

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

**Синтез производных гидропиримидинионового ряда на основе
сопряженных карбонильных субстратов**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Магистранта 2 года обучения

Направления 04.04.01 – «Химия»

Институт химии

Аль-Шемали Аммара Радхи Обейда

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор _____ И.Н. Клочкова _____

должность, уч. степень, уч. звание инициалы, фамилия подпись, дата

Зав. кафедрой

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

должность, уч. степень, уч. звание инициалы, фамилия подпись, дата

Саратов 2017

ВВЕДЕНИЕ

Циклические тиокарбамиды и их производные являются важным классом органических соединений, представляющих значительный интерес вследствие доступности, разнообразия химических превращений, возможностей практического применения. Среди представителей указанных рядов обнаружены вещества, обладающие практически полезными свойствами, что предполагает перспективность их изучения на предмет использования в медицине, ветеринарии, различных отраслях промышленного и сельскохозяйственного производства.

Соединения гидроазиновых рядов как природного, так и синтетического происхождения являются биологически активными веществами широкого спектра действия. Пиримидиновый гетероцикл, а также его ковалентно модифицированные производные, представляют структурную основу эндогенных регуляторов клеточного метаболизма, участвующих в синтезе белка, формировании иммунной системы, механизмов передачи наследственности и других важнейших процессов жизнедеятельности [1-2].

Синтетические циклические тиокарбамиды пиримидинтионового ряда и их производные находят также применение в качестве мономеров и ускорителей вулканизации каучуков [3], пестицидных препаратов различного назначения, в том числе гербицидов, фунгицидов, бактериостатиков [4].

Целью данной работы явился регионарно-ориентированный синтез новых производных гидропиримидинового ряда посредством взаимодействия сопряженных кетонов Манниха и азахалконов с циклическим тиокарбамидом (тиобарбитуровая кислота) в условиях реакции Михаэля, о чём, сведения в литературе отсутствуют.

В литературном обзоре обобщены известные данные по синтезу и свойствам циклических тиокарбамидов, в том числе тиокарбамидов гидроазинового ряда и их биологической активности.

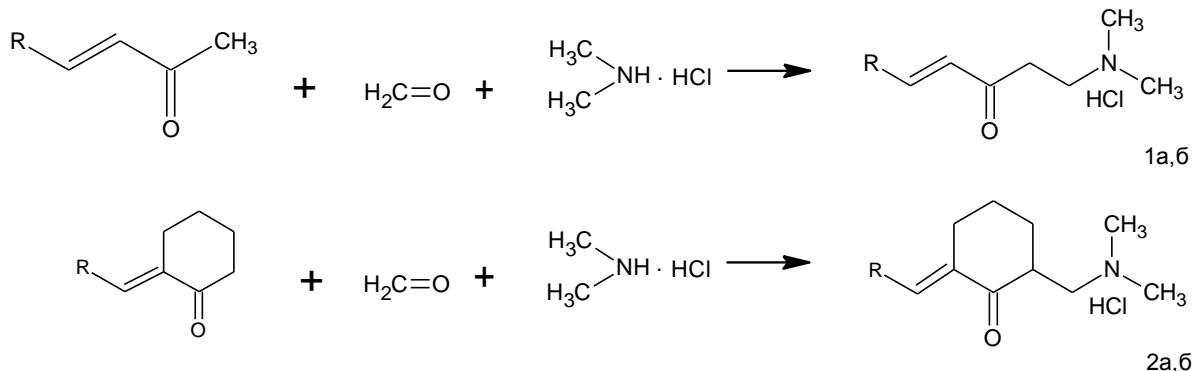
Цель работы и обсуждение результатов

Цель: регионаправленный синтез новых производных гидропиримидинового ряда посредством взаимодействия кетонов Манниха и 3-арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-онов с тиобарбитуревой кислотой в условиях реакции Михаэля.

Задачи исследования:

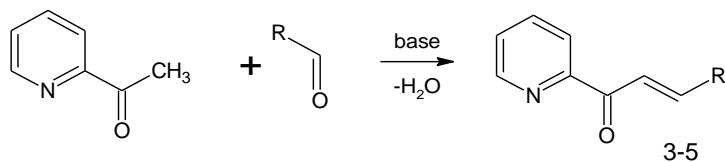
- Синтез исходных β -аминокетонов и 3-арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-онов
- Синтез дигидропиримидинов реакцией β -аминокетонов и 3-арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-онов с тиобарбитуревой кислотой
- Получение конденсированных производных пиранопиримидинового ряда циклизацией дигидропиримидинов
- Установление состава и строения новых веществ
- Виртуальный скрининг биоактивности новых соединений

Исходные β -аминокетоны 1-2 были получены конденсацией соответствующих монокарбонильных соединений в условиях кислотного катализа:



1,2: R=Ph(a); R=2 - Fu(б)

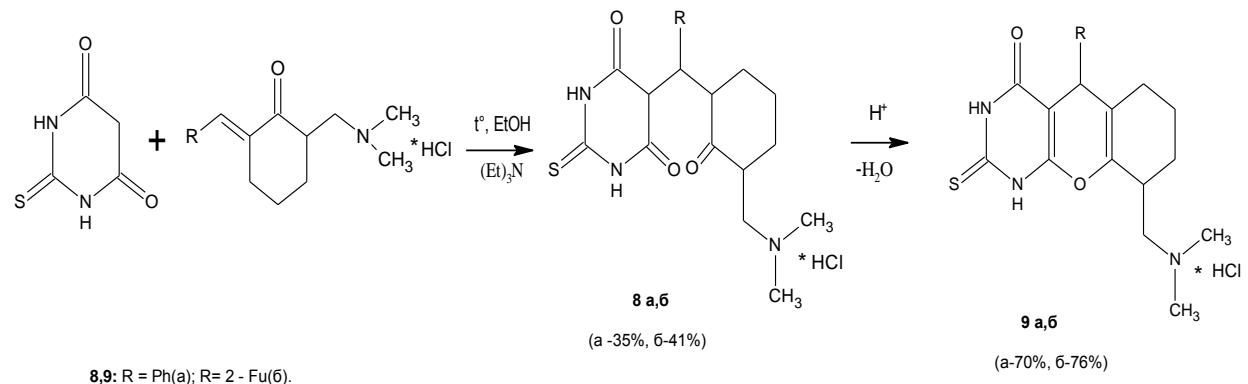
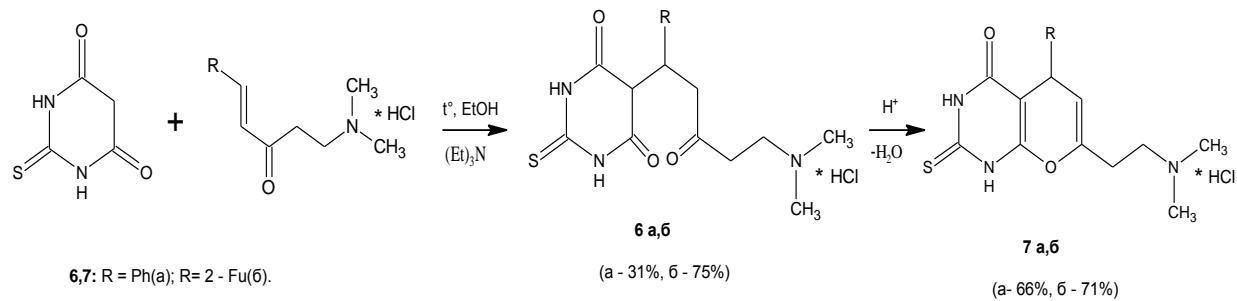
Исходные азахалконы 3-5 синтезированы конденсацией 2-ацетилпиридины с ароматическими альдегидами в условиях основного катализа:



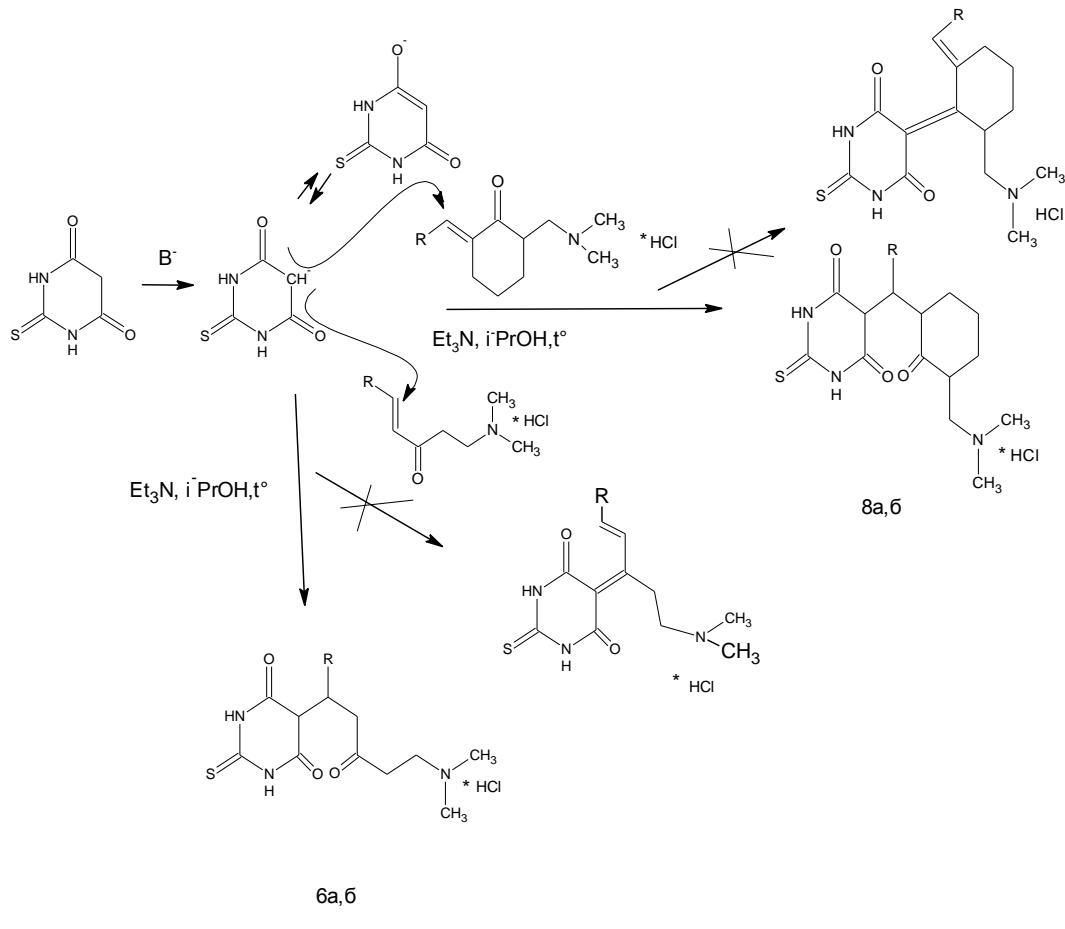
С целью получения новых сложно построенных представителей функционально замещенных циклических карбамидов гидропиридинового ряда изучено взаимодействие сопряженных карбонильных субстратов ациклического (1а,б) и алициклического (2а,б) строения, а также пиридинилпропенонов с СН-кислотами на примере тиобарбитуревой кислоты.

Синтез дигидропиридинов 6 и 8 проводился в присутствии триэтиламина при нагревании в спиртовой среде эквимолярных количеств реагентов. В результате были получены пиридин-1,5-дикетоны с выходом до 75%.

Продукты 6 и 8 при дальнейшем кипячении в присутствии кислоты гетероциклируются, образуя конденсированные производные пиранопиридинового ряда 7 и 9, образование которых иллюстрирует следующая схема:



В данных условиях происходит ионизация тиобарбитурой кислоты с образованием мезомерно стабилизированного аналога, который реагирует с сопряженным субстратом по реакции 1,4-присоединения с образованием аддуктов Михаэля согласно схеме:



Установлено, что в присутствии органического основания конкурирующая реакция Кневенагеля не имеет места, что подтверждается отсутствием в спектрах ЯМР ^1H продуктов реакции 6,8 сигнала в области 5,1-5,4 м.д. (винильный протон).

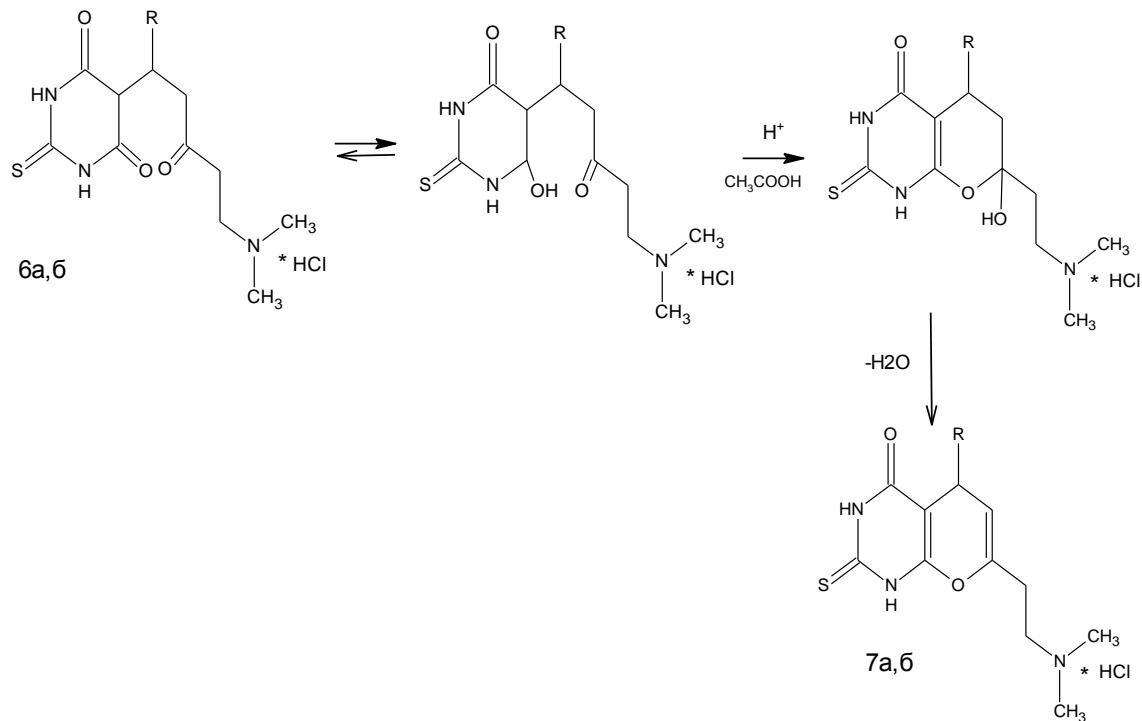
Таблица 1 – Спектральные характеристики синтезированных соединений 6,7*

№ соед.	ИК спектр		ЯМР ^1H , δ , м.д.	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.
	ν , см^{-1}	δ , см^{-1}		
6а	2760; 2880(CH) 3020; 3100(=CH) 3430(NH) 2400; 2570(^+NH) 1600(C=O Амид)	1350; 1430(CH) 710; 750; 860; 930 (=CH)	2.10(с., 6H, CH ₃) 2.88(м., 1H, CH-Ph) 2.20(д., 2H, C-CH ₂ -CO) 2.30(м., 2H, CH-N) 3.23(м., 1H, CH-Ph)	218.0(C=S) 203.0(C=O) 172.6; 173.6(N-C=O) 170.8(CO-CH-CO) 94.4; 93.5(CH ₂ COCH ₂)

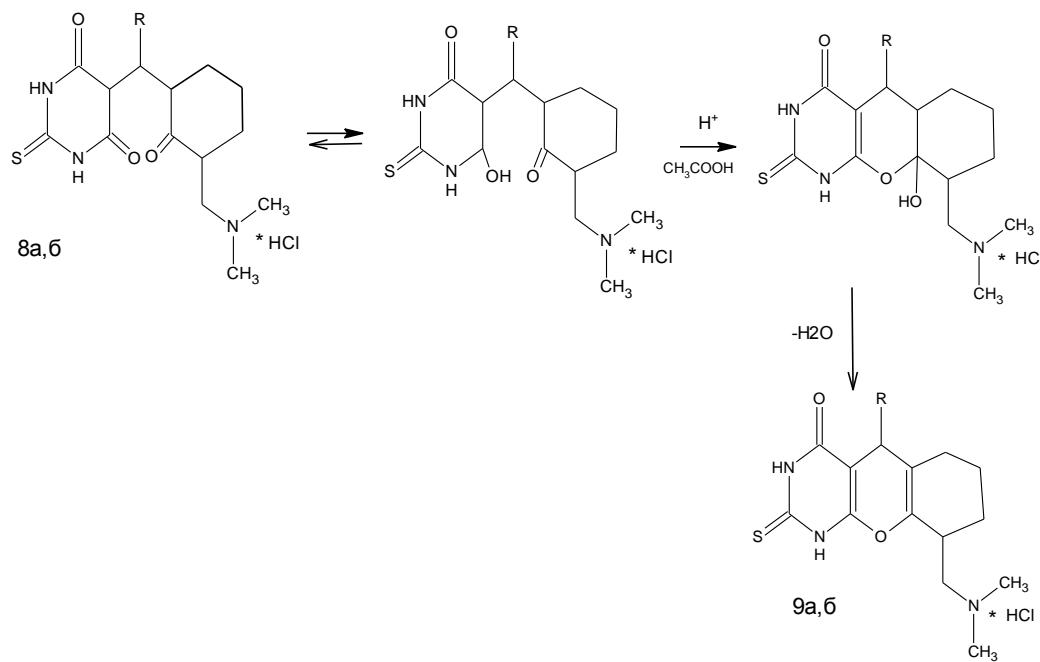
	1700(C=O) 1130(C=S)		4.58(уш.c., 2H, NH) 7.27-7.67(уш.c., 1H, HCl)	102.0(CH-Ph) 136.5-126.0(Ph) 58.2;56.4(N-CH ₃)
66	2850; 2920; 2980 (CH, CH ₂ , CH ₃) 3030; 3100(=CH) 3400(NH) 2500; 2580(⁺ NH) 1600(C=O Амид) 1720(C=O) 1190(C=S)	1300; 1380; 1490(CH, CH ₂ , CH ₃) 800; 880; 990(=CH)	2.99(c., 6H, CH ₃) 4.67(m., 1H, CH-Fu) 2.92(d., 2H, CH-CH ₂ - CO) 2.95(t., 2H, CH ₂ -CO) 6.59(d., 1H, CH-CO) 3.48(t., 2H, CH ₂ -N) 6.91(d., 1H, α -Fu) 6.04-6.24(m., 2H, β -Fu)	198.3(C=S) 177.0; 176.8(N-CO) 170.8(CH ₂ -CO-CH ₂) 89.8((CH ₃) ₂ N) 53.2(CH ₂ N) 43.2(CH-CH ₂ -CO) 150.5(α -Fu)
7a	2960; 2920; 2880(CH, CH ₂ , CH ₃) 3030; 3080(=CH) 2400; 2580; 2650(⁺ NH) 3450(NH) 1600(C=O Амид) 1180(C=S)	1320; 1360; 1480; 1420(CH, CH ₂ , CH ₃) 750; 720; 860; 900(=CH)	12.20; 11.82; 11.50(уш.c., 1H, OH, NH) 7.50-6.90(m., 5H, Ph) 3.85(c., 6H, NCH ₃) 4.10(d., 1H, =CH) 3.30(d., 1H, CHPh) 3.28; 2.90(m., 2H, CH ₂)	215.0(C=S) 173.6; 174.0(C=O амид) 163.0(C-Ph) 142.8(=CON) 117.4; 113.2; 110.7(C=C) 107.2; 94.0(C-Ph) 58.6; 54.2; 50.8(CN) 38.0(CH ₂)
7б	2900; 2920; 2860; 2810(CH, CH ₂ , CH ₃) 3010; 3100(=CH) 2500; 2560; 2620(⁺ NH) 3400(NH) 1610(C=O Амид) 1200(C=S)	1380; 1365; 1460; 1440(CH, CH ₂ , CH ₃) 760; 700; 860; 880; 920(=CH)	11.40; 10.20; 8.82(уш.c., 1H, OH, NH) 6.42-6.95(m., 3H, Fu) 3.65(c., 6H, NCH ₃) 4.06(d., 1H, =CH) 3.10(d., 1H, CHFu) 3.36; 3.20(m., 2H, CH ₂)	215.0(C=S) 173.8; 174.5(C=O амид) 163.5(C-Fu) 144.6(=CON) 131.8(CO) 118.0; 114.6; (C=C) 92.8(C-Fu) 92.2(CH) 48.4; 46.5(CN) 35.0(CH ₂)

* Спектральные рисунки представлены в приложении к работе

Внутримолекулярная гетероциклизация осуществляется в условиях протонного катализа, способствующего енолизации субстрата и стабилизации β -аминокетонов:



Циклизация кетонов Манниха алициклического строения приводит к конденсированным пиранопиридинам трициклического ряда **9 a,b**:



Таким образом, продукт алкилирования тиобарбитуровой кислоты можно рассматривать как интермедиат синтеза конденсированных производных пиранопиримидинового ряда.

Наличие в спектрах ЯМР ^{13}C соединений 7,9 сигналов амидного (178,7 – 118,0 м.д.) и тиоамидного (188,6 – 190,0 м.д.) атомов углерода подтверждает образование продуктов внутримолекулярной гетероциклизации. В спектре ЯМР ^{13}C соединений 6,8 наблюдается сигнал карбонильного атома углерода кетогруппы (210 м.д.). В ИК спектрах соединений 6,8 характеристичным является наличие интенсивной полосы валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ в кетонах ($1720\text{-}1730 \text{ см}^{-1}$).

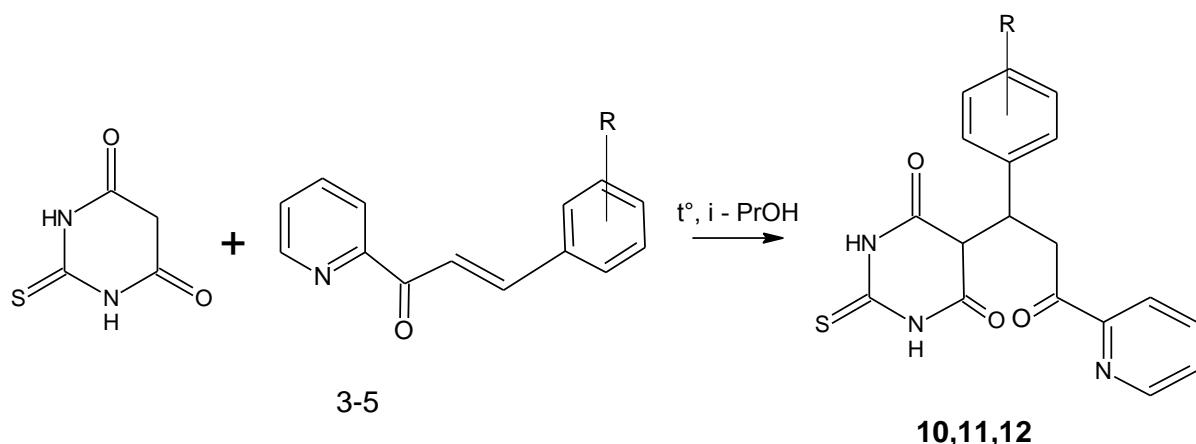
Установлено, что гетероциклизации 1,5-дикарбонильного интермедиата с образованием пиранового цикла благоприятствует использование уксусной кислоты как растворителя, обладающего высокой поляризующей способностью.

Таблица 2 - Характеристики синтезированных соединений 6-9

№	Брутто формула	Выход, %	Т.пл. °C	Элементный состав, найдено/вычислено			
				C	H	N	S
6a	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl}$	31	141-143	<u>53.01</u>	<u>5.70</u>	<u>10.92</u>	<u>8.32</u>
				52.67	6.13	11.51	7.82
6б	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl}$	75	155-157	<u>50.52</u>	<u>6.43</u>	<u>12.24</u>	<u>8.33</u>
				49.80	5.73	11.61	8.85
7a	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$	66	132-134	<u>56.69</u>	<u>4.73</u>	<u>12.31</u>	<u>9.60</u>
				55.81	5.47	11.49	8.76
7б	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl}$	71	168-170	<u>51.42</u>	<u>5.87</u>	<u>10.98</u>	<u>10.02</u>
				50.63	5.06	11.81	9.00
8a	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl}$	35	206-208	<u>55.79</u>	<u>6.57</u>	<u>10.53</u>	<u>8.02</u>
				56.70	6.14	9.92	7.60
8б	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl}$	41	217-219	<u>51.11</u>	<u>5.55</u>	<u>10.57</u>	<u>8.05</u>
				52.24	5.80	10.16	7.74
9a	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$	70	212-214	<u>51.26</u>	<u>7.99</u>	<u>13.23</u>	<u>10.45</u>
				50.37	7.20	12.61	9.60

96	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₃ SCl	76	193-195	<u>43.39</u>	<u>6.00</u>	<u>13.61</u>	<u>10.84</u>
				44.51	6.80	12.98	9.91

В случае использования в качестве субстратов α,β -ненасыщенных азакетонов 3-5 пиридин-1,5-дикетоны 10,11,12 образовывались при кипячении в изопропиловом спирте в течение 1,5-2 ч. без добавления катализатора с выходами до 63%. Схема реакции представлена ниже:



10,11,12: R = 2-ClC₆H₄ (10); R = 4-OMeC₆H₄ (11); R = 2-OMeC₆H₄ (12)

Физико-химические свойства полученных пиримидин-1,5-дикетонов представлены в таблице 3.

Таблица 3 -Характеристики синтезированных соединений 10-12

№	Брутто формула	Выход, %	Т.пл. °C	Элементный состав, <u>найдено/вычислено</u>			
				C	H	N	S
10	C ₁₈ H ₁₄ N ₃ O ₃ S Cl	38	>250	54.26 55.74	5.19 3.64	11.26 10.83	7.25 8.27
11	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	61	>200	59.03 59.52	4.93 4.47	11.06 10.96	7.67 8.36
12	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	63	>250	58.21 59.52	3.85 4.47	10.97 10.96	8.56 8.36

Ключевые сигналы в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C для соединений 11,12 представлены в таблице 4. При изучении двумерных спектров гомо- и гетерокорреляции (HSQC, HMBC) отмечены корреляционные взаимодействия диастереотопных протонов при атоме C-5 с sp^2 -гибридизованными атомами углерода карбонильной группы и кратной связи, что свидетельствует о пространственном сближении этих фрагментов. Спектральные рисунки представлены в приложении.

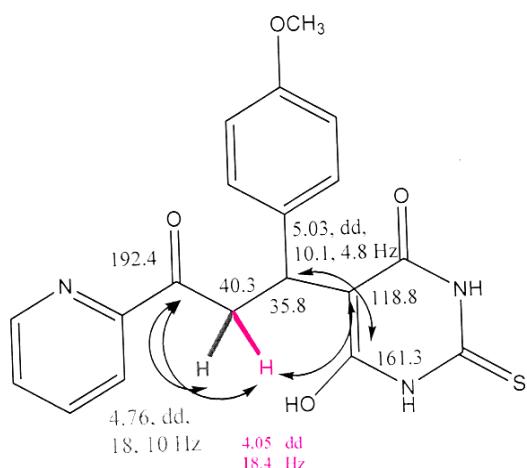


Таблица 4 – Характеристики спектров ЯМР ^1H , ^{13}C соединений 11,12

Соединение	C4-Н, м.д., J, Гц	C5-Н, м.д., J, Гц	C5-Н, м.д., J, Гц	2-Ру, м.д., J, Гц	R, м.д., J, Гц
11 R=4- OMeC ₆ H ₄	5.03, д.д., 10.1; 4.8	4.05, д.д.; 18.4	4.76, д.д.; 18;10	9.05, д., 6.0, 9.00, т., 8.5, 8.87, д., 9.1, 7.98, т., 7.9	7.48, д., 8 7.10, д., 8
12	4.66,	4.01, д.д. (AB)			

	псевдосинглет						
R=2- OMeC ₆ H ₄	4.87, псевдосинглет	4.20, псевдосинглет	3.57, псевдосинглет				

Соединение	C4-H, м.д.	C5-H, м.д.	C-3, м.д.	C-2, м.д.	C=O, м.д.	C=S, м.д.	2-Py, м.д.	R, м.д.
11 R=4- OMeC ₆ H ₄	35.8	40.3	118.8	161.5	165.2	189.4	151.2, 149.8, 143.8, 141.5, 132.8	115.1, 127.6, 158.0

С целью поиска возможных направлений практического использования синтезированных соединений проведен виртуальный скрининг биоактивности по программе PASS. Результаты представлены в таблицах 5-7. Анализ этих сведений позволяет заключить, что полученные соединения представляют интерес для дальнейшего исследования как потенциальные биорегуляторы реакций клеточного метаболизма.

Прогноз вероятности проявления биоактивности показал, что 1,5-дикетоны, содержащие гидропиrimидиновый фрагмент, представляют интерес как потенциальные антикоагулянты и ингибиторы некоторых реакций клеточного метаболизма (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты виртуального скрининга соединения 6а с помощью программы PASS (Pa – вероятность проявления активности; Pi – вероятность ингибирования активности).

Pa	Pi	Активность
0.701	0.005	Антикоагулянт
0.674	0.015	Ингибитор поглощения нейротрансмиттеров
0.662	0.020	Ингибитор протеасомной АТФазы

0.671	0.035	Фибринолитическая
0.618	0.022	Спазмолитическая, мочевыводящая

Конденсированные производные пиранопиримидинового ряда представляют интерес как нейротропные средства, а также как ингибиторы ферментативной активности (таблицы 6,7)

Таблица 6 – Результаты виртуального скрининга соединения 7а с помощью программы PASS

Ра	Pi	Активность
0.764	0.005	Ингибитор поглощения нейротрансмиттера
0.520	0.046	Ингибитор хлорида пероксидазы
0.452	0.003	Ингибитор диацетилазы гистона

Таблица 7 – Результаты виртуального скрининга соединения 9а с помощью программы PASS

Ра	Pi	Активность
0.658	0.018	Ингибитор поглощения нейротрансмиттера
0.561	0.086	Антиневротик

Таким образом, анализ компьютерного скрининга биоактивности позволяет заключить, что полученные соединения представляют интерес для дальнейшего исследования как потенциальные регуляторы реакций клеточного метаболизма.

Выводы:

1. Найдены условия регионарного синтеза циклических тиокарбамидов гидропиримидинового ряда при взаимодействии циклических и ациклических моноеноонов Манниха с тиобарбитуревой кислотой;
2. На основе анализа спектральных характеристик и аналитических данных продуктов реакции установлено, что основным направлением взаимодействия является 1,4-присоединение с образованием аддуктов Михаэля;
3. Показано, что в условиях основного катализа происходит алкилирование тиобарбитуревой кислоты с образованием 1,5-дикарбонильных соединений с выходом до 75%;
4. Установлено, что в условиях протонного кислотного катализа осуществляется трансформация продуктов алкилирования тиобарбитуревой кислоты кетонами Манниха в конденсированные производные пиранопиримидинового ряда;
5. Показано, что гетероциклизации 1,5-дикарбонильного интермедиата с образованием пиранового цикла благоприятствует использование уксусной кислоты как растворителя, обладающего высокой поляризующей способностью;
6. Осуществлены реакции сопряженных азахалконов с тиобарбитуровой кислотой. Получены продукты алкилирования с выходом 38-63%;
7. Выявлена перспективность дальнейшего изучения биоактивности синтезированных соединений как потенциальных биорегуляторов и иммуномодуляторов клеточного метаболизма.