2 (1 H,c) | NH (1 H,c) |
|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------|--------------------------|---------------|
| 7a, 7b (CDCl₃) | 5.4, 6,1 | 6.6, 6.9 | 6,9 – 7,6 | 4,2 | 8.0, 8.5 |
| 8a, 8b (CDCl₃) | 5.4, 5.8 | 6,5, 6,7 | 6,9 – 7,7 | 4,3 | 7.9 , 8.5 |

Таким образом вероятную схему взаимодействия гидроксигидроиндан(нафталин)онов с гуанидином можно предложить следующим образом:



Первоначально первичная амино – группа реагента атакует наиболее активную карбонильную группу алицикла, с последующей азациклизацией за счет второй карбонильной группы субстрата с образованием бензилиденхиназолинов в амино(имино)таутомерных формах (**7a,8a**), (**7b,8b**). Сопутствующей является реакция дегидратации, которая очевидно обусловлена жесткими условиями проведения реакции.

Синтезированные соединения **7**, **8** содержат в своей структуре фармакофорные группы, позволяющие прогнозировать проявление биологической активности.

В связи с этим был проведен анализ биологической активности аминобензилиденхиназолинолов с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectrafor Substances). Если величина Pa близка к

единице, то вещество может оказаться близким аналогом известных препаратов. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Вероятность проявления биологической активности синтезированных соединений

| Соединение | Наименование активности | Ра | Pi |
|------------|---|-------|-------|
| 7а | Противоопухолевые (колоректальный рак) | 0,954 | 0,003 |
| | Лечение расстройств | 0,920 | 0,005 |
| | Лечение алопеции | 0,899 | 0,001 |
| | Лечение деменции | 0,893 | 0,002 |
| | Противовирусные (Грипп А) | 0,864 | 0,003 |
| 8а | Противовирусные (аденоовирус) | 0,925 | 0,004 |
| | Мочевой, Лечение недержания мочи | 0,896 | 0,005 |
| | Противоопухолевые (рак мозга) | 0,894 | 0,002 |
| | Ингибитор дегидрогеназы глутамат - 5 – полуальдегида | 0,794 | 0,006 |
| | Ингибитор дегидрогеназы Транс - аценафтен -1,2 – диол | 0,728 | 0,003 |

На основании полученных данных следует ожидать проявление биологической активности при использовании соединений 7а, 8а для лечения алопеции, (патологическое выпадение волос), деменции (приобретенного слабоумия) и в качестве противоопухолевых средств.

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучено взаимодействие гидроксигидроиндан(нафталин)онов с гуанидином и установлено, что реакция протекает с затрагиванием 1,3 – дикарбонильного фрагмента субстрата.
2. Продуктами взаимодействия являются бензилиденхиназолины в амино(имино)таутомерных формах

3. Для полученных соединений произведена оценка биологической активности в системе PASS, максимальные показатели выявлены относительно лечения патологического выпадения волос, приобретенного слабоумия, также могут использоваться как противоопухолевые средства.