

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
ГИДРОКСИГИДРОИНДАН(НАФТАЛИН)ОНОВ С ГУАНИДИНОМ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 421 группы

по направлению 44.03.01 Педагогическое образование профиль – «Химия»

Института химии

Ситмухамбетовой Светланы Сергеевны

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.

Реакции 1,3-дикарбонильных соединений с полинуклеофильными реагентами открывают пути к построению разнообразных гетероциклических систем, в том числе имеющих практическую ценность.

Неослабевающий интерес к химии гидроксигидроиндан(нафталин)онов обусловлен, наличием в их структуре нескольких реакционных центров, что предопределяет их высокую реакционную способность. Для гидроксинафталин(инданон)онов наиболее изученными являются реакции с N-нуклеофильными реагентами, такими как гидразингидрат, фенилгидразин, гидроксиламин. В литературе единично представлены реакции гидроксинафталин(инданон)онов с бинуклеофильными реагентами такими как этилендиамин, мочевины.

Таким образом, остается открытым вопрос о направлении взаимодействия гидроксинафталин(инданон)онов с полинуклеофильными реагентами в синтезе на их основе N-содержащих полициклических систем, обладающих высокой биологической активностью. Это предопределяет высокую практическую значимость исследований в данном направлении.

Целью работы явилось изучение направления взаимодействия гидроксигидроиндан(нафталин)онов с гуанидином.

В связи с вышесказанным литературный обзор собран на тему: «Особенности взаимодействия 1,3 – дикарбонильных соединений с N – нуклеофильными реагентами».

При этом решались следующие задачи:

1. синтез исходных соединений;
2. введение гидроксигидроиндан(нафталин)онов в реакцию с гуанидином;
3. установление строения впервые полученных соединений и вероятных схем их образования;

4. скрининг биологической активности впервые синтезированных соединений.

Структура работы.

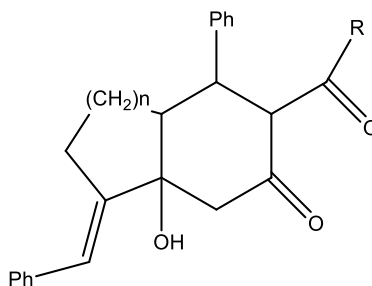
Выпускная квалификационная работа состоит из 3 глав:

1. особенности взаимодействия 1,3 – дикарбонильных соединений с N – нуклеофильными реагентами (литературный обзор);
2. цель исследования и обсуждение результатов;
3. экспериментальная часть.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Объекты исследования

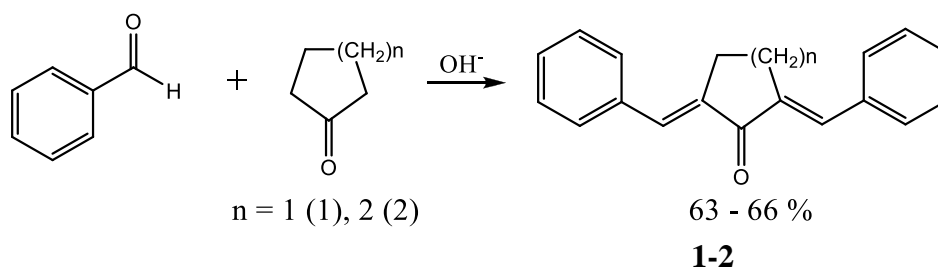
В качестве объектов исследования нами выбраны ранее известные гидроксигидроиндан(нафталин)оны **1 - 4**, которые содержат в своей структуре несколько реакционных центров (1,3-дикарбонильный фрагмент, гидроксо - группа, кратная связь), что предопределяет интерес в первую очередь с точки зрения теоретической органической химии.



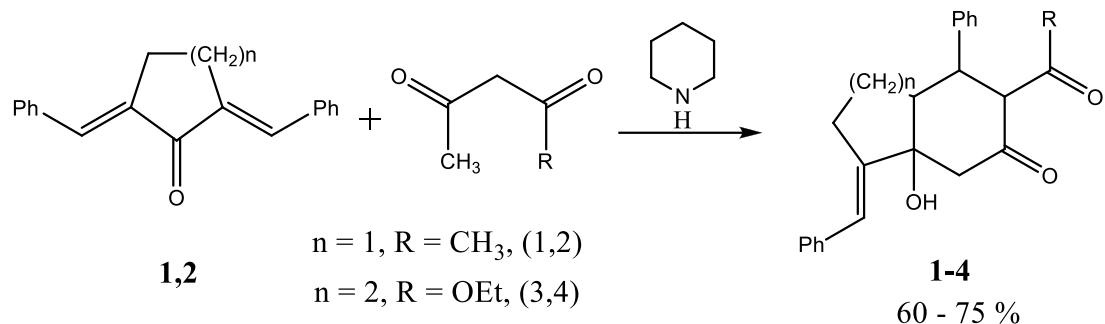
$n = 1, R = \text{CH}_3$ (**1**), OEt (**2**)

$n = 2, R = \text{CH}_3$ (**3**), OEt (**4**)

Первоначально были получены α, β – непредельные кетоны **1,2** посредством кротоновой конденсации бензальдегида с соответствующим кетоном в условиях основного катализа.



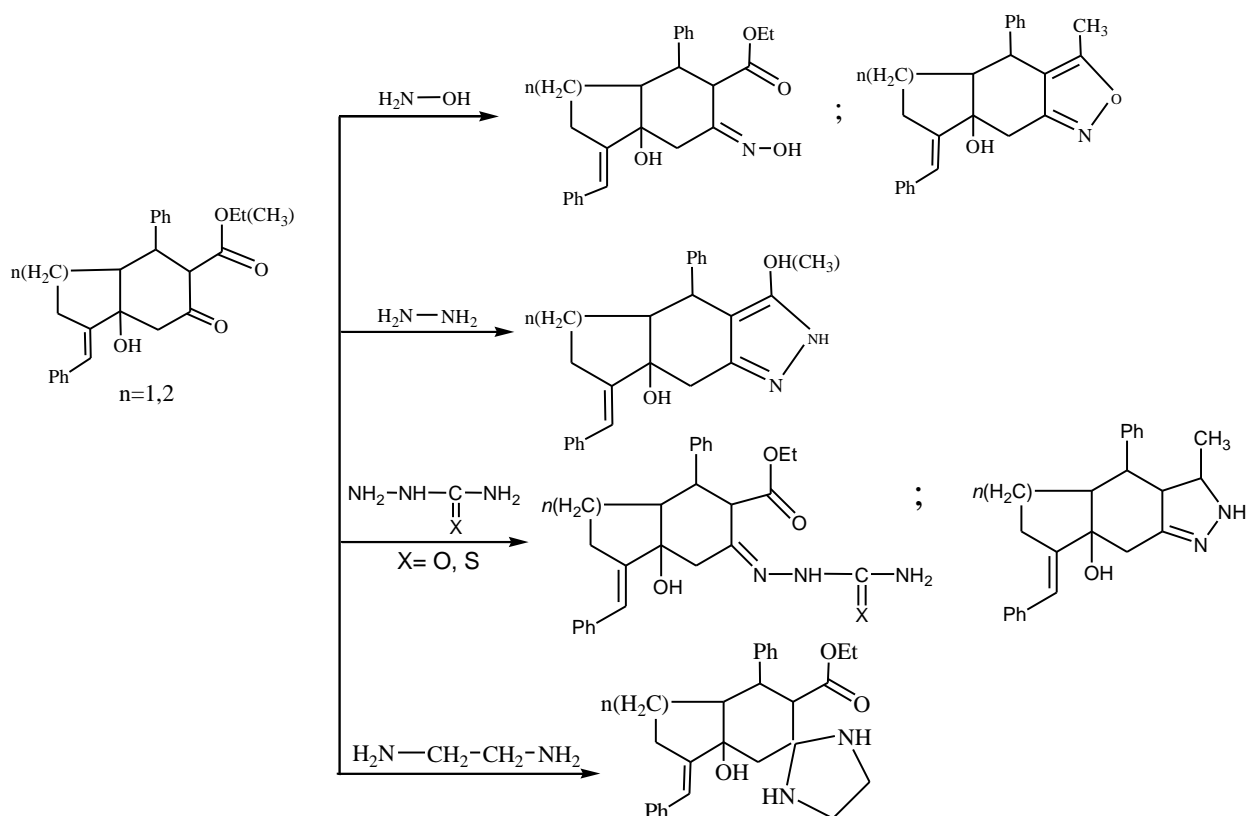
Далее при взаимодействии диенонов 5, 6 с ацетоуксусным эфиром, ацетилацетоном в присутствии пиперидина образуются продукты карбоциклизации– гидроксигидроиндан(нафталин)оны **1 - 4** с препаративным выходом около 60 -75 %,



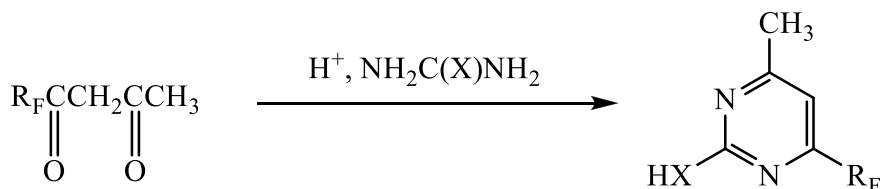
2 Реакции гидроксигидроиндан(нафталин)онов с гуанидином

Синтезированные 1,3-дикетоны **1 - 4** являются высоко реакционными соединениями и могут быть использованы в качестве полупродуктов для построения гетероциклических соединений. С позиции теоретической органической химии особый интерес представляет изучение данных субстратов в реакциях с N – полинуклеофильными реагентами, а также данные исследования актуальны в практическом плане, так как полученные системы вероятно будут обладать антимикробной активностью.

В литературе для исходных карбоциклических соединений описано взаимодействие с гидроксиламином, гидразином, семикарбазидом и этилендиамином. Реакции протекают по различным функциональным группам и приводят к продуктам циклического или открытого строения.

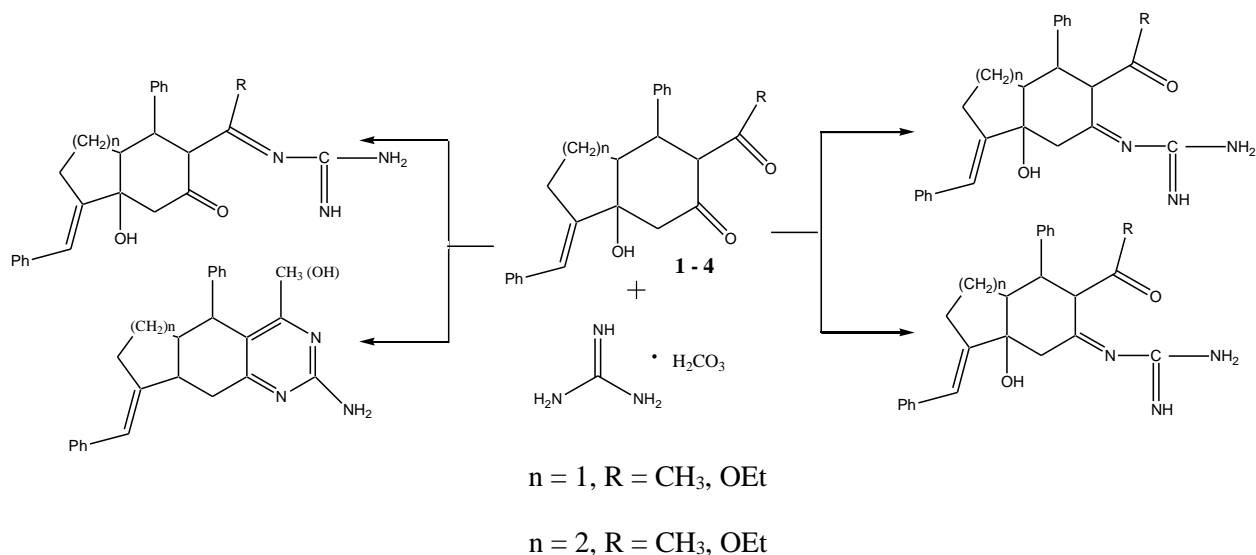


1,3 – дикарбонильные соединения также могут вводиться в реакции с такими нуклеофильными реагентами как гуанидин, (тио)мочевина. В литературе данное взаимодействие описано на примере несимметричных β – дикетонов.



$\text{X} = \text{NH}, \text{O}, \text{S}$; $\text{CR}_\text{F} = \text{C}_6\text{F}_{13}, \text{C}_8\text{F}_{17}, \text{CF}(\text{CF}_3)\text{OC}_3\text{F}_7, \text{CF}(\text{CF}_3)\text{OCF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)\text{OC}_3\text{F}_7, \text{CF}(\text{CF}_3)[\text{OCF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)]_2\text{OC}_3\text{F}_7, \text{CF}(\text{CF}_3)[\text{OCF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)]_9\text{OC}_3\text{F}_7$

Для гидросигидроиндан(нафталин)онов до настоящего времени взаимодействие с данными N – нуклеофилами не изучалось. Нами впервые исследована их реакция с гуанидин карбонатом. Реакция проводилась при сплавлении эквимольных количеств реагентов при температуре 100 - 155 °С, в течении 4 часов. Так как и исходное вещество и реагент имеют несколько реакционных центров следует ожидать образование различных продуктов реакции.



Для исходных субстратов **1,3** выделить индивидуальные продукты не удалось, так как образуется набор продуктов, что зафиксировано по данным ТСХ. Для субстратов **2,4** были получены ранее неизвестные продукты с препаративными выодами 75 – 77 %.

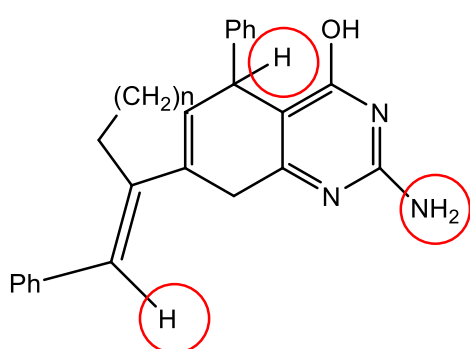
Полученные соединения охарактеризованы по температурам плавления, данным элементного анализа, ИК - и ЯМР - спектроскопии.

Таблица 1 – Физико - химические характеристики аминокбензилиденхиназолинов (**7,8**)

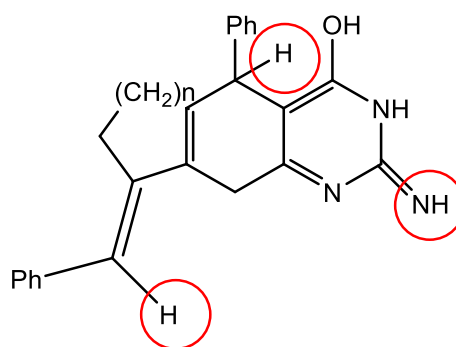
Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т _{пл.} , °С	Выход, %
		С	Н	N		
7	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O	<u>77.63</u>	<u>6.74</u>	<u>11.32</u>	145-150	75
		77.44	6.66	11.80		
8	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O	<u>77.92</u>	<u>7.01</u>	<u>10.91</u>	100 – 115	77
		77.33	6.32	10.15		

В ИК – спектре синтезированных соединений **7,8** отсутствует полоса поглощения карбонильной группы, что позволяет судить о протекании

групп в области 7,9 – 8,5 м.д., NH₂ – группы в области 4,2 м.д. и по 2 типа синглетных сигналов бензильных и винильных протонов соединений **7,8**.



7a,8a



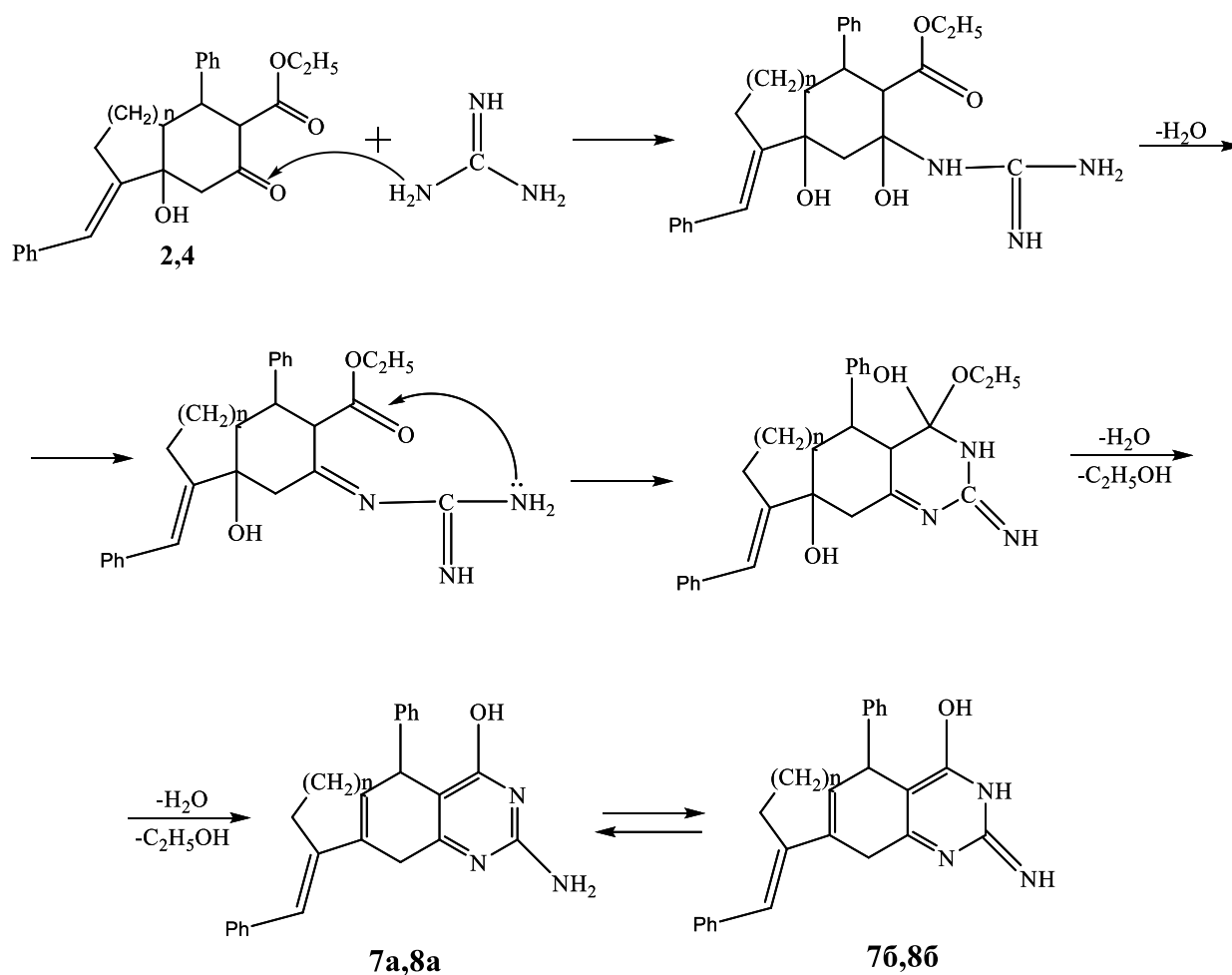
7b,8b

По интегральной интенсивности сигналов можно судить, что таутомер **A** является мажорным.

Таблица - 3 Химические сдвиги протонов в спектрах ЯМР ¹H аминокбензилиденхиназолинов (**7a, 8a**) и бензилидениминохиназолинов (**7b, 8b**) (δ м.д.)

Соединение (растворитель)	Ph – CH – (1 H,c)	Ph – CH = (1 H,c)	Ph (м)	NH ₂ (1 H,c)	NH (1 H,c)
7a, 7b (CDCl ₃)	5.4, 6.1	6.6, 6.9	6.9 – 7.6	4.2	8.0, 8.5
8a, 8b (CDCl ₃)	5.4, 5.8	6.5, 6.7	6.9 – 7.7	4.3	7.9, 8.5

Таким образом вероятную схему взаимодействия гидроксигидроиндан(нафталин)онов с гуанидином можно предложить следующим образом:



Первоначально первичная амино – группа реагента атакует наиболее активную карбонильную группу алицикла, с последующей азакилизацией за счет второй карбонильной группы субстрата с образованием бензилиденхиназолинов в амино(имино)таутомерных формах (**7a,8a**), (**76,86**). Сопутствующей является реакция дегидратации, которая очевидно обусловлена жесткими условиями проведения реакции.

Синтезированные соединения **7**, **8** содержат в своей структуре фармакофорные группы, позволяющие прогнозировать проявление биологической активности.

В связи с этим был проведен анализ биологической активности аминобензилиденхиназолинолов с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Если величина P_a близка к

единице, то вещество может оказаться близким аналогом известных препаратов. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Вероятность проявления биологической активности синтезированных соединений

Соединение	Наименование активности	Pa	Pi
7a	Противоопухолевые (колоректальный рак)	0,954	0,003
	Лечение расстройств	0,920	0,005
	Лечение алопеции	0,899	0,001
	Лечение деменции	0,893	0,002
	Противовирусные (Грипп А)	0,864	0,003
8a	Противовирусные (аденовирус)	0,925	0,004
	Мочевой, Лечение недержания мочи	0,896	0,005
	Противоопухолевые (рак мозга)	0,894	0,002
	Ингибитор дегидрогеназы глутамат - 5 – полуальдегида	0,794	0,006
	Ингибитор дегидрогеназы Транс - аценафтен -1,2 – диол	0,728	0,003

На основании полученных данных следует ожидать проявление биологической активности при использовании соединений 7a, 8a для лечения алопеции, (патологическое выпадение волос), деменции (приобретенного слабоумия) и в качестве противоопухолевых средств.

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучено взаимодействие гидроксигидроиндан(нафталин)онов с гуанидином и установлено, что реакция протекает с затрагиванием 1,3 – дикарбонильного фрагмента субстрата.

2. Продуктами взаимодействия являются бензилиденхиназолины в амино(имино)таутомерных формах

3. Для полученных соединений произведена оценка биологической активности в системе PASS, максимальные показатели выявлены относительно лечения патологического выпадения волос, приобретенного слабоумия, также могут использоваться как противоопухолевые средства.