

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

Синтез илидензамещенных тиазолохиназолинов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 421 группы

направления 44.03.01 – «Химия»

Институт химии

Дубининой Ксении Андреевны

Научный руководитель

ассистент, к.х.н.

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

Н.О.Василькова

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

О.В.Федотова

инициалы, фамилия

Саратов 2017

Актуальность работы: в настоящее время химия гетероциклических систем, таких как тиазолопиримидины и тиазолохиназолины занимают лидирующие места у химиков-синтетиков, так как химия тиазолопиримидинов и хиназолинов мало изучена, но среди этих представителей обнаружено много биологически активных веществ (пеганин, фебрифугин, тиамин, тиабендазол и другие).

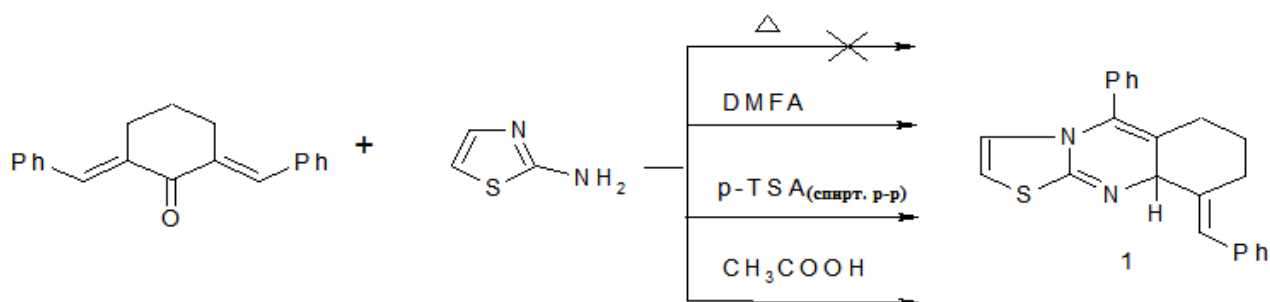
Цель работы: синтез илидензамещенных тиозолхиназолинов на основе α , β -непридельных кетонов и 2-амино-1,3-тиазола, поиск оптимальных условий реакции.

Задачи исследования:

- Синтез тиазолохиназолинов на основе кросс-сопряженных диеноновых производных циклогексанона;
- Подбор оптимальных условий синтеза илидензамещенных тиазолохиназолинов;
- Установление строения полученных веществ;
- Прогноз возможной биологической активности синтезированных соединений с помощью программы PASS.
<http://pharmaexpert.ru/PASSOnline/index.php>.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Реакция эквимольного соотношения реагентов 2,6-дифенилиденциклогексанона и 2-амино-1,3-тиазола без использования растворителя привела к полному осмолению реакционной среды.



Для выбора оптимальных условий данного синтеза было выбрано несколько способов проведения данной реакции: использование в качестве растворителей ДМФА, CH_3COOH и паратолуолсульфокислота в растворе этанола.

При взаимодействии 2,6-дифенилиденциклогексанона и 2-амино-1,3-тиазола в диметилформамиде и уксусной кислоте был получен 9-фенилиден-5-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин (1) с выходом 21% и 22% соответственно. Время реакции составило 37 часов и 20 часов.

Вследствие невысоких выходов и достаточного продолжительного времени реакции тиазолохиназолина (1) растворитель был заменен на паратолуолсульфокислоту в растворе этанола (сильная кислота $\text{pK}_\text{A}=2.50$), что позволило понизить температурный режим до 80°C , сократить время в четыре раза и повысить выходы целевых продуктов до 36%.

Таблица 2.1.1 Условия синтеза, выходы и характеристики тиазолохиназолинов

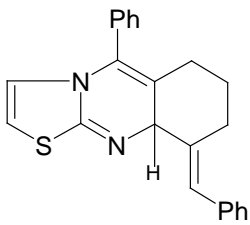
Условия реакции	Δ	Температура реакции	Время реакции	Выход
		120°C	-	-

DMF	153°C	37 часов	21%
p-TSA	80 °C	9 часов	36%
CH ₃ COOH	110°C	20 часов	22%

Таким образом, исследования показали, что оптимальные условия для синтеза тиазолохиназолина **1** является спиртовой раствор паратолуолсульфокислоты.

Состав и строение полученного соединения установлены с помощью элементного анализа, ИК и ЯМР спектра.

Таблица 2.1.2 Состав и строение тиазолохиназолина 1

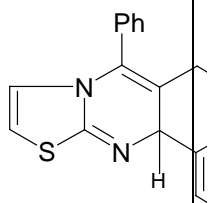
Соединение	Выход	Т. пл	Элементный анализ			
			C	N	H	
	36%	112-114°C				
			Вычислено	77,74	7,88	5,35
			Найдено	77,82	8,25	5,87

В ИК спектре соединения **1** присутствуют полосы валентных колебаний групп 1655 (C=N), 1698 (C=C), 2348-2934 (CH₂).

В ЯМР ¹H спектре тиазолохиназолина (**1**) содержатся сигналы протонов тиазольного цикла (H² 7.31, H¹ 7.37 м.д.), алициклические протоны

(2.29-1.59 м.д.), протона Н-9а (2.17 м.д.), винильного протона 7.81 (=CH-C₆H₄).

Таблица 2.1.3 Выходы и характеристики соединения 1.

Соединение	Выход, %	Вязкость, мПа·с	Темп. плавления, °С	ЯМР ¹ H, δ, м.д. (J, Гц),	ИК, см ⁻¹
	36	3	12-114	(H ² 7.31, H ¹ 7.37 м.д.) (2.29-1.59 м.д.), Н-9а (2.17 м.д.) 7.81 (=CH-C ₆ H ₄).	1655 (C=N), 1698 (C=C), 2348-2934 (CH ₂)

С целью установления влияния строения субстрата на направление реакции использовали несимметричный диенон фенилидентиенилциклогексанов в синтезе тиазолохиназолина.

Реакцию проводили в выбранных нами оптимальных условиях (p-TSA_(спирт, p-p)). При этом получили 9-Фенилиден-5-тиенил-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[2,3-б]хиназолин и 9-Тиенилиден-5-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[2,3-б]хиназолин (2,3) с выходом 25%.

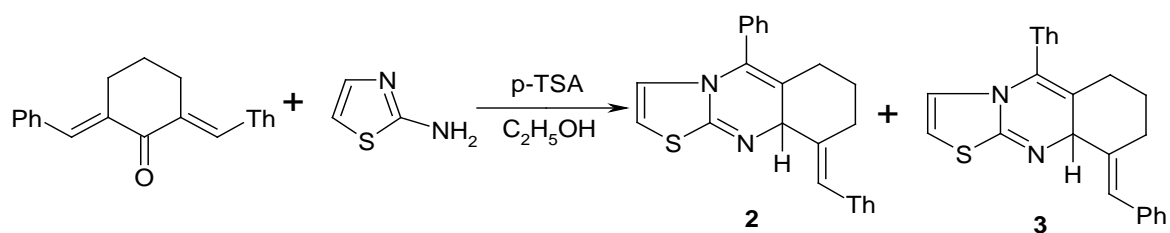
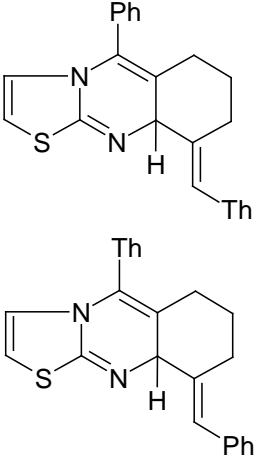


Таблица 2.1.4 Состав и строение тиазолохиназолинов (2-3)

Вещество	η	Температура плавления	Элементный анализ			
				С	N	H
	25%	128-130°C				
			Вычислено	69,8	7,88	4,70
			Найдено	69,96	8,11	4,93

В ИК спектре соединения 2,3 присутствуют полосы валентных колебаний групп 2340-2953 (CH₂), 1683 (C=C), 1645 (C=N), 1544-1597 (Ar).

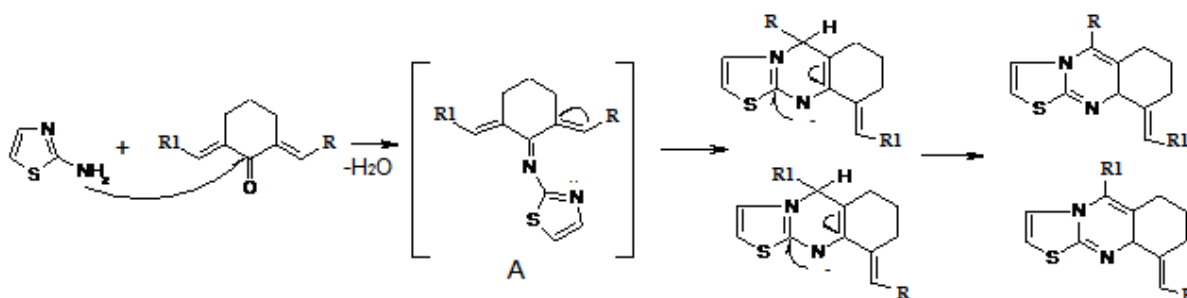
В ЯМР ¹H спектре тиазолохиназолинов 2,3 содержатся сигналы Ph, Th (м, 7.24-7.53 м.д.), Н²(д. 7.15м.д), Н³(д. 7.33м.д), Th=CH(с. 8.00 м.д), Ph=CH(с, 7.80 м.д), (CH₂)₃ (м, 1.24-1.95 м.д.), Н^{9a}(с, 2.91 м.д.)

Таблица 2.1.5 Выходы и характеристики соединения 2,3.

№	Соединение	Выход, %	Впл, °С	ЯМР ¹ H, δ ,	ИК, см ⁻¹
				м.д. (J, Гц),	
оед					

инен ния						
,3		5	2	28- 130	Ph, Th (м, 7.24-7.53 м.д.), H ² (д. 7.15м.д), H ³ (д.7.33м.д), Th=CH(с. 8.00 м.д), Ph=CH(с, 7.80 м.д), (CH ₂) ₃ (м, 1.24-1.95 м.д.), H ^{9a} (с, 2.91 м.д.)	2953 (CH ₂), 1683 (C=C), 1645 (C=N), 1544- 1597 (Ar)

Вероятную схему реакции можно представить следующим образом



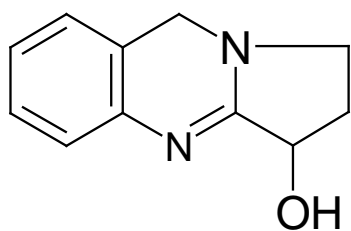
Формирование пиридинового кольца можно представить как нуклеофильное замещение оксо-группы с промежуточным образованием гидразона А и его последующей внутримолекулярной азациклизацией с участием электронодефицитного атома углерода β и β' . Направление реакции определяется менее донорным заместителем. Определяющим влиянием оказывает геометрия субстрата. Метиленовый фрагмент R1 находится в плоскости C=C-C=O связей, метиленовый фрагмент R – выведен из сопряжения, что приводит к повышению положительного заряда на β -центре и обуславливает путь азациклизации со стороны метиленового фрагмента R.

Таким образом, выбраны оптимальные условия синтеза илдензамещенных тиазолохиназолинов, строение кросс-сопряженных

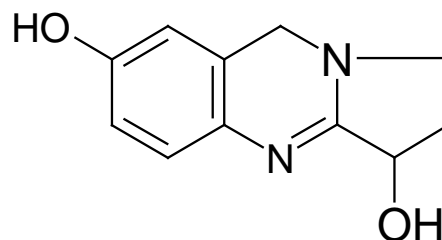
диенонов влияет на направление реакции, получается либо индивидуальное соединение в случае симметрично построенных диенонов, либо смеси изомеров, в случае не симметричного диенона .

2.2 Прогноз вероятной биологической активности тиазолохиназолинов

Соединения, которые содержат хиназолиновый и тиазольный, фрагменты, обладают широким спектром биологической активности, примером является: пеганин(вазицин)(a) и гидроксильный аналог пеганина(b), фебрифугин(c), тиамин(витаминВ1) (d), тиабендазол(e) и ампицилин(f):

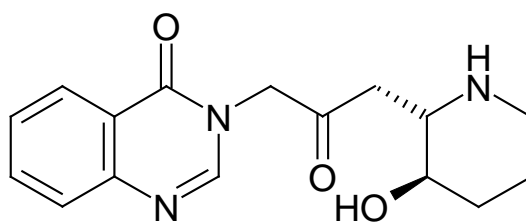


a



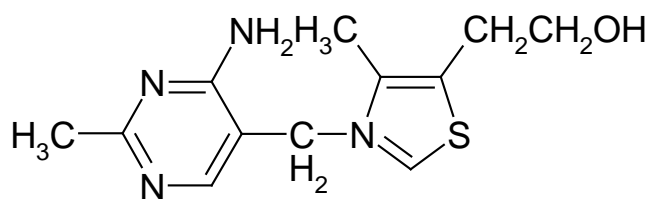
b

Данные вещества применяются в качестве антихолинэстеразного средства при миопатии и миостении, а также слабительного средства при запорах и атонии кишечника.



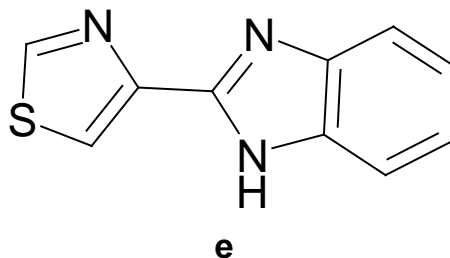
c

Фебрифугин – известный противомаларийный препарат.

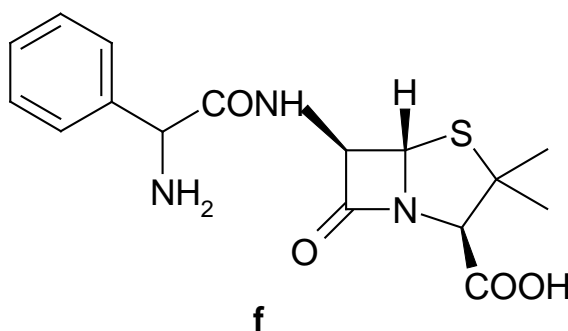


d

Тиамин (витамин В1) улучшает циркуляцию крови, участвует в кроветворении, оптимизирует познавательную активность и функции мозга.



Тиабендазол относится к группе антипаразитных средств, часто используется в растениеводстве, ветеринарной практике. Применение у людей блокирует жизнедеятельность паразитов и не дает им распространяться в организме.



Ампицилин является эффективным антибиотиком, входящим в группу полусинтетических пенициллинов. Обладает обширным спектром действия: бактерицидные свойства, подавляет воспроизводство патогенной микрофлоры.

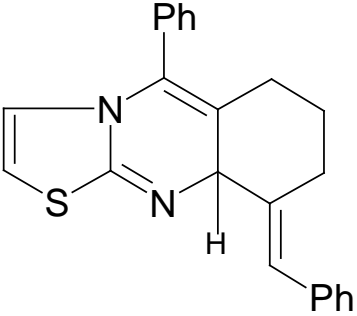
С целью установления возможных практически полезных свойств синтезированных соединений нами осуществлен виртуальный скрининг биологической активности полученных соединений с помощью программы PASS.

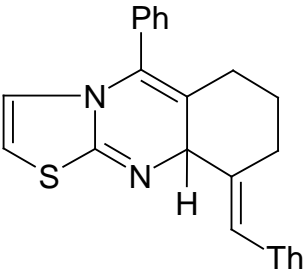
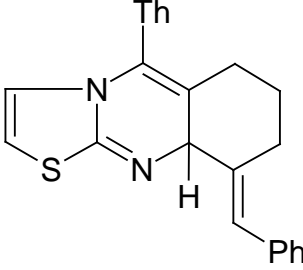
Программа PASS выполняет прогноз спектров биологической активности химических соединений по их структурным формулам. Для компьютерного прогнозирования нами был использован демонстрационный вариант программы PASS в интернете <http://www.pharmaexpert.ru/PassOnline/predict.php>, который позволяет

получить прогноз биологической активности полученных веществ. Результаты виртуального скрининга представлены в табл. 2.2.1.

С помощью компьютерного прогноза были выявлены структуры с расчетной оценкой вероятности (P_a) ($90\% > P_a > 50\%$) проявления различных видов активности при вероятном отсутствии каждого вида активности (P_i).

Таблица 2.2.1 Вероятная биологическая активность синтезированных соединений с использованием программы PASS.

Соединение	Вероятность проявления активности, %		Вид активности
	P_a	P_i	
	0,685	0,008	Лечение нейродегенеративных заболеваний
	0,650	0,005	Лечение болезни Альцгеймера
	0,632	0,010	Анальгетик, неопиоидный
	0,639	0,030	Обезболивающее
	0,592	0,021	Противовоспалительные
	0,567	0,039	Антагонист Mcl-1
	0,567	0,007	Противовирусное (аденовирусное) Противоопухолевые (твердые опухоли)

		0 ,477 0 ,467 0 ,440 0 ,439 0 ,519 0 ,439	0 009 0 018 0 014 0 026 0 110 0 119	0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,	<p>Ингибитор ингибированной киназы 1 в сыворотке-глюкокортикоиде</p> <p>Лечение расстройств познания</p> <p>Антагонист антагонистов антагонистов антагонистов $\alpha\beta3\beta4\alpha5$</p> <p>Агонист никотиновых альфа4beta4-рецепторов</p>
,3	 	0 ,629 0 ,561 0 583 0 ,556 0 540	0 013 0 008 0 035 0 018 0 009	0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,	<p>Лечение нейродегенеративных заболеваний</p> <p>Лечение болезни Альцгеймера</p> <p>Противовоспалительное действие</p> <p>Обезболивающий, неопиоидный</p> <p>Ингибитор фактора транскрипции</p> <p>Ингибитор аминокептидазы ПФ-М1</p>

		0	0,	Обезболивающе
		,517	009	е
		0	0	Мсl-1
		525	032	антагонист
		0	0	Антагонист
		481	009	рецептора
		0	0	анафилатоксина
		,504	063	Противоопухол
		0	0,	евые (солидные
		,428	028	опухоли)

Из таблицы видно, что результаты виртуального скрининга тиазолохиназолинов, полученных нами, показали их вероятную, противовирусную, противоопухолевую, противовоспалительную и спазмолитическую, активность.

Для всех проанализированных веществ наблюдается умеренная вероятность проявления биологической активности.

Наиболее высокая активность исследуемых соединений является лечение нейродегенеративных заболеваний (68%), лечение болезни Альцгеймера (65%), неопиоидный анальгетик(63%) противовоспалительное действие(58%), хотя данные показатели не высоки.

Выводы

1. Впервые осуществлена реакция кросс-сопряженных симметричных и несимметричных диенонов с 2-амино-1,3-тиазолом, что привело к образованию тиазологидрохиназолинов в виде одного либо смеси

позиционных изомеров в зависимости от природы терминальных заместителей.

2. Выявлены оптимальные условия синтеза тиазологидрохиназолинов.

3. Состав и строение полученных соединений установлены с помощью элементного анализа и ИК, ЯМР ^1H – спектров.