

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

**«Взаимодействие 3-арил-1-(2-пиридинил)-2-пропен-1-онов с
тиобарбитуровой и барбитуровой кислотами»**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Телехова Евгения Михайловича

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор

подпись, дата

И.Н. Клочкова

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор

подпись, дата

О.В. Федотова

Саратов 2018

Введение

Актуальность работы. Химия гетероциклических соединений является одной из наиболее динамично развивающихся областей химической науки, что обусловлено практическим интересом к соответствующим веществам. Так, в частности производные гидроазинового ряда находят применение в различных отраслях народного хозяйства: в производстве лекарственных препаратов (тиопентал натрия, фторурацил), ветеринарии, различных отраслях промышленного и сельскохозяйственного направления.

Особенностью молекул тиобарбитуровой и барбитуровой кислот является наличие нуклеофильного реакционного метиленового центра, склонного к реакциям конденсации. Замещением водорода в группе CH_2 различными радикалами было синтезировано большое количество тиобарбитуратов и барбитуратов: тиопентал, барбитал, барбамил, гексенал и др., применяемых в медицинской практике.

На основании анализа изученного литературного материала следует, что широко представлены взаимодействия α, β – ненасыщенных кетонов с тиобарбитуровой и барбитуровой кислотами. Однако, взаимодействию тиобарбитуровой и барбитуровой кислот с гетероциклическими аналогами посвящено значительно меньшее количество публикаций. В том числе сведения относительно алкилирования барбитуровых кислот азахалконами в литературе отсутствуют.

Цель работы: целью работы явился синтез потенциально биологически активных, ранее не исследованных производных тиобарбитуровой и барбитуровой кислот посредством взаимодействия 3-арил-1-(2-пиридинил)-2-пропен-1-онов с тиобарбитуровой и барбитуровой кислотами в условиях реакции Михаэля.

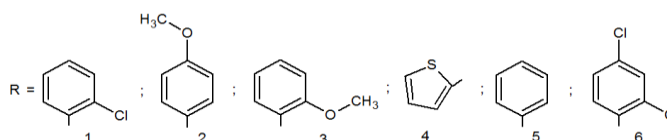
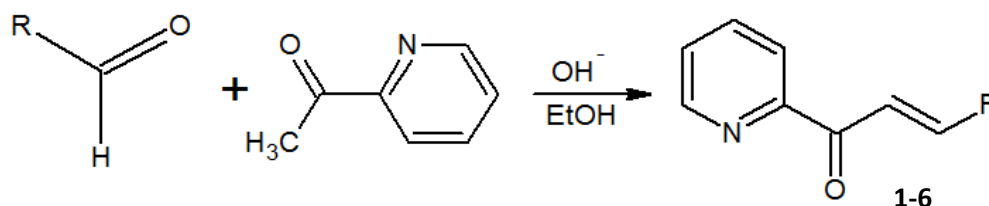
Достижение поставленной цели включало решение следующих задач:

- синтез исходных 3-арил-1-(2-пиридинил)-2-пропен-1-онов;

- синтез аддуктов Михаэля реакцией 3-арил-1-(2-пиридинил)-2-пропен-1-онов с тиобарбитуровой и барбитуровой кислотами;
- установление состава и строения полученных веществ с помощью элементного анализа и спектральных методов;
- оценка возможной биологической активности с помощью сервиса PASSOnline.

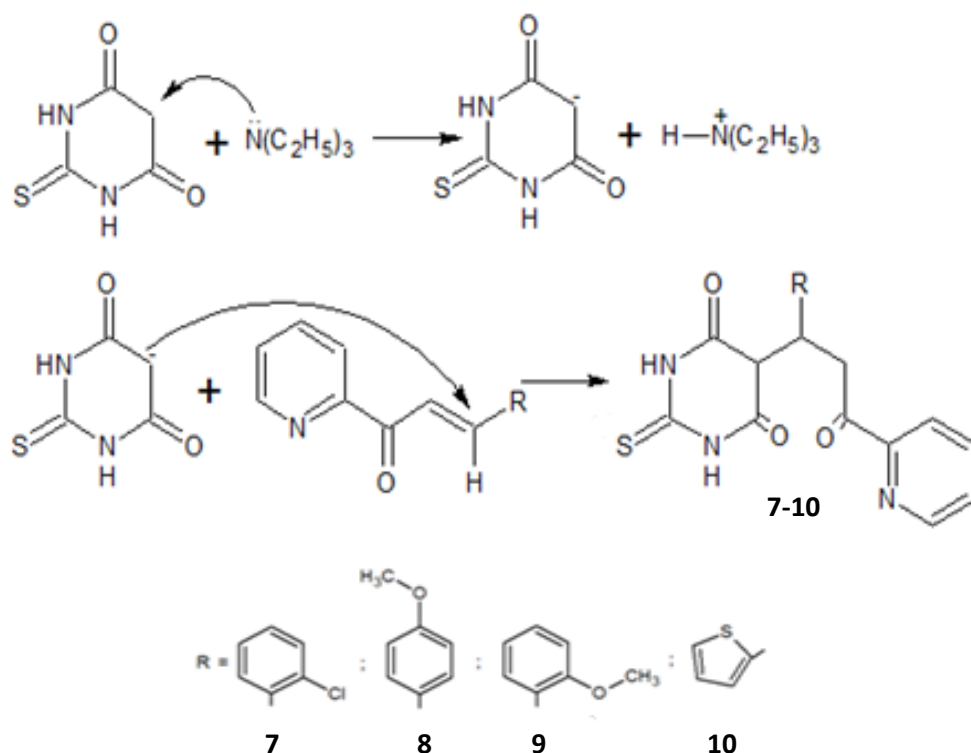
Основное содержание работы

В качестве исходных азахалконов **1-6** в работе были использованы 3-арил-1-(2-пиридинил)-2-пропен-1-оны, полученные с высокими выходами по известной методике. Смесь эквимольных количеств 2-ацетилпиридина и соответствующего ароматического альдегида перемешивают в этиловом спирте в присутствии катализатора водного раствора гидроксида натрия.



В настоящем исследовании была проведена реакция взаимодействия полученных азахалконов с тиобарбитуровой и барбитуровой кислотами. Взаимодействия осуществлялись при кипячении с использованием в качестве растворителя изопропилового спирта и катализатора триэтиламина.

Образование соединений **7-10** протекает по механизму конденсации Михаэля: в данных условиях молекула тиобарбитуровой кислоты, имеющая активную метиленовую группу, легко депротонируется. Карбанион тиобарбитуровой кислоты атакует ненасыщенную систему с образованием тиоксодигидропиримидин-дионов.



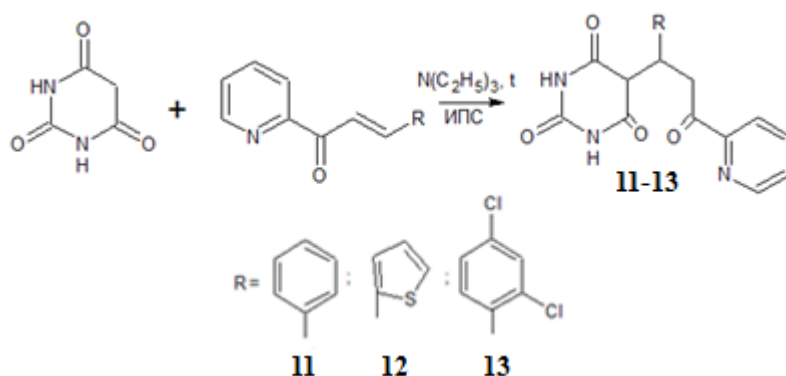
В ЯМР¹H спектре соединения 5-[1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропил]-2-тиоксодигидропиримидин-4,6-диона **8** присутствуют сигналы протонов амидных групп в виде синглетов 9.43 м.д.; 10.23 м.д., протонам метиленовой группы пропильного фрагмента соответствует дублет-дублет 3.45-3.51 м.д.. Метиновому протону пропильного фрагмента соответствует мультиплет 4.87 м.д., метиновому протону пиримидинового фрагмента соответствует дублет в области 5.10 м.д. Мультиплеты ароматических протонов проявляются 7.10-7.50 м.д.; 8.50-9.10 м.д..

В ЯМР¹H спектре соединения 5-[1-(2-метоксифенил)-3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропил]-2-тиоксодигидропиримидин-4,6-диона **9** присутствуют сигналы протонов амидных групп в виде синглетов 9.49 м.д.; 10.25 м.д., протонам метиленовой группы пропильного фрагмента соответствует дублет-дублет 3.71-3.77 м.д.. Метиновому протону пропильного фрагмента соответствует мультиплет 4.68 м.д., метиновому протону пиримидинового фрагмента соответствует дублет в области 5.07 м.д. Мультиплеты ароматических протонов проявляются 6.68-7.21 м.д.; 7.53-8.71 м.д..

В ИК-спектре 5-[3-оксо-3-(пиридин-2-ил)-1-(тиофен-2-ил)пропил]-2-тиоксодигидропиримидин-4,6-диона **10** присутствуют полосы поглощения,

отвечающие метиновым группам при 2862 см^{-1} и 3049 см^{-1} , полоса поглощения карбонильных групп амидного фрагмента $\text{C}=\text{O}$ при 1583 см^{-1} , валентные колебания амидных групп при 3385 см^{-1} . Полоса поглощения при 1701 см^{-1} относится к колебанию кетонной группы, колебание связи $\text{C}=\text{S}$ соответствует полосе поглощения при 1388 см^{-1} .

Диоксодигидропиримидин-дионы **11-13** на основе барбитуровой кислоты образуются по аналогичному механизму со следующими производными азахалконов.

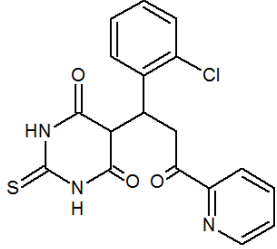
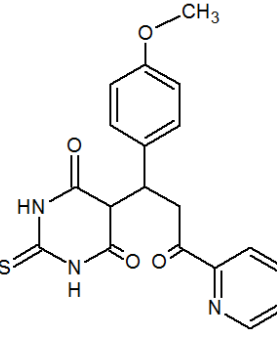
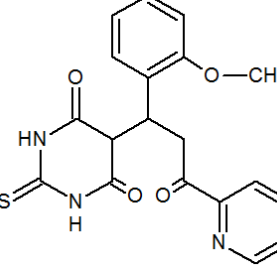


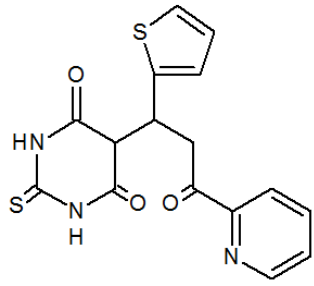
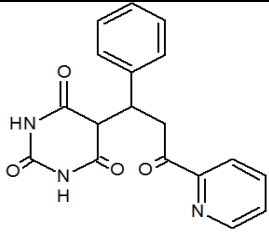
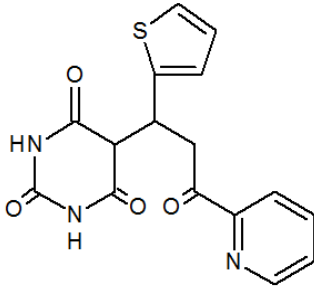
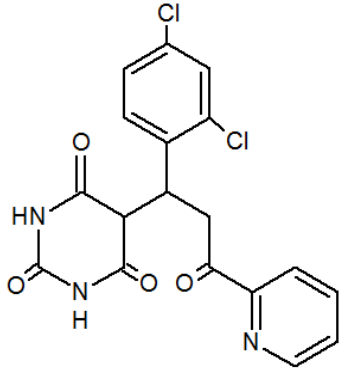
В ЯМР¹Н спектре соединения 5-[3-оксо-1-фенил-3-(пиридин-2-ил)пропил]пиримидин-2,4,6-триона **11** присутствуют сигналы протонов амидных групп в виде синглетов 9.58 м.д.; 10.24 м.д., протонам метиленовой группы пропильного фрагмента соответствует дублет-дублет 3.68-3.74 м.д.. Метиновому протону пропильного фрагмента соответствует мультиплет 4.71 м.д., метиновому протону пиримидинового фрагмента соответствует дублет в области 5.15 м.д. Мультиплеты ароматических протонов проявляются 7.11-7.85 м.д.; 8.36-8.74 м.д..

В ИК-спектре 5-[1-(2,4-дихлорфенил)-3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропил]пиримидин-2,4,6-триона **13** присутствуют полосы поглощения, отвечающие метиновым группам при 3070 см^{-1} и 3093 см^{-1} , полоса поглощения карбонильных групп амидного фрагмента $\text{C}=\text{O}$ при 1587 см^{-1} , валентные колебания амидных групп при 3410 см^{-1} . Полоса поглощения при 1707 см^{-1} относится к колебанию кетонной группы, колебание связи $\text{C}=\text{S}$ соответствует полосе поглощения при 1399 см^{-1} , полосы поглощения 738 см^{-1} и 791 см^{-1} относятся к $\text{C}-\text{Cl}$.

Физико-химические свойства полученных соединений представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристики полученных соединений

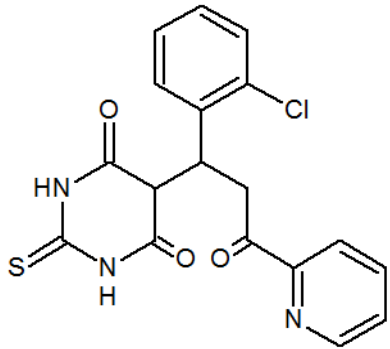
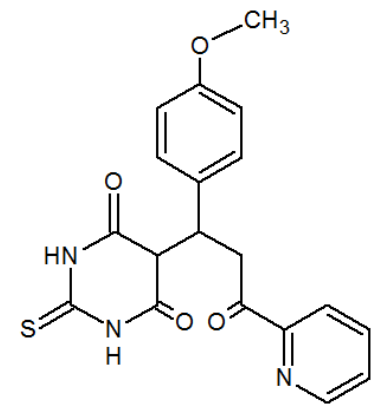
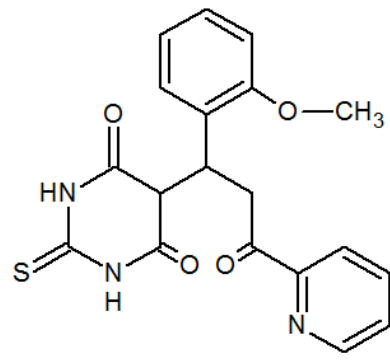
Соединение	Условия реакции	Выход, %	Т _{пл.} , °С	Элементный анализ, <u>найдено/вычислено</u>			
				С	Н	N	S
 <p style="text-align: center;">7</p>	<p style="text-align: center;">Δ, (ИПС), (Et)₃N, 120 мин</p>	45	>250	<u>54.26</u> 55.74	<u>5.19</u> 3.64	<u>11.26</u> 10.83	<u>7.25</u> 8.27
 <p style="text-align: center;">8</p>	<p style="text-align: center;">Δ, (ИПС), (Et)₃N, 100 мин</p>	51	>250	<u>59.03</u> 59.52	<u>4.93</u> 4.47	<u>11.06</u> 10.96	<u>7.67</u> 8.36
 <p style="text-align: center;">9</p>	<p style="text-align: center;">Δ, (ИПС), (Et)₃N, 100 мин</p>	53	>250	<u>58.21</u> 59.52	<u>3.85</u> 4.47	<u>10.97</u> 10.96	<u>8.56</u> 8.36

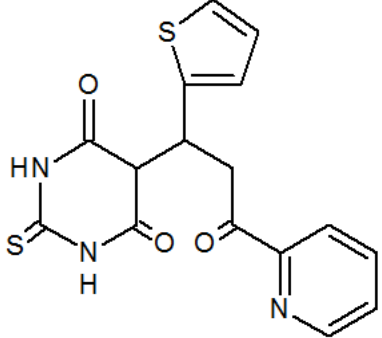
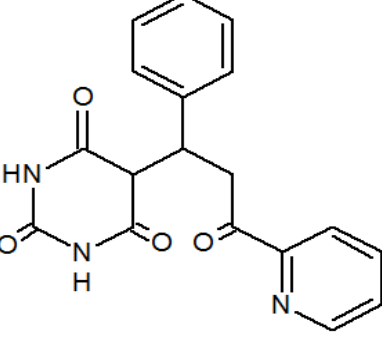
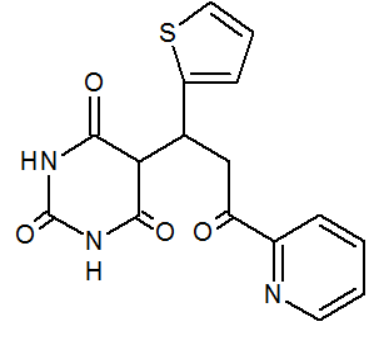
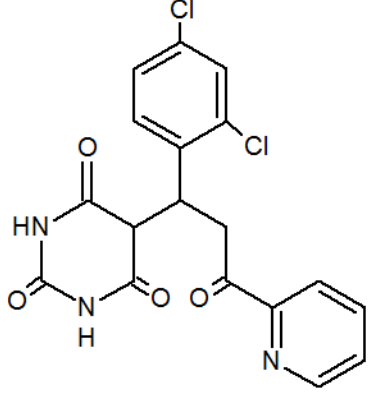
 <p style="text-align: center;">10</p>	<p style="text-align: center;">Δ, (ИПС), (Et)₃N, 90 мин</p>	49	>250	<u>52.21</u> 53.47	<u>3.85</u> 3.65	<u>10.97</u> 11.69	<u>18.56</u> 17.84
 <p style="text-align: center;">11</p>	<p style="text-align: center;">Δ, (ИПС), (Et)₃N, 90 мин</p>	57	>250	<u>63.48</u> 64.09	<u>4.85</u> 4.48	<u>12.97</u> 12.46	- -
 <p style="text-align: center;">12</p>	<p style="text-align: center;">Δ, (ИПС), (Et)₃N, 90 мин</p>	50	>250	<u>55.21</u> 55.98	<u>4.85</u> 4.47	<u>12.97</u> 12.24	<u>9.56</u> 9.34
 <p style="text-align: center;">13</p>	<p style="text-align: center;">Δ, (ИПС), (Et)₃N, 210 мин</p>	41	>250	<u>52.83</u> 53.22	<u>3.85</u> 3.23	<u>10.97</u> 10.34	- -

С помощью компьютерного прогноза были выявлены структуры с высокой степенью вероятности ($90\% > P_a > 45\%$) проявления различных видов активности при отсутствии нежелательных побочных эффектов (P_i).

Прогноз проявления биологической активности полученных соединений, рассчитанный с использованием программы PASS представлен в таблице 2.

Таблица 2 - Вероятность проявления биологической активности синтезированных соединений, рассчитанная с использованием программы PASS.

Соединение	Вероятность проявления, %		Вид активности
	Pa	Pi	
 <p style="text-align: center;">7</p>	0,608	0,005	Ингибитор скопления тромбоцитов
	0,620	0,021	Ингибитор хлорид пероксидазы
	0,550	0,099	Фибринолитическая
	0,480	0,079	Ингибитор протеасомной АТФазы
 <p style="text-align: center;">8</p>	0,645	0,005	Ингибитор агрегации тромбоцитов
	0,631	0,055	Фибринолитическая
	0,574	0,142	Ингибитор глюконата 2-дегидрогеназы
	0,432	0,011	Антикоагулянт
 <p style="text-align: center;">9</p>	0,644	0,017	Спазмолитическая, мочевыводящая
	0,618	0,005	Ингибитор агрегации тромбоцитов
	0,606	0,069	Фибринолитическая
	0,448	0,075	Антикоагулянт

 <p style="text-align: center;">10</p>	0,587	0,005	Ингибитор агрегации тромбоцитов
	0,576	0,017	Инсулиновый промотор
	0,505	0,009	Антикоагулянт
	0,496	0,004	Неспецифический ингибитор сериновой протеазы
 <p style="text-align: center;">11</p>	0,720	0,004	Ингибитор агрегации тромбоцитов
	0,718	0,010	Ингибитор птериндезаминазы
	0,714	0,050	Ингибитор тестостерона
	0,651	0,005	Антикоагулянт
 <p style="text-align: center;">12</p>	0,837	0,004	Инсулиновый промотор
	0,620	0,005	Ингибитор агрегации тромбоцитов
	0,584	0,006	Антикоагулянт
	0,543	0,009	Ингибитор малеиновой оксидазы
 <p style="text-align: center;">13</p>	0,615	0,005	Ингибитор агрегации тромбоцитов
	0,510	0,011	Фибринолитический
	0,575	0,086	Инсулиновый промотор
	0,512	0,027	Ингибитор протеасомной АТФазы

Выводы

1. Найдены оптимальные условия региоселективного взаимодействия тиобарбитуровой и барбитуровой кислот с азахалконами в присутствии триэтиламина, позволяющие получать аддукты Михаэля с удовлетворительным выходом.
2. Установлен состав и строение продуктов алкилирования барбитуровых кислот, на основе данных ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.
3. Осуществлен виртуальный скрининг биологической активности синтезированных соединений, свидетельствующий о потенциальной активности последних как стимуляторов и ингибиторов реакций клеточного метаболизма.