

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 дилиденцикланонов с 3,5-диамино-1,2,4-
триазолом**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 421 группы
по направлению 44.03.01 Педагогическое образование, профиль «Химия»

Института химии

Уткиной Юлии Андреевны

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.

В органической химии при синтезе практически ценных гетероциклических соединений на протяжении длительного времени в качестве исходных субстратов или полупродуктов используются 1,3-дикарбонильные соединения или их аналоги непредельные производные циклических кетонов. Интерес к данным системам обусловлен наряду с вопросами теоретической химии – высокая реакционная способность и многоцентровость, так и обширными возможностями их практического применения в качестве биологически активных веществ с антимикробной активностью.

Из многочисленных превращений данных субстратов наиболее изучены реакции с азотсодержащими бис- и полинуклеофильными реагентами (гидразинами, гидроксиламином, мочевиной). Работы последних лет посвящены изучению их взаимодействия с аминоазолами, *o*-фенилендиамином.

В связи с этим, целью настоящей работы является изучение особенностей взаимодействия дибензилиденциклопента(гекса)нонов с 3,5-диамино-1,2,4-триазолом и выявление оптимальных условий синтеза.

При этом в задачи исследования входит решение вопросов по изучению:

1. поведения дилиденцикланонов в реакциях с 3,5-диамино-1,2,4-триазолом;
2. строения впервые полученных соединений, вероятных механизмов протекания превращений;
3. биологической активности синтезированных соединений.

Структура работы.

Выпускная квалификационная работа состоит из 3 глав:

1. Синтез N-содержащих систем на основе 1,3-дикарбонильных соединений (литературный обзор)

2.Цель исследования и обсуждение результатов

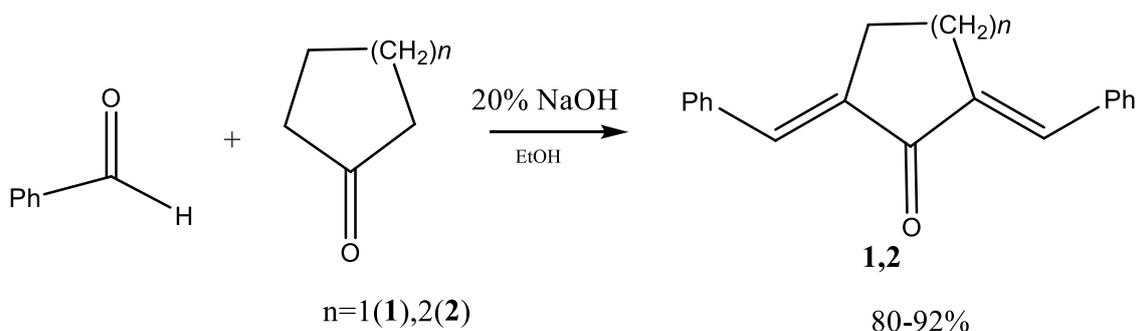
3.Экспериментальная часть

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Объекты исследования

В качестве исходных соединений нами были выбраны ранее известные диилиденцикланоны, которые обладают высокой реакционной способностью и содержат в своем строении несколько реакционных центров - карбонильная группа, система сопряженных связей.

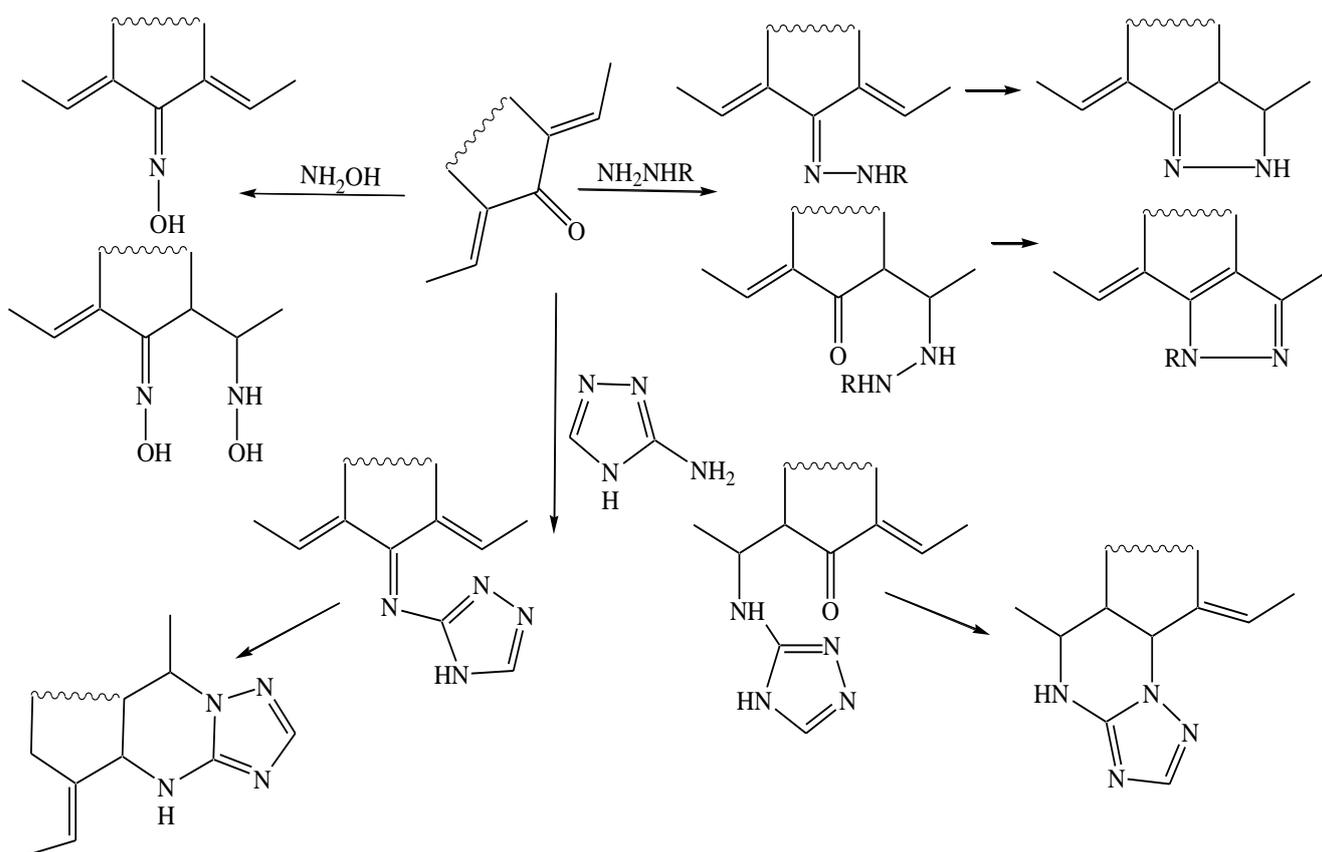
Диеноны **1,2** были получены посредством кротоновой конденсации альдегида с соответствующим циклическим кетоном в условиях основного катализа.



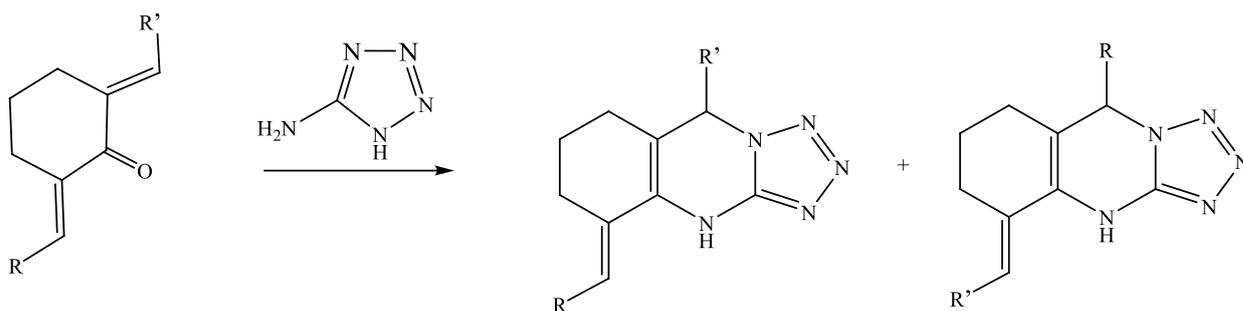
2 Взаимодействие дибензилиденциклопента(гекса)ноновс 3,5-диамино-1,2,4-триазолом

Ранее в литературе отмечалось, что использование α,β -непредельных кетонов, в частности диенонов в реакциях с полинуклеофильными реагентами позволяет прогнозировать различные типы продуктов. Данный факт обусловлен неоднозначной реакционной способностью диенонов (реакции по карбонильной группе, кратной связи субстрата, системе сопряженных связей) и многоцентровостью реагентов.

Особое внимание в последнее время уделяют взаимодействию данных синтонов с аминоазолами, так как продуктом взаимодействия являются практически ценные азолохиназолины, которые являются структурными аналогами природных алкалоидов.



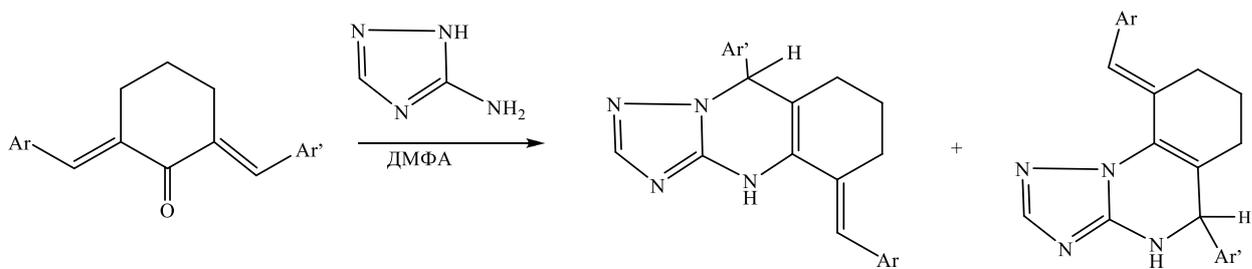
Ранее было изучено взаимодействие диенонов с 5-амино-1,2,3,4-тетразолом посредством кипячения реагентов в растворе ДМФА. Особенностью данных реакций явилось образование линейных систем-гексагидротетразолохиназолинов.



R = Ph, 4-OMeC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, Fu, Th

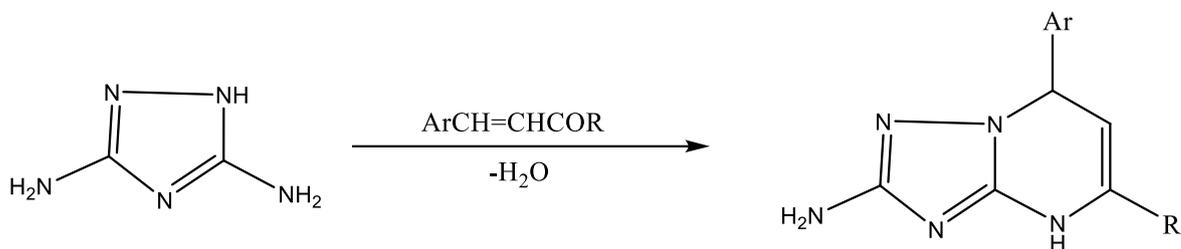
R' = Ph, 4-OMeC₆H₄

При переходе к 3-амино-1,2,4-триазолу продуктами реакции являются региоизомерные гексагидротриазолохиназолины, различающиеся видом сочленения колец: линейное и угловое и положением замещающих групп при атомах С-5 и С-9, что очевидно обусловлено большей нуклеофильной силой данного аминазола.

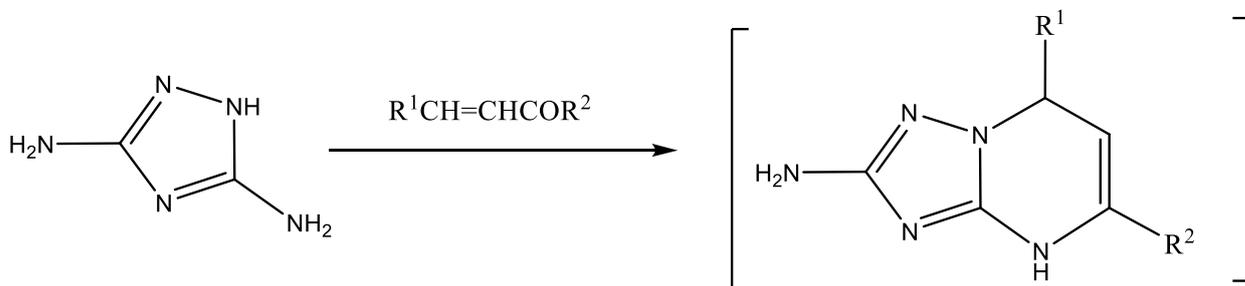


Ar=Ar'=Ph, Th, Fu

К настоящему времени в литературе не описано взаимодействие диенонов с 3,5-диамино-1,2,4-триазолом, а лишь представлены примеры реакций монозамещенных непредельных кетонов с данным реагентом, приводящие к образованию дигидротриазолопиримидинов линейного строения.

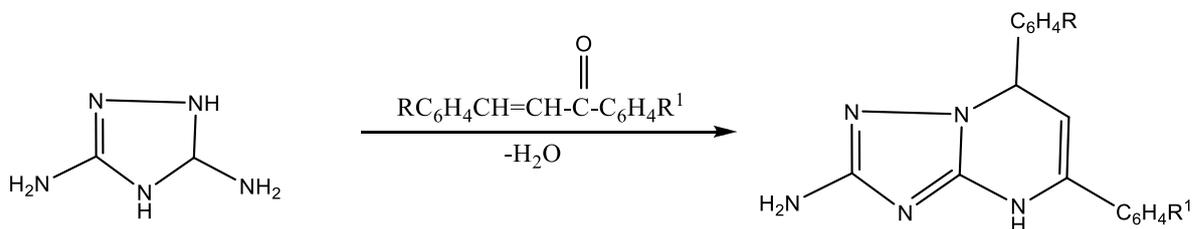


Ar=Ph, C₆H₄OMe-4; R=Me, Ph



R¹=Ph, *n*-Cl-C₆H₄, *n*-Me-C₆H₄, *n*-MeO-C₆H₄

R²=Me, Ph, *n*-Cl-C₆H₄, *n*-Me-C₆H₄



R=H, CH₃O; R¹=H, CH₃, CH₃O, Cl

Аминоазолы содержат несколько реакционных центров, что предопределяет оценку нуклеофильной силы каждого из них.

В литературе, на основе расчета статических индексов реакционной способности (ИРС) модели 3,5-диамино-1,2,4-триазола, предполагают высокую реакционную способность N2 и группы 3-NH₂ по отношению к

Исходя из полученных данных, наиболее оптимальные условия синтеза - проведение взаимодействия при кипячении в ДМФА. Использование растворителя позволяет сократить время реакции и получить целевой продукт с более высоким выходом, что вероятно обусловлено лучшим контактом реагентов, а так же сопутствующим осмолением реакционной массы при сплавлении реагентов.

Таблица 3– Физико–химические характеристики гидротриазолопиримидин(хиназолин)аминов(3,4)

Номер соединения, условия синтеза	Брутто-формула	Найдено , % Вычислено, %			Выход, %
		С	Н	N	
3а,б Δ	$C_{21}H_{19}N_5$	<u>73.01</u>	<u>6.01</u>	<u>20.94</u>	52
		73.88	5.61	20.51	
3а,б ДМФА	$C_{21}H_{19}N_5$	<u>72.83</u>	<u>6.01</u>	<u>21.13</u>	76
		73.88	5.61	20.51	
4а,б ДМФА	$C_{22}H_{21}N_5$	<u>74.10</u>	<u>6.11</u>	<u>19.71</u>	88
		74.34	5.96	19.70	
4а,б Δ	$C_{22}H_{21}N_5$	<u>74.10</u>	<u>6.11</u>	<u>19.71</u>	75
		74.34	5.96	19.70	

В ИК-спектрах соединений 3,4 исчезает полоса поглощения карбонильной группы, наблюдается уширенная полоса поглощения в области 3100-3300 cm^{-1} , которая обусловлена перекрыванием полос присущих аминогруппам (приложение В,Г,Д). В данном случае ИК-спектры не являются достаточно информативными, так как не позволяют сделать вывод о типе сочленения.

Методом ЯМР 1H установлено, что была получена смесь ранее неизвестных гидротриазолопиримидин(хиназолин)аминов линейного **3а,4а** и ангулярного строения **3б, 4б**.

В ЯМР 1H спектре смеси изомеров (таблица 4) присутствуют синглеты протонов NH (9.6-10.3 м.д.), причем для систем с угловым

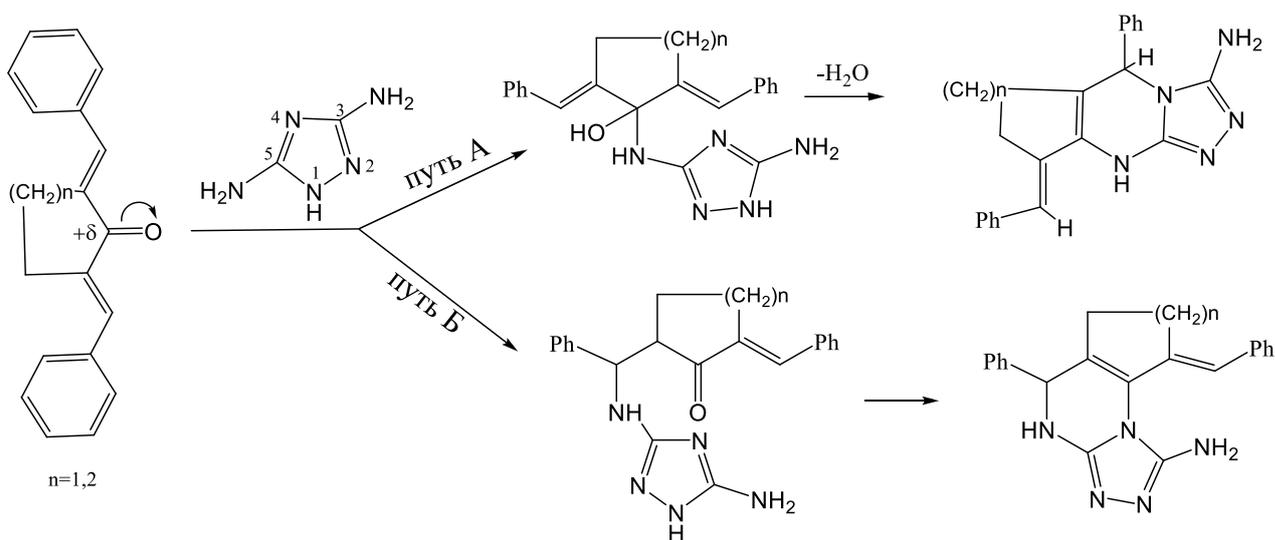
сочленением колец характерно более сильнополюное положение синглета NH-протона по сравнению с линейно построенными аналогами, что связано с электроноакцепторным воздействием сопряженного арилметиленового фрагмента в ангулярных соединениях. В спектре ЯМР ^1H также присутствуют синглетные сигналы винильных протонов циклогекса(пента)диеновых фрагментов при 6.3 м.д., 6.7 м.д. (**3а,3б**), 6.8 м.д., 6.9 м.д. (**4а,4б**) и сигналы меньшей интенсивности бензильных протонов при 5.1 м.д., 5.8 м.д. (**3а,3б**), 5.2 м.д., 5.5 м.д. (**4а,4б**).

По интегральной интенсивности сигналов протонов в спектрах ЯМР ^1H установлено соотношение региоизомерных триазолопиримидин(хиназолин)аминов. В смеси региоизомеров преобладающими являются соединения линейной формы, вероятно из-за его большей термодинамической устойчивости.

Таблица 4- Химические сдвиги протонов в спектрах ЯМР ^1H гидротриазолопиримидин(хиназолин)аминов (**3,4**), δ м.д.

Соединение (растворитель)	Ph-CH-	NH	Ph-CH=	Ph
	(1H, c)	(1H, c)	(1H, c)	(m)
3а,3б(DMSO)	5.1,5.8	9.6,9.8	6.3,6.7	7.2-7.8
4а,4б(CDCl ₃)	5.2,5.5	9.8,10.3	6.8,6.9	7.2-7.6

Основываясь на результатах спектральных данных можно предположить вероятную схему образования ключевых гидротриазолопиримидин(хиназолин)аминов **3,4** по двум альтернативным направлениям. Первоначально происходит нуклеофильное присоединение NH₂-группы в положении 3 по карбонильной группе алицикла (путь А) с последующей атакой соседним атомом азота кратной связи субстрата, либо атака кратной связи (путь Б) с последующей азациклизацией по карбонильной группе.



Таким образом, взаимодействие дибензилиденциклопента(гекса)нонов **1,2** с 3,5-диамино-1,2,4-триазолом приводит к образованию гидротриазолопиримидин(хиназолин)аминов **3,4** линейного и углового строения.

3 Биологическая активность

Синтезированные триазолопиримидин(хиназолин)амины **3,4** содержат в своей структуре фармакофорные группы (аминогруппа, сопряженная система связей, C=N группа), что дает возможность предположить наличие у данных систем биологической активности относительно широкого ряда микроорганизмов, что делает данные исследования перспективными с практической стороны.

Бис(арилметиленовые) производные циклических кетонов обладают широким спектром биологической активности: они проявляют андрогенное, антимикробное, гипохолестеринемическое, холеретическое, противовоспалительное, антимутогенное, противоопухолевое, жаропонижающее действие.

Для полученных гидротриазолопиримидин(хиназолин)аминов **3,4** была проведена оценка биологической активности с помощью компьютерной программы «PASS». Выявлены основные показатели, которые представлены в таблицах 5,6.

Таблица 5 – Биологическая активность тетрагидротриазолопиримидин амина³

P_a	P_i	Наименование активности
0,457	0,002	Ингибитор белка p53
0,414	0,005	Лечение системной красной волчанки
0,410	0,050	Выраженный энхансер HMGCS2
0,360	0,099	Ингибитор птерин-деаминазы
0,365	0,134	Лечение алопеции
0,385	0,205	Антагонист никотиновых рецепторов

Таблица 6 – Биологическая активность гексагидрохиназолин амина⁴

P_a	P_i	Наименование активности
0,407	0,002	Ингибитор белка p53
0,410	0,005	Лечение системной красной волчанки
0,419	0,047	Выраженный энхансер HMGCS2
0,382	0,120	Лечение алопеции
0,408	0,184	Антагонист никотиновых рецепторов
0,324	0,120	Ингибитор птерин-деаминазы

Таким образом, наибольшая биологическая активность в системе «PASS» для гидротриазолопиримидин(хиназолин)аминов, вероятно, будет наблюдаться при лечении системной красной волчанки и в качестве ингибитора белка p53.

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучено взаимодействие дибензилиденциклопента(гекса)нонов с 3,5 – диамино – 1,2,4– триазолом при различных условиях. Наиболее оптимальные условия синтеза – кипячение в ДМФА.

1. Продуктами реакции дилиденцикланонов с 3,5 – диамино – 1,2,4 – триазолом являются ранее неизвестные гидротриазолопиримидин(хиназолин)амины с различным типом сочленения циклов.

2. Проведен скрининг биологической активности в системе PASS. Впервые полученные соединения, вероятно, будут проявлять активность при лечении системной красной волчанки и в качестве ингибитора белка p53.