

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 биорганической химии

**ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИН-1-ОН В МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ
ПРЕВРАЩЕНИЯХ С N-НУКЛЕОФИЛАМИ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы
направления 04.03.01 - органическая химия

Института химии

Айриян Аревик Арамовны

Научный руководитель:

Доцент, к.х.н.

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

Мажукина О.А.

Зав. кафедрой:

Д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

Федотова О.В.

Саратов 2016

Введение

Актуальность и цель работы

Производные пиримидина являются важным классом азаетероциклических соединений и ключевыми структурами во многих натуральных продуктах и биологически активных веществах, играющих исключительную роль в биоэнергетике организма, они определяют высокую практическую значимость исследований в данном направлении.

Известно, что развивающимся методом получения новых биологически активных соединений, включающих дигидропиримидиновый фрагмент, являются многокомпонентные реакции, которые протекают с участием трех или более соединений, реагирующих одновременно, но последовательно, с формированием нового продукта, содержащего основные структурные части всех исходных молекул. Прогресс в химии многокомпонентных реакций и повышенный интерес к ним по сравнению с традиционными многостадийными синтезами служит свидетельством большого синтетического потенциала этого подхода.

Примером такого типа взаимодействия является реакция Биджинелли, представляющая широкие возможности для синтеза новых веществ с фармакофорными фрагментами при действии таких азануклеофилов, как (тио)мочевина и аммиак.

Продукты реакции, дигидропиримидины, широко используются в фармацевтической промышленности в качестве блокаторов канала кальция, противогипертонических агентов и альфа-1n-антагонистов, противотуберкулёзных, противоопухолевых, противовирусных, кардиотропных препаратов. Данные свойства были также протестированы в программе PASS.

Большое внимание привлекают и производные веществ хиназолинового ряда из-за большого числа различных биологических и лечебных свойств. Например, они используются в качестве лигандов для

бензодиазепиновых и ГАМК-рецепторов в центральной нервной системе, являются ингибиторами фосфорилирования. Некоторые из них показывают замечательную активность в качестве противоопухолевых, противовирусных и противотуберкулёзных средств.

В связи с этим, целью настоящей работы явилось изучение сравнительного поведения 3,4-дигидронафталин-1(2*H*)-она в условиях классической реакции Биджинелли при нагревании в кислой среде с арилальдегидами и мочевиной, либо тиомочевиной, как нуклеофильными реагентами, а также при микроволновой активации реакционной массы в условиях ее «one-pot» проведения.

При этом в задачи исследования входило:

- 1) введение тетрагидронафталин-1-она в многокомпонентную «one-pot» модифицированную реакцию Биджинелли с ароматическими альдегидами и (тио)карбамдами;
- 2) установление влияния заместителей в ароматическом кольце и условий осуществления превращения на время протекания реакции, строение и выход продуктов реакции;
- 3) определение строения полученных продуктов методами ИК и ЯМР спектроскопии.

Научная новизна

Были проведены модифицированные реакции Биджинелли с использованием ароматических альдегидов, (тио)мочевин, тетрагидронафталин-1-она и получены биологически активные тетрагидробензохиназолин(ти)оны. Также была установлена зависимость выхода и строения полученных продуктов от характера заместителя и условий протекания реакций.

Практическая значимость

Согласно результатам расчёта виртуального скрининга при помощи программы PASS, можно сделать вывод, что наибольшей активностью полученные соединения обладают в отношении ингибирования ферментов метаболизма стероидных гормонов. Кроме того, 4-(10*b*-гидрокси-2-оксо-1,2,3,4,4*a*,5,6,10*b*-октагидробензо[*h*]хиназолин-4-ил)бензойная кислота

является ингибитором альфа-4 бета-2 никотиновых рецепторов, играющих основную роль в развитии никотиновой зависимости и желании курить. Таким образом, полученные бензохиназолиноны могут быть рекомендованы как перспективные соединения для дальнейших фармакологических исследований.

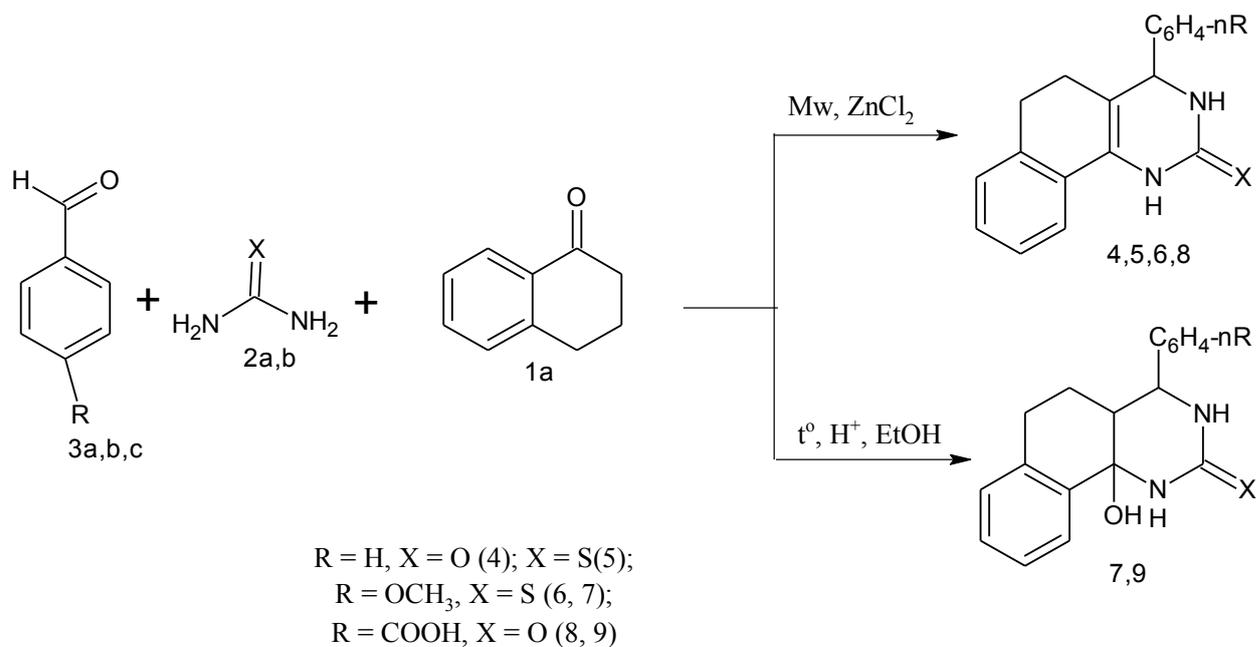
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Многокомпонентные превращения с участием тетрагидронафталин-1-она

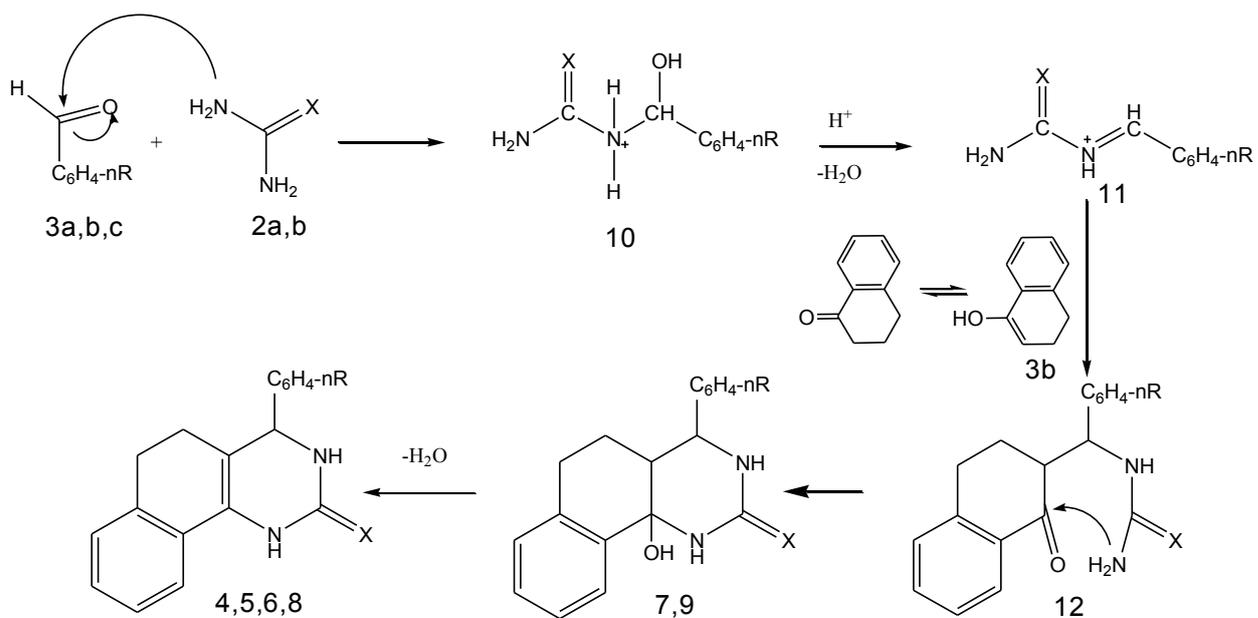
В последнее время многокомпонентные «one-pot» превращения привлекают все больше внимания исследователей, так как позволяют провести реакцию в одной колбе, без разделения стадий.

Ранее были найдены условия реакции Биджинелли (микроволновое излучение и нагревание в ионных жидкостях) применительно к тетрагидронафталин-1-ону. При этом, согласно классическому механизму, в качестве продуктов реакции были выделены 3,4,5,6-тетрагидро-4-(4-R-фенил)бензо[h]хиназолин-2(1H)-(ти)оны.

В настоящем исследовании в модифицированной реакции Биджинелли, в зависимости от условий проведения синтеза и характера заместителя в альдегиде, кроме ожидаемых 3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2(1H)-(ти)онов **(4,5,6,8)**, были выделены интермедиаты их образования 1,4,4a,5,6,10b-гексагидро-10b-гидроксибензо[h]хиназолин -2(3H)-(ти)оны **(7,9)**.



Реакция, предположительно, протекает по следующей схеме:



На первом этапе происходит нуклеофильная атака аминогруппы мочевины по карбонильному углероду альдегида с образованием иминового интермедиата (**10**), так называемого основания Шиффа. Далее полученный полупродукт вступает в конденсацию с енольной формой тетрагидронафталин-1-она. Последующая N-циклизация **12** и дегидратация **7,9** ведут к образованию целевого бензохиназалинона **4,5,6,8**.

В ЯМР¹H продуктов **4,5,6,8** присутствуют: синглет метинового протона в области 4.90-5.70 м.д., мультиплет метиленовых протонов в области 2.10-2.80 м.д., сигналы протонов амидных групп при 7.82-9.73 м.д.

В ЯМР¹H спектрах полукеталей **7,9** сигналы метиленовых и метиновых протонов проявляются в виде мультиплетов в области 2.57-2.64 м.д. и 6.10-6.26 м.д. соответственно; сигнал полукетального гидроксила отмечается при 4.50 м.д.

Также во всех соединениях присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6.82-7.72 м.д.

Для соединений **6,7** синглеты протонов метоксильной группы фиксируются при 3.76-3.85 м.д. Синглеты протонов карбоксильных групп соединений **8,9** наблюдаются при 13.05 м.д.

Согласно данным двумерного спектра HSQC, отмечены корреляции метинового (5.00 м.д./60.0 м.д.) и метиленовых (2.50 м.д./40.0 м.д.) протонов с соответствующими углеродными атомами, отсутствие же корреляции в области 8.50 – 13.00 м.д. позволяет предположить, что протоны, имеющие химический сдвиг в этой области находятся у гетероатомов, что подтверждает предложенные структуры.

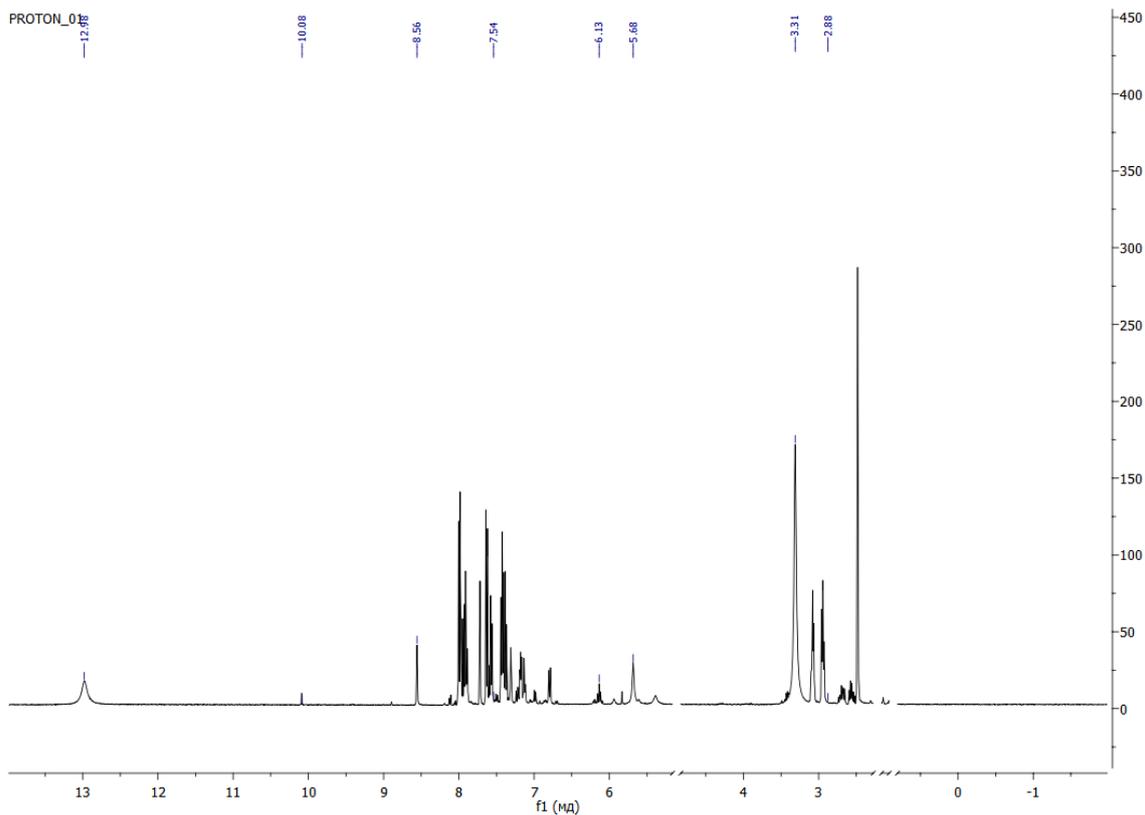


Рис. 1. ЯМР ^1H спектр 4-(10b-Гидрокси-2-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,10b-октагидробензо[h]хиназолин-4-ил)бензойной кислоты (9) ($\text{DMSO}-d_6$)

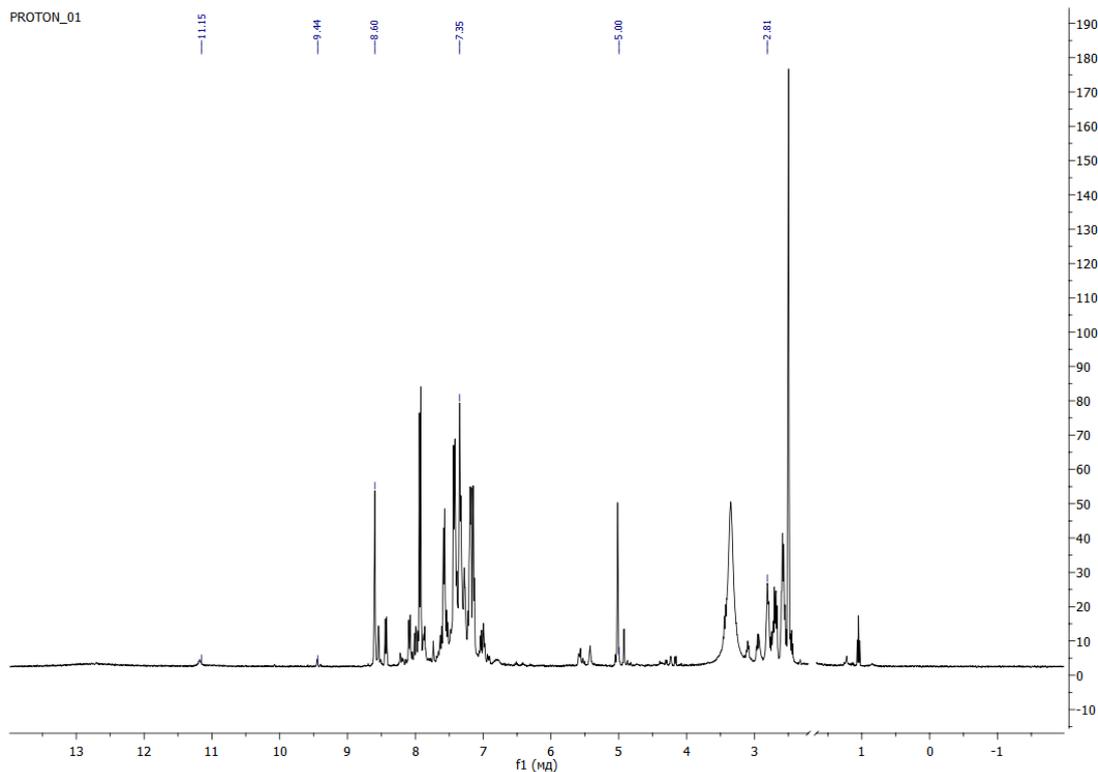


Рис. 2. ЯМР ^1H спектр 4-(2-Оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h]хиназолин-4-ил) бензойной кислоты (8) ($\text{DMSO}-d_6$)

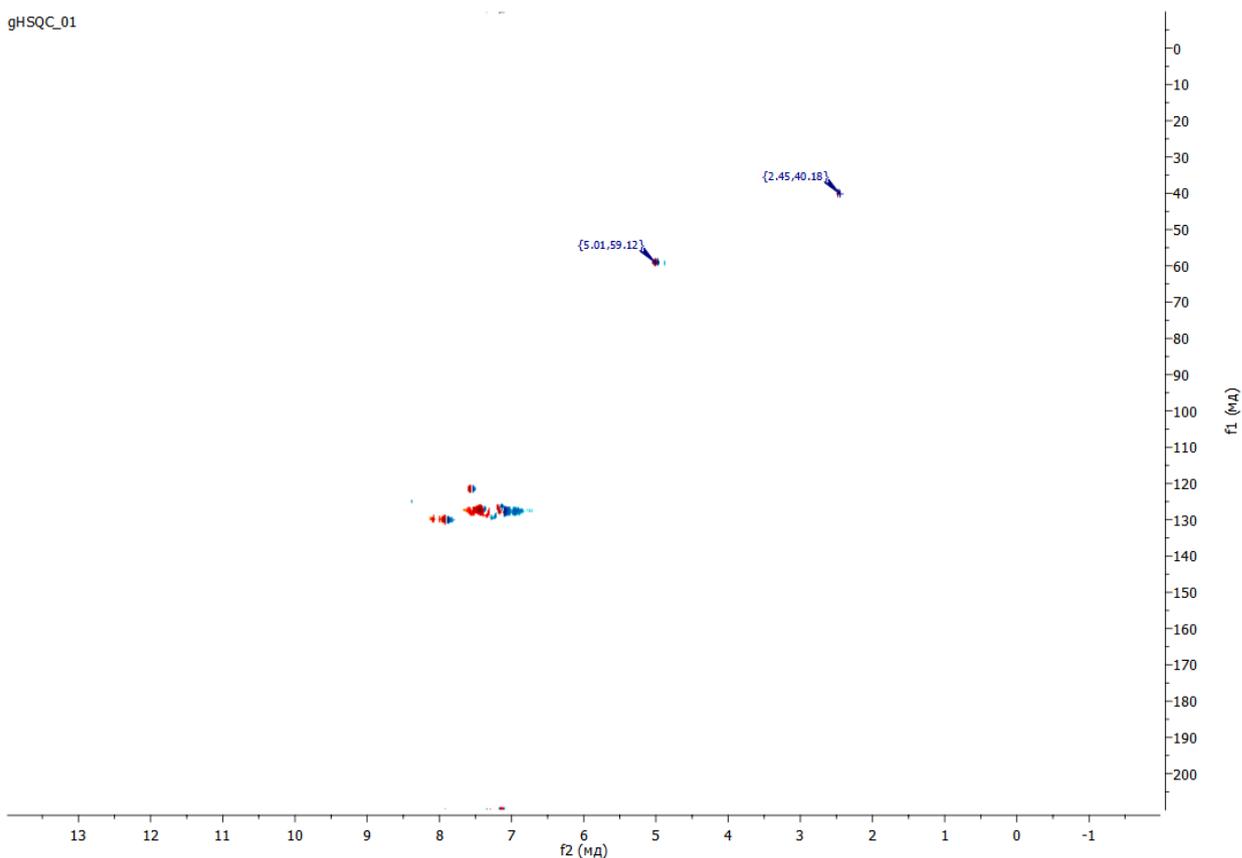


Рис. 3. Двумерный спектр HSQC 4-(2-Оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h]хиназолин-4-ил) бензойной кислоты (8) (DMSO- d_6)

Таблица 1. Зависимость выходов замещенных бензохиназалинонов от условий протекания реакции и характера реагентов

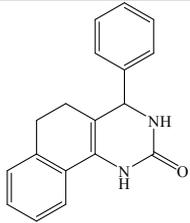
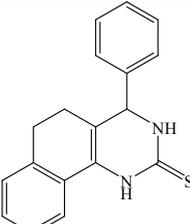
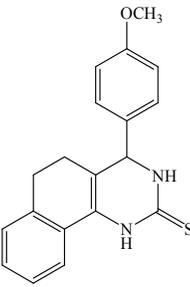
№ соед.	R=	X=	Условие	Время, ч	Выход, %
(4)	-H	O	MW	2	1.5
(5)	-H	S	MW	45	5.5
(6)	-OCH ₃	S	MW	3	12
(7)	-OCH ₃	S	t ^o	28	31
(8)	-COOH	O	MW	1	60,5
(9)	-COOH	O	t ^o	96	12

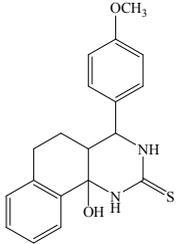
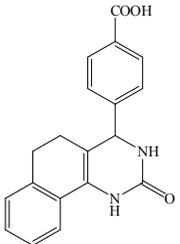
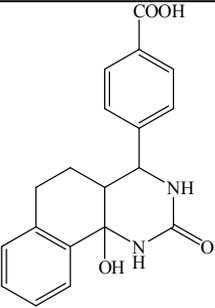
Анализ экспериментальных данных показал, что выход и время протекания реакции зависят от условий проведения реакции и характера альдегидов. При проведении реакции в условиях микроволнового излучения

время образования продуктов сокращается в десятки раз, что обусловлено быстрым и значительным разогревом реакционной смеси и способностью МВ-излучения активировать молекулы реагентов.

Наибольший выход наблюдается для продуктов конденсации тетрагидронафталин-1-она с 4-формилбензойной кислотой, имеющей сильную акцепторную группировку в ароматическом кольце. Это обусловлено тем, что электроноакцепторный фрагмент приводит к увеличению частично положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы, что облегчает вступление альдегида в реакцию конденсации.

Таблица 2. Данные элементного анализа, ИК и ЯМР¹Н спектроскопии соединений 4,5,6,7,8,9

№	Формула	Т.пл. °С	Найдено/Вычислено, %			ИК, см ⁻¹	ЯМР ¹ Н, δ, м.д.
			С	Н	Н		
4		223-225	<u>74.35</u> 74.88	<u>6.16</u> 6.65	<u>10.87</u> 10.52	1690 (C=O «Амид I») 1650 (NH, C-N «Амид II») 1610-1450 (Ar)	9.73 (с., 1H, NH) 7.82 (с., 1H, NH) 5.65 (с., 1H, CH) 2.55-2.90 (м. 4H, CH ₂) 7.26-7.72 (м., Ar)
5		190-192	<u>73.97</u> 73.69	<u>5.48</u> 5.28	<u>9.59</u> 9.27	1280 (N-CS-N) 1130 (>C=S) 1630-1440 (Ar)	9.73 (с., 1H, NH) 7.82 (с., 1H, NH) 4.90 (с., 1H, CH) 2.55 - 2.70 (м. 4H, CH ₂) 7.12-7.40 (м., Ar)
6		69-71	<u>70.78</u> 70.20	<u>5.63</u> 5.83	<u>10.04</u> 10.53	2900 (Ar-OCH ₃) 1300 (N-CS-N) 1050 (>C=S) 1500; 1600 (Ar)	7,82 (с., 1H, NH) 9.73 (с., 1H, NH) 3.89 (с., 3H, OCH ₃) 5.00 (с., 1H, CH) 2.68 -2.80 (м. 4H, CH ₂) 3.00 (м. 2H, CH ₂) 6.82-7.45 (м., Ar)

7		163-165	<u>65.39</u> 65.91	<u>5.12</u> 5.22	<u>7.95</u> 8.50	2880 (Ar-OCH ₃) 3550 (ОН-своб.) 3300 (NH) 1280 (N-CS-N) 1130 (>C=S)	8.58 (д., 1H, NH) 9.57 (д., 1H, NH) 6.25 – 6.30 (м., 1H, CH) 5.75 (неразр.д. 1H, CH) 2.60 - 2.95 (м. 4H, CH ₂) 6.85-7.55 (м., Ar) 4.51 (с, 1H, OH) 3.94 (с, 3H, OCH ₃)
8		302-303	<u>71.44</u> 71.77	<u>5.36</u> 5.07	<u>8.26</u> 8.28	1691 (C=O алиф.) 1700 (COOH) 3243 (NH, C-N «Амид II») 3099-3061 (C-H, Ar) 1609-1453 (Ar)	8.55 (с., 1H, NH) 9.45 (с., 1H, NH) 5.00 (с., 1H, CH) 2.52 - 3.20 (м. 4H, CH ₂) 7.26-7.72 (м., Ar) 13.00 (с, 1H, COOH)
9		256-259	<u>67.44</u> 66.90	<u>4.79</u> 4.86	<u>8.33</u> 8.20	1500 – 1600 (Ar) 1720 (Ar-COO-) 1690 (C=O) 3300 (NH) 2700(ОН-связ.)	10.15 (с., 1H, NH) 8.55 (с., 1H, NH) 6.10 - 6.25- (м., 1H, CH) 5.83 (неразр. д., 1H CH) 5.02 (с., 1H, OH) 2.55 -3.06 (м. 4H, CH ₂) 7.10-8.05 (м., Ar) 13.05 (с, 1H, COOH)

Выводы

1. Изучено взаимодействие тетрагидронафталин-1-она с (тио-)карбамидами и ароматическими альдегидами, приводящее к образованию бензохиназолинонов нового типа в условиях модифицированной «one-pot» реакции Биджинелли при термическом и микроволновом воздействиях.
2. Найдено, что электроноакцепторные группы в арилальдегиде увеличивают выход продуктов.
3. Отмечено увеличение выхода целевых продуктов и сокращение времени реакции, при проведении модифицированной реакции Биджинелли в условиях микроволновой активации.
4. Сочетанием методов ИК, ЯМР ^1H и двумерной HSQC спектроскопии установлено строение вновь синтезированных соединений.