

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-АРИЛ-1-[(3(4))-ПИРИДИНИЛ]-2-ПРОПЕН-1-
ОНОВ С N- И C-НУКЛЕОФИЛАМИ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента 4 курса 412 группы

направления 04.03.01-«Химия»

Институт химии

Смирнова Антона Константиновича

Научный руководитель

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

Зав. кафедрой

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

Саратов 2020

Введение

Синтез соединений гидроазоловых и азиновых рядов активно привлекает к себе внимание учёных. Это объясняется их высокой и разнообразной биоактивностью.

Особенностью тиосемикарбазида и тиобарбитуровой кислоты является наличие в их структурах нуклеофильного реакционного центра, склонных к реакциям гетероциклизации и конденсации. На данный момент синтезировано немало пиразолинов и тиобарбитуратов, находящих применение в медицине и дальнейших синтезах.

Одним из типов таких производных являются N-тиокарбамоилпиразолины. Они активно изучаются, и уже доказывается, что они будут иметь определённую ценность не только как соединения с противовирусной, противоопухолевой и другими активностями, а также могут быть использованы в качестве синтонов тонкого органического синтеза.

Но и синтез новых производных тиобарбитуровых кислот не утратил своей актуальности, расширяя арсенал веществ с разнообразной биологической активностью.

Цель работы и обсуждение результатов

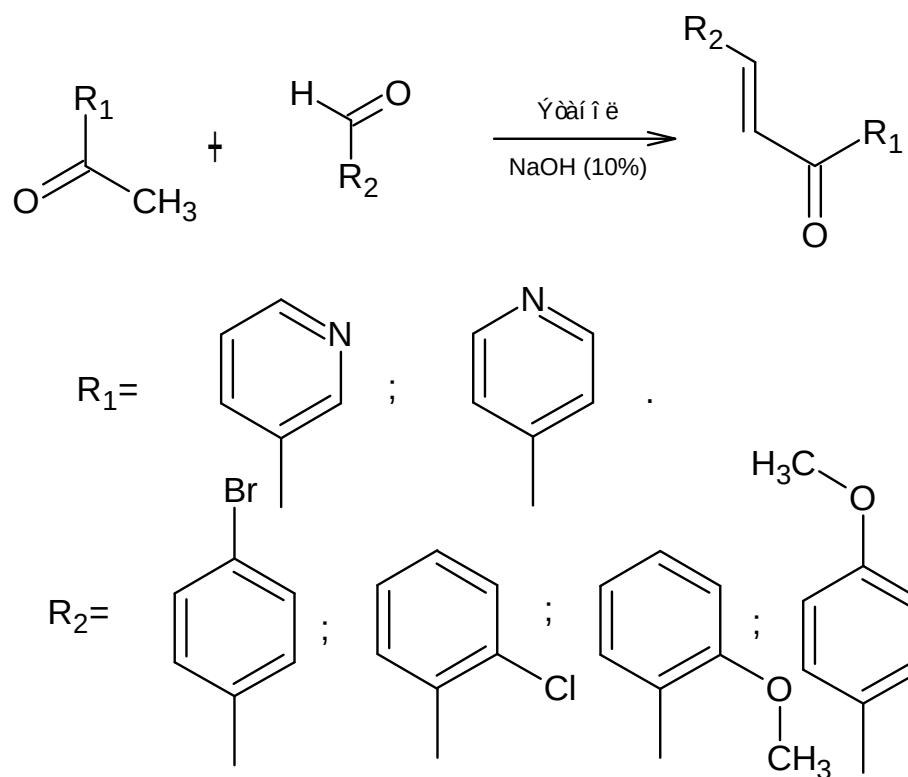
Целью данной работы является синтез новых N-тиокарбамолипиразолинов и производных тиобарбитуровой кислоты на основе взаимодействия 3-арил-1-пиридин(3,4)-ил-2-пропен-1онов (азахалконов) с тиосемикарбазидом и тиобарбитуровой кислотой, виртуальный скрининг вероятной биологической активности полученных соединений.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучение литературы за период 30 последних лет;
2. Синтез исходных азахалконов;
3. Получение новых пиразолинов путём проведения реакции азахалконов с тиосемикарбазидом
4. Получение аддуктов Михаэля реакцией азахалконов с тиобарбитуровой кислотой;
5. Установление состава строения полученных соединений элементным анализом и спектральными методами;
6. Виртуальный скрининг биоактивности полученных N-тиокарбамолипиразолинов по программе PASS.

Синтез исходных азахалконов.

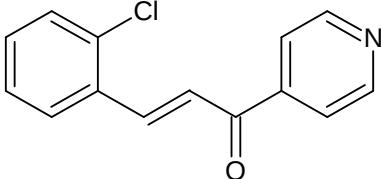
Получение 3-арил-1-пиридин(3,4)-ил-2-пропен-1онов проводилось при перемешивании эквимолярных количеств (3,4)-ацетилпиридинов и замещённых бензальдегидов в этиловом спирте в присутствии 10%-ого водного раствора гидроксида натрия.



Таким образом, были получены следующие исходные азахалконы, приведённые в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

| | | | |
|---|--|--------------------|---|
| 1 | | $C_{14}H_{12}NOBr$ | 3-(4-бромфенил)-1-пиридин-3-ил-2-пропен-1-он |
| 2 | | $C_{15}H_{15}NO_2$ | 3-(4-метоксифенил)-1-пиридин-3-ил-2-пропен-1-он |
| 3 | | $C_{15}H_{15}NO_2$ | 3-(2-метоксифенил)-1-пиридин-4-ил-2-пропен-1-он |

| | | |
|--|--------------------|--|
|  4 | $C_{14}H_{12}NOCl$ | 3-(2-хлорфенил)-1-пиридин-4-ил-2-пропен-1-он |
|--|--------------------|--|

Чистота синтезированных веществ была доказана методом ТСХ и сравнением Т.пл. полученных соединений с литературными данными.

Синтез целевых соединений.

Взаимодействие азахалконов с тиосемикарбазидом.

Как известно, тиосемикарбазиды являются нуклеофилами. Циклоконденсация азахалконов с ними приводит к получению гетероциклических продуктов разных типов, содержащих 2 и более атома азота. Наличие функционального замещения в молекулах этих гетерокислов определяет их высокую реакционную способность, а введение фармакофорных фрагментов расширяет границы медико-биологических возможностей.

Нами установлено, что при нагревании азахалконов 1, 2 с тиосемикарбазидом в этиловом спирте 3-5 часов без активации реагента получаются тиокарбазоны 3,4 выделяющиеся при охлаждении реакционной смеси. При кипячении в течении 12-15 часов в изопропиловом спирте в присутствии триэтиламина происходит азациклизация с образованием N-тиокарбамоилпиразолинов 5, 6 с выходами 45-60%.

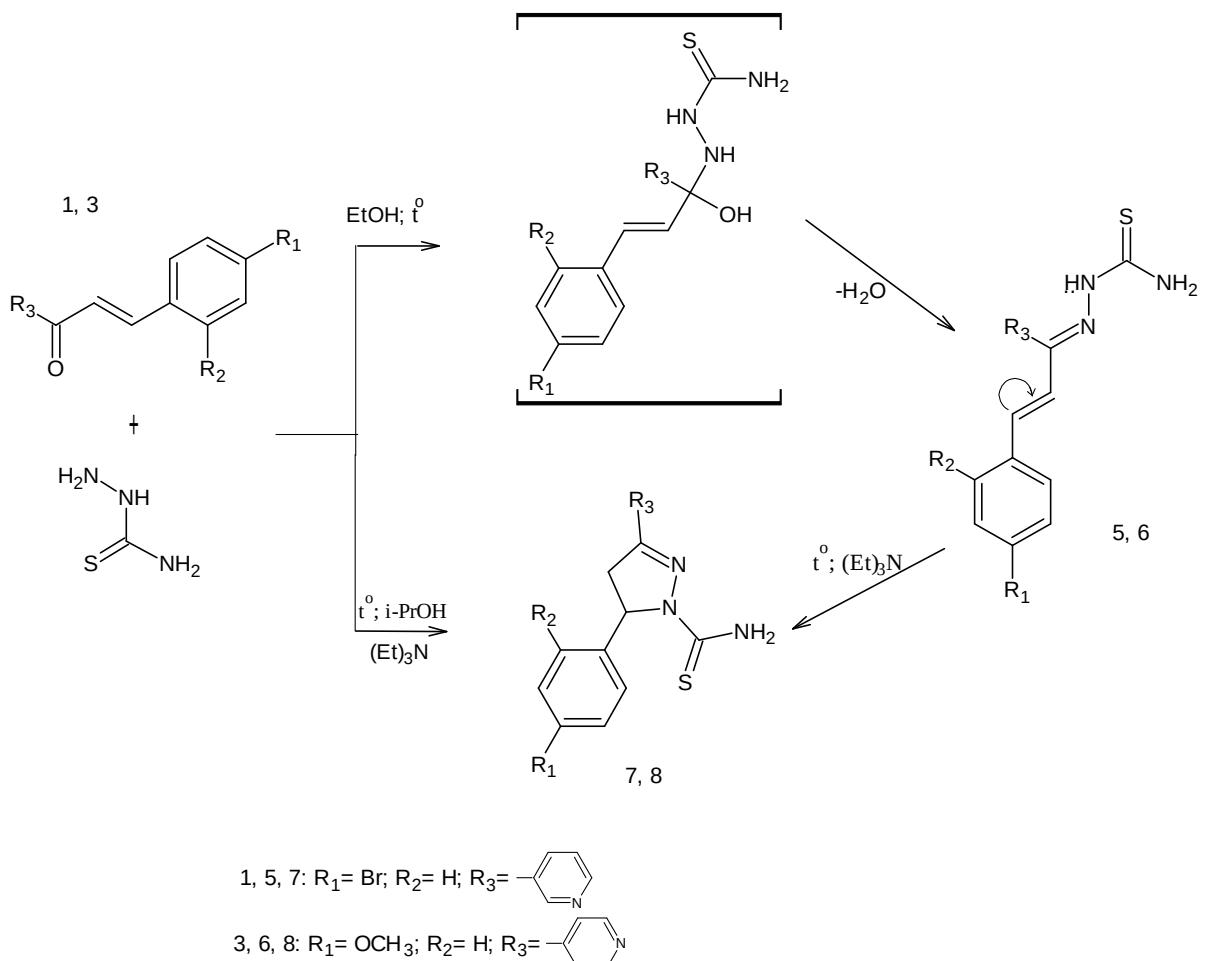


Схема 2.1. Механизм взаимодействия азахалконов с тиосемикарбазидом в различных условиях.

Строение и состав полученных нами карбазонов 3, 4 и пиразолинов 5, 6 подтверждены данными элементного анализа ИК-, ЯМР¹H, ¹³C-спектроскопии. В спектрах ПМР характеристичными являются сигналы протонов тиокарбамидного фрагмента, дающие раздельные сигналы для первичной (9,32-10,55 м.д.) и вторичной (1,8-2,0 м.д.) тиоамидных групп. В спектрах ЯМР ¹³C характеристичным является сигнал α -углеродного атома боковой цепи относительно арильного заместителя. В пиразолинах этот атом - насыщенный и даёт сигнал в сильном поле (51,6-53,9 м.д.), а в тиокарбазонах α, β -углеродные атомы боковой цепи - sp²-гибридизованные и резонируют в области 115-156 м.д.

Взаимодействие азахалконов с тиобарбитурой кислотой.

Для получения новых представителей функционально замещённых циклических карбамидов гидропиридинового ряда нами было изучено взаимодействие 3-арил-1-пиридин-(3,4)-ил-2-пропен-1-онов с тиобарбитурой кислотой, являющейся СН-кислотой. Получение целевых продуктов происходило по реакции Михаэля.

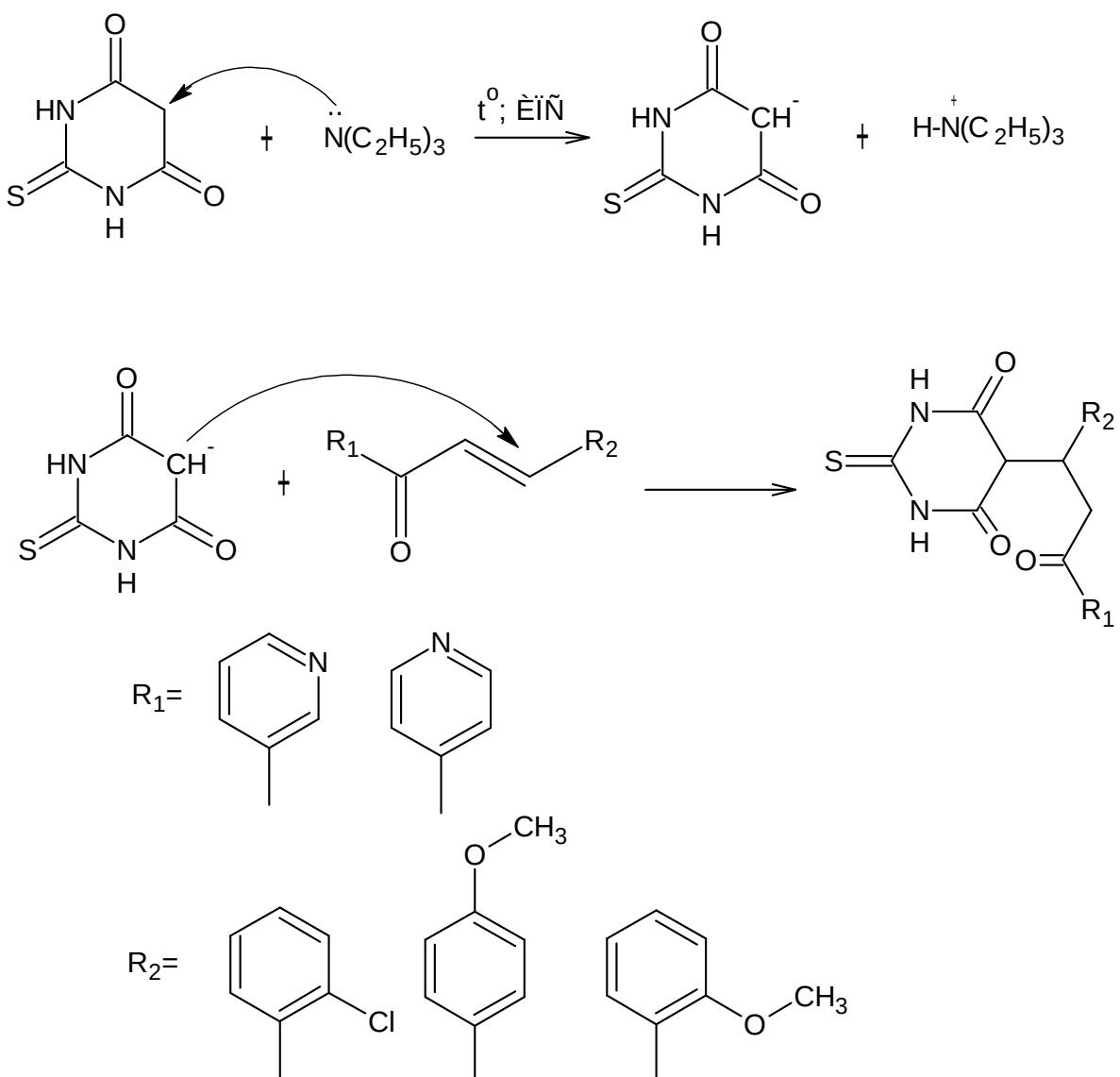


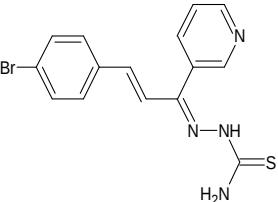
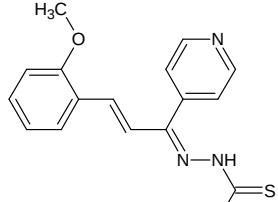
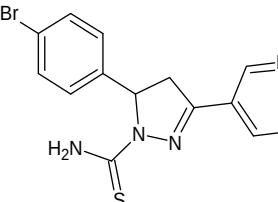
Схема 2.2. Взаимодействие тиобарбитурой кислоты с азахалконами.

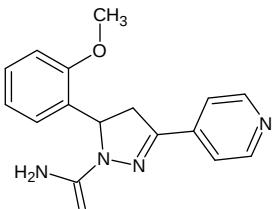
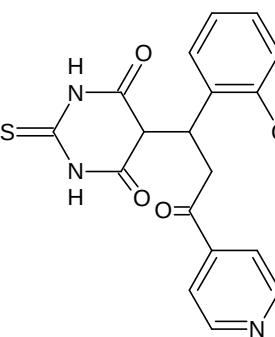
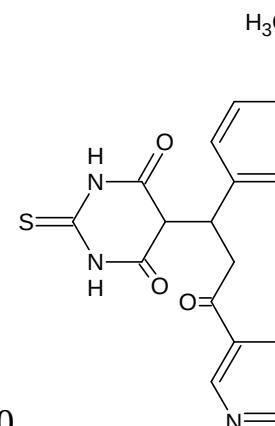
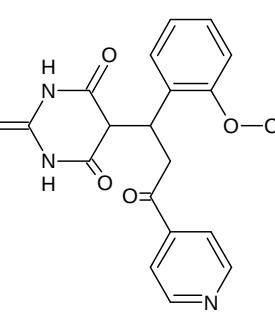
Синтез производных тиобарбитурой кислоты проводился при кипячении в изопропиловом спирте в течение 1-3 часов, в присутствии триэтиламина. Выходы составили до 54%.

Характеристики и свойства полученных соединений.

В таблице 2.2. представлены выходы, Т.пл. и результаты элементного анализа для всех подтверждённых соединений.

Таблица 2.2.

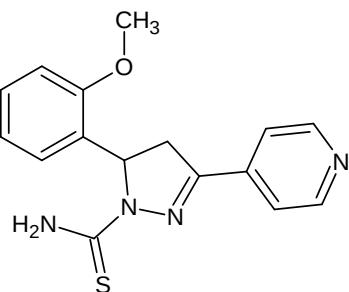
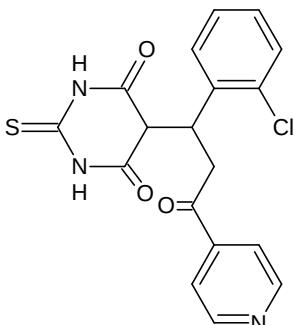
| Структура брутто-формула | и | Выход, % | Т.пл °C | Элементный состав, <u>Найдено/вычислено, %</u> | | | | | |
|---|---|-------------|-------------|---|----------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|----|
| | | | | C | H | N | S | Br | Cl |
|  | 5 | 69 | 164- 166 | 49,8 9 49,7 2 | 3,9 0 3,8 7 | 15,4 0 15,4 7 | | 22,0 8,81 8,84 0 | 3 |
| C ₁₅ H ₁₄ N ₄ SBr | | | | | | | | | |
|  | 6 | 71 | 176- 177 | 61,2 3 61,5 4 | 5,2 4 5,1 9 | 18,0 2 17,9 5 | 10,2 0 10,2 6 | | |
| C ₁₆ H ₁₇ N ₄ SO | | | | | | | | | |
|  | 7 | 47 | 184- 185 | 50,1 8 49,8 6 | 3,6 1 3,6 0 | 15,3 9 15,5 1 | | 22,1 0 22,1 6 | |
| C ₁₅ H ₁₃ N ₄ SBr | | | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|-----------|---------------------|--|--|--|--|--------------------------------|
|  <p>8 C₁₆H₁₆N₄SO</p> | <p>56</p> | <p>197- 199</p> | <p><u>61,0</u> <u>9</u> 61,5 4</p> | <p><u>5,0</u> <u>2</u> 5,1 9</p> | <p><u>18,3</u> <u>4</u> 17,9 5</p> | <p><u>10,6</u> <u>9</u> 10,2 6</p> | |
|  <p>9 C₁₈H₁₄N₃SO₃Cl</p> | <p>40</p> | <p>247- 249</p> | <p><u>55,4</u> <u>7</u> 55,6 7</p> | <p><u>3,9</u> <u>2</u> 3,6 1</p> | <p><u>11,0</u> <u>2</u> 10,8 2</p> | <p><u>7,83</u> <u>8,25</u></p> | <p>9,7 9 9,1 4</p> |
|  <p>10 C₁₉H₁₇N₃SO₄</p> | <p>48</p> | <p>198- 199</p> | <p><u>59,3</u> <u>0</u> 59,5 3</p> | <p><u>5,0</u> <u>3</u> 4,4 4</p> | <p><u>10,5</u> <u>6</u> 10,9 7</p> | <p><u>8,83</u> <u>8,36</u></p> | |
|  <p>11</p> | <p>54</p> | <p>250- 251</p> | <p><u>59,1</u> <u>2</u> 59,5 3</p> | <p><u>4,1</u> <u>0</u> 4,4 4</p> | <p><u>11,3</u> <u>9</u> 10,9 7</p> | <p><u>7,91</u> <u>8,36</u></p> | |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| C ₁₉ H ₁₇ N ₃ SO ₄ | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

Состав и строение соединений 5-11 подтверждены элементным анализом и спектральными методами. Данные ИК-спектров представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3.

| Соединение | ИК-спектр | |
|---|---|--|
| | $\nu, \text{см}^{-1}$ | $\delta, \text{см}^{-1}$ |
|  | 3408 (NH ₂) 1633 (-C=N-) 1600; 1541 (C-C) 1370 (C=S) 1041 (-OCH ₃) | 789 (NH ₂) |
|  | 3385 (NH) 3049 (=CH) 2981 (CH ₂) 2862 (CH) 1701 (C=O) 1583 (C=O) 1540 (-C=N-) 1388 (C=S) | 1452; 1419; 783; 528 (CH) 746; 711; 698 (CCl) |

Для подтверждения структуры соединений 10,11 в таблице 2.4. представлены основные сигналы спектров ЯМР¹Н.

Таблица 2.4.

| Соединение | C(Ar-H), м.д. | C5-H, м.д. | CH2, м.д. | (3,4)-Py, м.д. | Ar, м.д. |
|------------|------------------|---------------|-----------|-------------------|----------|
| | | | | | |

| | | | | | |
|--|---------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | 5,03, м | 4,05, д.д. | 4,76, д.д. | 9,00-7,98 м | 7,48- 7,10 м |
| | 4,87 м | 4,20 синглет | 3,57 синглет | 8,67-7,88 м | 7,64- 7,15 м |

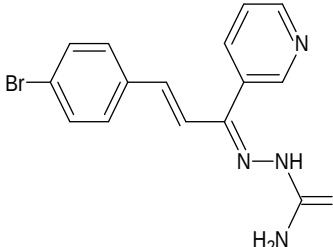
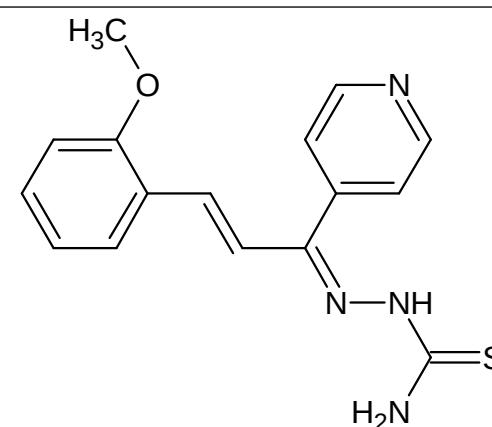
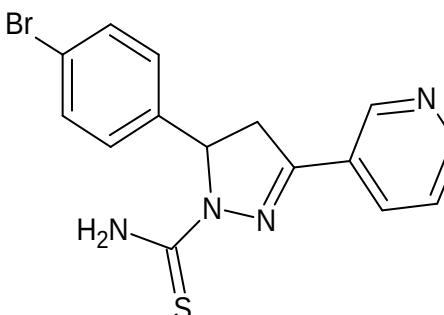
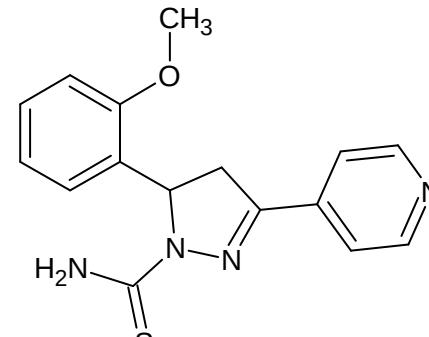
Полученные соединения 5-11 предполагают наличие биологической активности. Для установления вероятной биоактивности был проведён виртуальный скрининг по программе PASS. С её помощью для полученных соединений удалось установить вероятность предполагаемых видов активности (Ра) с минимальной вероятностью наличия побочных эффектов (Ри).

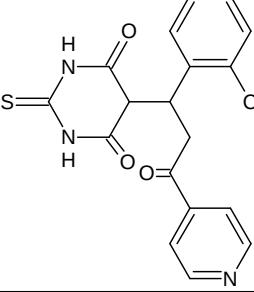
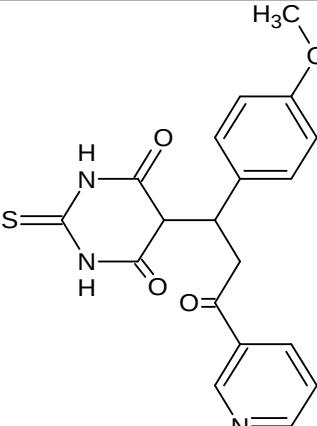
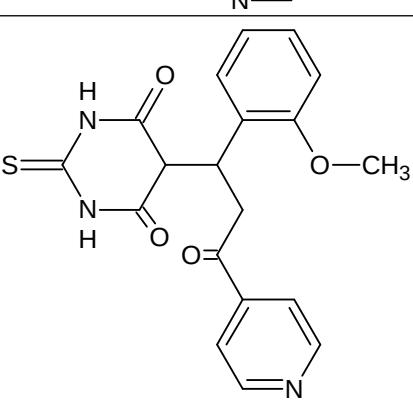
Прогноз показал преобладание у тиокарбазонов и пиразолинов противоопухолевых свойств и регулятора процессов синтеза в организме. Соединения, полученные на основе тиобарбитуревой кислоты, проявляют себя как ингибиторы реакций метаболизма, а также могут быть использованы как антикоагулянты.

Прогноз её проявления, рассчитанный с использованием программы PASS, представлен в таблице 2.5.

Таблица 2.5.

| Соединение | Вероятность, | Активность |
|------------|--------------|------------|
|------------|--------------|------------|

| | % Pa Pi | | |
|---|------------|-------|--|
| | Pa | Pi | |
|  | 0,640 | 0,004 | Противоопухоловая (меланома) |
| | 0,573 | 0,004 | Противоопухоловая (рак головного мозга) |
| | 0,549 | 0,024 | Регулятор метаболизма нуклеотидов |
|  | 0,654 | 0,001 | Ингибитор фальципайна |
| | 0,631 | 0,004 | Противоопухоловые свойства |
| | 0,668 | 0,014 | Регулятор метаболизма нуклеотидов |
|  | 0,631 | 0,008 | Антимикобактериальный препарат |
| | 0,598 | 0,005 | АПФ-ингибитор аминопептидазы |
| | 0,543 | 0,002 | Ингибитор простагландин- E2 синтазы |
|  | 0,650 | 0,003 | МАО ингибирование |
| | 0,540 | 0,014 | Антимикобактериальные свойства |
| | 0,518 | 0,017 | Противоопухоловые свойства (рак груди) |
| | 0,649 | 0,005 | Ингибитор скопления тромбоцитов |

| | | | |
|--|-------|-------|---|
|  | 0,656 | 0,016 | Ингибитор пероксидазы хлорид |
| | 0,501 | 0,009 | Антикоагулянт |
|  | 0,682 | 0,004 | Ингибитор скопления тромбоцитов |
| | 0,536 | 0,002 | Стероидный ингибитор альфа-монооксигеназы |
| | 0,493 | 0,009 | Антикоагулянт |
|  | 0,660 | 0,004 | Ингибитор скопления тромбоцитов |
| | 0,649 | 0,016 | Спазмолитическая, мочевыделительная |
| | 0,473 | 0,010 | Антикоагулянт |

Выводы

1. Выполнен поиск и изучение литературы на тему исследования за последние 30 лет, доказавший актуальность проведённых исследований.
2. Разработана методика получения тиосемикарбазонов и пиразолинов при взаимодействии пиридинсодержащих халконов с тиосемикарбазидом.
3. Подобраны оптимальные условия региоселективного взаимодействия тиобарбитуровой кислоты с азахалконами с добавлением триэтиламина.
4. Строение и состав полученных производных тиобарбитуровой кислоты, тиосемикарбазонов и пиразолинов, содержащих пиридиновый фрагмент, было доказано данными ИК, ЯМР¹Н спектроскопии, элементного анализа.
5. Осуществлён виртуальный скрининг биоактивности полученных соединений, подтвердивший перспективность дальнейших исследований веществ как ингибиторов клеточного метаболизма, противоопухолевых и антикоагулянтных препаратов.