

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

Кафедра органической и биоорганической химии

α, β-Непредельные кетоны в синтезе
8-(гем)арилметилиден-4-арил-3-циано-2-этокси-5,6,7,8-
тетрагидрохинолинов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 421 группы
направления 44.03.01 – «Педагогическое образование»

Институт химии
Морозовой Надежды Алексеевны

Научный руководитель
к.х.н., ассистент Н.О.Василькова
подпись, дата

Зав. кафедрой
д.х.н., профессор О.В.Федотова
подпись, дата

Саратов 2017

Введение

Химия гетероциклических соединений привлекает внимание огромного числа исследователей. На долю гетероциклов приходится более 50% от общего объема публикаций по органической химии. Такое внимание обусловлено тем, что среди синтезированных гетероциклов найдены лекарственные препараты, пестициды, красители, поверхностно-активные вещества и т.д [1].

Гетероциклические соединения широко распространены в природе. Одна из причин широкого использования гетероциклических соединений — возможность тонко манипулировать их структурой для достижения необходимых модификаций свойств. Многие гетероциклы могут быть отнесены к одной из нескольких широких групп структур, которые обладают сходными свойствами, но имеют и значительные внутригрупповые различия, в том числе вариации кислотности и основности, полярности, различную чувствительность к атаке электрофилом или нуклеофилом.

В настоящее время большинство исследований связано с разработками высокоселективных методов синтеза новых лекарственных препаратов на основе гетероциклических соединений. По данным на начало 90-х годов XX века, из 1070 наиболее широко применяемых синтетических лекарств - 661 (62%) относятся к гетероциклам. Производные с гидрохинолиновым каркасом широко представлены в клинической практике среди антиоксидантов, диуретических и антибактериальных средств, а так же используются в резинной и шинной промышленности [2]. Поэтому исследования в указанном направлении являются актуальными.

Целью данной работы явился синтез азотсодержащих гетероциклических систем, содержащих в своем составе фармакоформные фрагменты илиденовый, хинолина на основе кросс-сопряженных диенонов и динитрила малоновой кислоты.

В литературном обзоре обобщены данные по реакциям конденсации с участием нитрилов, по синтезу замещенных хинолинов, пиридинов и их биологической активности.

2 Обсуждение результатов

2.1 Синтез и пути образования 8-арилметилен-4-арил-3-циано-2-этокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов

Целью данной работы явился синтез производных хинолинов на основе α,β -непредельных кетонов и динитрила малоновой кислоты в условиях основного катализа.

Задачи:

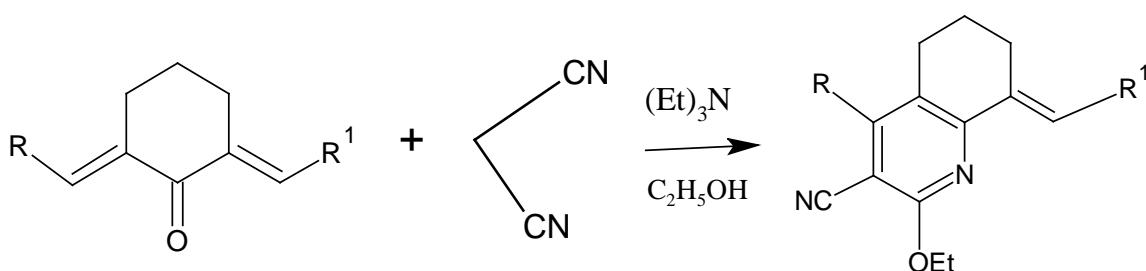
- Синтез 8-арилметилен-4-арил-3-циано-2-этокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов
- Выявление природы заместителей α,β -непредельных кетонов на селективность реакции
- Установление возможного пути образования замещенных хинолинов
- Установление строения полученных веществ при помощи данных ИК-, ЯМР-спектров.

Тетрагидрохинолины занимают заметное место в синтетической органической химии. Эти соединения являются ценными объектами для испытаний на разнообразные виды биологической активности. Среди тетрагидрохинолинов есть вещества, уже зарекомендовавшие себя в качестве лекарственных препаратов, в том числе стимулирующих центральную нервную систему, антибиотиков, противоаритмических средств. Производные тетрагидрохинолинов занимают одно из ведущих мест в современном органическом синтезе. Высокая реакционная способностью и разнообразие химических превращений делает тетрагидрохинолины удобными конструкционными блоками в синтезе новых веществ на их основе с новыми вариациями биологической активностью, что создают дополнительную базу для направленного поиска новых эффективных лекарственных средств. Поэтому разработка новых методов синтеза, на основе которых возможен синтез различных функционально замещенных тетрагидрохинолинов, является перспективным направлением развития органической химии.

Поэтому целью данной работы явился синтез новых представителей ряда замещенных хинолинов на основе доступных α,β -непредельных кетонов и динитрила малоновой кислоты в условиях основного катализа, прогноз дальнейшей биоактивности синтезированных соединений.

В качестве исходных соединений нами были использованы доступные карбонильные соединения - ди(арилиден, гетарилиден)циклогексаноны, получаемые по средствам кротоновой конденсации циклогексанона и ароматического альдегида в условиях основного катализа, и СН-кислотадинитрил малоновой кислоты в условиях основного катализа (спиртовой раствор триэтиламина).

Реакцию проводили при нагревании эквимольного соотношения реагентов (α,β -непредельный кетон симметричного и не симметричного строения, динитрилмалоновой кислоты = 1:1) в растворе этилового спирта в присутствии триэтиламина в качестве основного катализатора. В результате реакции были получены 8-фенилметилиден-4-фенил-3-циано-2-этокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (1), 8-тиенилметилиден-4-тиенил-3-циано-2-этокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (2), 8-фурилметилиден-4-метоксибензил-3-циано-2-этокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (3) с высокими выходами (54-68%).



1-3

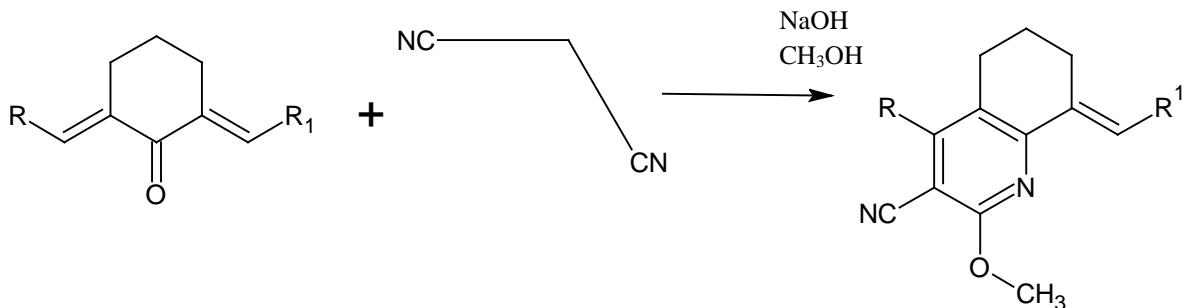
$R=R_1=C_6H_5$ (1); $R=R_1=Th$ (2); $R=Fur$, $R_1=4-OCH_3C_6H_4$ (3)

Использование несимметричного α,β -непредельного кетона предполагало получение смеси двух изомерных продуктов реакции вследствие наличия двух не эквивалентных илиденовых фрагмента. Однако, был получен только один продукт реакции. Определяющее влияние оказывает геометрия субстрата. Гетарилиденовый фрагмент находится в плоскости

$C=C-C=O$ связей, арилметиленовый – выведен из сопряжения, что приводит к повышению положительного заряда на β -центре и обуславливает путь азациклизации со стороны арилметиленового фрагмента.

Более продолжительное протекание реакции в случае соединения 2 по сравнению с хинолинами 1,3(90 минут вместо 1-25 мин) можно связать с меньшим значением заряда на атоме углерода илиденового фрагмента дитиенилиденциклогексанона по сравнению с его арилиденовыми аналогами вследствие π -избыточности тиенильного заместителя по сравнению с фенильным заместителем.

Ранее данная реакция была проведена в других условиях [41] (в качестве основного катализа был использован $NaOH$ в растворе метанола). Однако, преимущество нашего метода по сравнению с ранее известным состоит в том, что выбранные нами условия реакции не требуют дополнительных очисток от неорганических реагентов ($NaOH$) и отвечают критериям экологичности (токсичный метиловый спирт заменен на этиловый спирт). Смена основного катализа не повлияла на направление протекания реакции.



Состав и строение полученных продуктов **1-3** установлено при помощи элементного анализа (табл.2.1.1), ИК- и ЯМР 1H спектров.

Таблица 2.1.1 Характеристики 8-арил(гетарил)метилен-4-арил-3-циано-2-этокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов **1-3**

Соединение	Т пл. °C	Выход, %	Время реакции, мин	Элементный анализ (Вычислено/ Найдено, %)		
				C	N	H
	225-230	68	13	81.81 80.53	7.95 7.98	5.68 5.19
	210-214	54	90	-	7.17 7.98	-
	217-220	65	25	-	7.68 7.17	-

В ИК-спектрах продуктов 1-3 присутствуют полосы валентных колебаний связей $\text{-C}\equiv\text{N}$ 2187 cm^{-1} ; $\text{-C}=\text{N}$ 1668 cm^{-1} ; $=\text{C}-\text{H}$ 924 cm^{-1} ; C_6H_5 1645-1487 cm^{-1} ; CH_2 симм 2831 cm^{-1} ; CH_2 ассим 2914 cm^{-1} ; CH_3 симм 2845 cm^{-1} ; CH_3 ассим 2945 cm^{-1} , Th 3057 cm^{-1} (2), Fu 1045-1020 cm^{-1} (3). (табл. 2.1.2)

Таблица 2.1.2 Данные ИК-спектров замещенных тетрагидрохинолинов соединения 1 (ФМС 1201 (KBr) ν, cm^{-1})

-C≡N	=C-H	-C≡N	C ₆ H ₅	CH ₂ симм	CH ₂ ассим	CH ₃ симм	CH ₃ ассим
1668	924	2187	1835-1487	2831	2914	2845	2945

Таблица 2.1.3 Данные ИК-спектров замещенных тетрагидрохинолинов соединения 2 (ФМС 1201 (KBr) $\nu, \text{см}^{-1}$)

-C≡N	=C-H	-C≡N	Th	CH ₂ симм	CH ₂ ассим	CH ₃ симм	CH ₃ ассим
1670	943	2199	3057-3073	2920	2920	2891	2845

Таблица 2.1.4 Данные ИК-спектров замещенных тетрагидрохинолинов соединения 3 (ФМС 1201 (KBr) $\nu, \text{см}^{-1}$)

-C≡N	=C-H	-C≡N	Fu	CH ₂ симм	CH ₂ ассим	CH ₃ симм	CH ₃ ассим
1670	935	2190	1045-1020	2920	2914	2858	2945

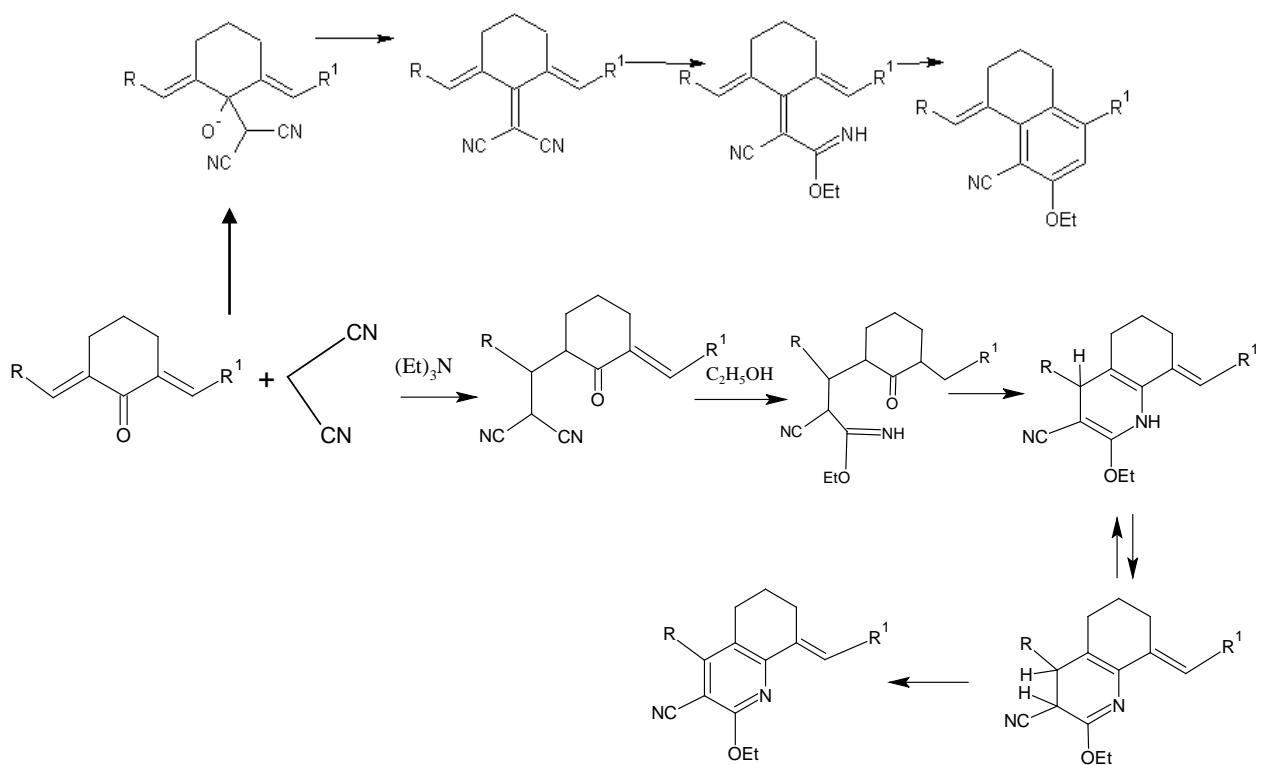
В спектрах ЯМР ¹H ключевыми являются сигналы 1.59 (т, CH₃CH₂), 1.61-1.64(м, H⁵), 1.95-2.01 (м, CH₃CH₂), 2.54-2.61(м, H⁷), 2.69-2.75 (м, H⁶), 6.87 (с, =C-H), 7.24-7.37(м, C₆H₅) для соединения 1; 1.58(т, CH₃CH₂), 1.63-1.66(м, H⁵), 1.95-2.04(м, CH₃CH₂), 2.63-2.68(м, H⁷), 2.70-2.71(м, H⁶), 6.57 (с, =C-H), 7.12-7.14 (м, Th) для соединения 2; 1.58 (т, CH₃CH₂), 1.61-1.64(м, H⁵), 2.06-2.12(м, CH₃CH₂), 2.40-2.46(м, H⁷), 2.76-2.79(м, H⁶), 6.91(с, =C-H), 7.30-7.41 (м, Fu + Ar) для соединения 3. Спектральные характеристики для соед. 1-3 обобщены в таблице 2.1.5.

Таблица 2.1.5 Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J, Гц) для тетрагидрохинолинов 1-3

Соединение	CH ₃ CH ₂	H ⁵	CH ₃ CH ₂	H ⁷	H ⁶	=C-H
------------	---------------------------------	----------------	---------------------------------	----------------	----------------	------

1	1.59	1.61- 1.64	1.95-2.01	2.54- 2.61	2.69- 2.75	6.87
2	1.58	1.63- 1.66	1.95-2.04	2.63- 2.68	2.70- 2.71	6.57
3	1.58	1.61- 1.64	2.06-2.12	2.40- 2.46	2.76- 2.79	6.91

Вероятную схему протекания данной реакции можно представить таким образом:



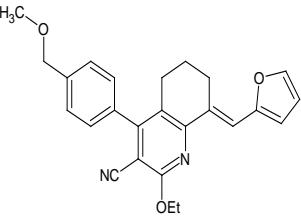
Сначала происходит активация метиленовой компоненты основным катализатором. Реакция может протекать по двум альтернативным направлениям, как нуклеофильное замещение оксо-группы (1,2-присоединение) с последующей азациклизацией, либо как 1,4-присоединение по сопряженной системе связей $C = C - C = O$ субстрата, с дальнейшей нуклеофильной атакой частично положительно заряженного β -олефинового

атома углерода. Присоединение одной молекулы спирта с образованием иминоэфира и последующую гетероциклизацию, ароматизацию за счет выброса протонов.

Подтвердить протекание реакции по второму направлению нам позволили данные двумерного спектра НМВС, в котором не наблюдалось корреляции протона илиденового типа с атомом углерода цианогруппы. Таким образом, выбранная нами реакция позволяет получать функционально замещенные хинолины, которые являются перспективными соединения в плане дальнейшего исследования химических свойств за счет содержания функциональных групп и изучения их биологической активности. Нами также было проведено исследование биологической активности полученных соединений путем виртуального скрининга и расчета в программе PASS.

Таблица 2.1.6 Расчет прогнозируемой биологической активности в программе PASS:

Соединение	Вид активности (Pi)	Вид активности (Pa)
	<ul style="list-style-type: none"> -Ингибитор поглощения нейромедиатора(5,3%) -Лечение деменции(3,3%) -Лечение болезни Альцгеймера(1,13%) 	<ul style="list-style-type: none"> -Ингибитор поглощения нейротрансмиттера(52,7%) -Лечение атеросклероза(50,3%) -Лечение деменции(47,7%)
	<ul style="list-style-type: none"> -Лечение нейродегенеративных заболеваний(6,2%) -Антидиабетические симптомы(3,6%) -Лечение атеросклероза(2,6%) 	<ul style="list-style-type: none"> -Ингибитор поглощения нейротрансмиттера(46,7%) -Лечение болезни Альцгеймера(45,3%)

		<p>-Лечение атеросклероза(40,9%)</p>
	<p>- Противовоспалительное действие (6,3%)</p> <p>- Лечение болезни Альцгеймера(4,9%)</p> <p>-Лечение нейродегенеративных заболеваний (3,12%)</p>	<p>- Противовоспалительное действие (58,3%)</p> <p>- Лечение болезни Альцгеймера(49,9%)</p> <p>-Лечение нейродегенеративных заболеваний (47,2%)</p>

Выводы

1. Впервые получены этоксизамещенные тетрагидрохинолины путем взаимодействия α,β -непредельных кетонов с динитрилом малоновой кислоты в условиях основного катализа.
2. Выбранные нами условия не требуют дополнительных очисток от неорганических реагентов (NaOH) и отвечают критериям экологичности (токсичный метиловый спирт заменен на этиловый спирт).
3. Направление протекания реакции кросс-сопряженных диенонов с динитрилом малоновой кислоты определяется строением субстрата
4. Состав и строение полученных соединений установлен с помощью элементного анализа, ЯМР ^1H , НМВС и ИК-спектров.