

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

**СИНТЕЗ, РЕАКЦИИ И СВОЙСТВА ЦИКВАЛОНА (2,6-ДИ(4-
ГИДРОКСИ-3-МЕТОКСИБЕНЗИЛИДЕН)ЦИКЛОГЕКСАНОНА) С С- и
N-НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Чурикова Александра Сергеевича

Научный руководитель
д. х. н., профессор

А. П. Кривенько

Зав. кафедрой
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2019

Введение

Циквалон и другие бис(арилметиленовые) производные циклических кетонов являются аналогами куркумина и обладают широким спектром биологической активности. Они проявляют андрогенное, антимикробное, гипо-холестеринемическое, холеретическое, противовоспалительное, антимуtagenное, противоопухолевое, жаропонижающее действие.

Обнаружена повышенная цитотоксичность бис(арилметилен)циклогексанонов по отношению к клеткам мышей и человека, пораженным лейкемией.

2,6-Бис(3-метокси-4-оксибензилиден)циклогексанон входит в состав препарата циквалон, оказывающего гепатопротекторное действие (восстанавливает поврежденные ткани печени), стимулирующего выведение холестерина, холата и бромсульфалена вместе с желчью, предотвращающего образование камней в желчном пузыре.

Целью работы является изучение взаимодействия циквалона с С- и N-нуклеофильными реагентами, установление строения полученных соединений.

В литературном обзоре представлены данные по синтезу циквалона и других бис(арилметиленовых) производных циклических кетонов, рассмотрены их реакции с нуклеофильными реагентами, поликонденсация, биологическая активность в сравнении с куркумином и родственными соединениями.

Основное содержание работы

Целью работы явился синтез 2,6-ди(3-метокси-4-гидроксибензилиден)циклоалканона (циквалона) и изучение его взаимодействия с С- и N-нуклеофильными реагентами, установление строения полученных соединений.

При этом ставились следующие задачи:

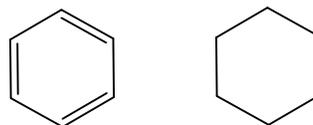
- синтез 2,6-ди(3-метокси-4-гидроксибензилиден)циклогексанона конденсацией 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида (ванилина) с циклогексаноном в кислой среде;
- проведение конденсации циквалона с С-нуклеофильным реагентом (малонодинитрилом);
- осуществление конденсации циквалона с N-содержащими нуклеофильными реагентами (гидразин, фенилгидразин);
- установление строения полученных веществ с помощью спектральных методов.

1 Синтез

2,6-ди-(4-гидрокси-3-метокси-бензилиден) циклогексанона (циквалона)

Объектом исследования в настоящей работе являлся 2,6-ди-(4-гидрокси-3-метокси-бензилиден) циклогексанона (циквалона), фармакологическая активность которого широко описана .

Синтез циквалона осуществлялся по описанной ранее методике включающей конденсацию 2-х моль 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида и 1 моль циклогексанона в растворе этилового спирта с добавлением концентрированной серной кислоты. Процесс проводили при перемешивании (90 мин.), комнатная температура (выход 73%).

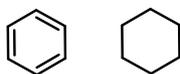


Реакция протекает по типу альдольной конденсации с кислотным катализом. В этом случае происходит активация карбонильной компоненты ванилина путём протонирования его карбонильной группы. Циклогексанон превращается в енол и на следующей стадии присоединяется к активированной карбонильной компоненте.

Характеристики полученного соединения совпали с литературными данными по синтезу циквалона.

2 Конденсация циквалона с малонодинитрилом

Конденсация циквалона с малонодинитрилом осуществляется при кипячении эквимольных количеств реагентов в этиловом спирте с добавлением основного катализатора (триэтиламина) в течение семи часов. В результате был получен 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (**2**) с выходом 70%.



Характеристики полученного соединения **2** представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристики 2-этокси-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (**2**)

№	T _{пл.} , °C	R _f (гексан-хлороформ-этилацетат 5:1:1)	Выход, %
2	168 - 171	0,58	70

Состав подтвержден элементным анализом, а строение с помощью ИК, одномерного ЯМР ¹H и двумерных HSQC, HMBC спектров. В ИК присутствуют полосы валентных колебаний связей N-H (3455, 3342 см⁻¹), Ar-H (3049, 3065 см⁻¹), Csp³-H (2918, 2936, 2945, 2816, 2822 см⁻¹), C≡N (2203 см⁻¹).

В ЯМР ¹H спектре (рис. 2.1) присутствуют два синглета протонов метоксильных групп (3.89, 3.30 м.д.) с близкими интегральными интенсивностями (0,75 и 0,70), синглеты метиновых протонов H⁴ (3.99 м.д.) и арилиденового фрагмента (6.78 м.д.), синглеты протонов групп OH (4.43, 4.16 м.д.) и NH₂ (7.59 м.д.), мультиплеты сигналов алицикла (1.92-1.25 м.д.) и арильных заместителей (6.45-7.37 м.д.).

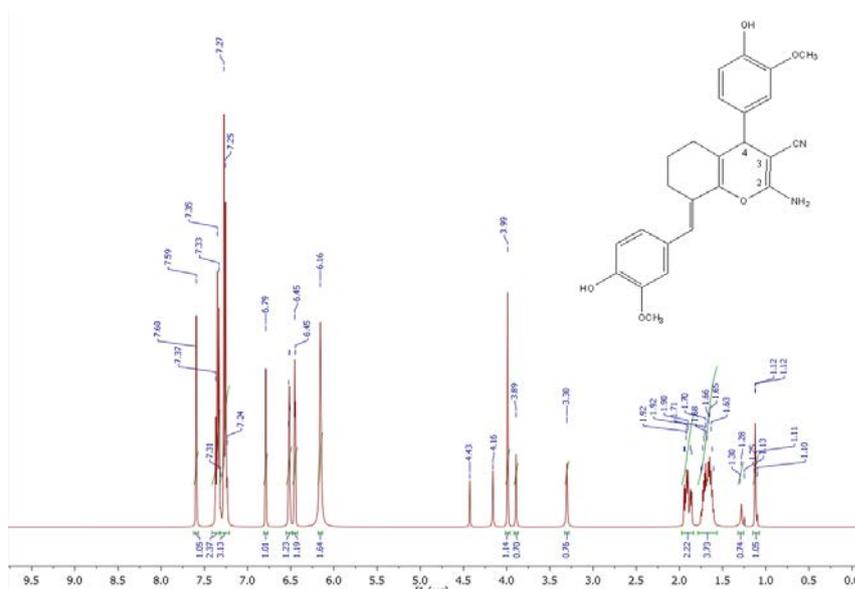


Рисунок 2.1 - ЯМР ¹H спектр 2-этокси-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила **2** (Ацетон-d₆, δ, м.д.)

В двумерном спектре HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) имеются корреляции метиновых протонов H_4 с sp^3 гибридным атомом углерода H_4/C_4 (3.99/43.84 м.д.) и арилиденового фрагмента с sp^2 гибридным атомом углерода $\text{C}=\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ (6.78/110.11 м.д.).

В НМВС ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) спектре (рис. 2.2) характерными являются корреляции метинового протона H_4 с атомами углерода: C_5 (H_4/C_5 3.99/26.81 м.д.), $\text{C}_{4\text{a}}$ ($\text{H}_4/\text{C}_{4\text{a}}$ 3.99/58.08 м.д.), C_3 (H_4/C_3 3.99/120.05 м.д.), C_2 (H_4/C_2 3.99/159.76 м.д.), $\text{C}_{8\text{a}}$ ($\text{H}_4/\text{C}_{8\text{a}}$ 3.99/143.98 м.д), арильного заместителя ($\text{H}_4/\text{C}_6\text{H}_3$ 3.99/127.80 м.д.), цианогруппы (H_4/CN 3.99/115.84 м.д.).

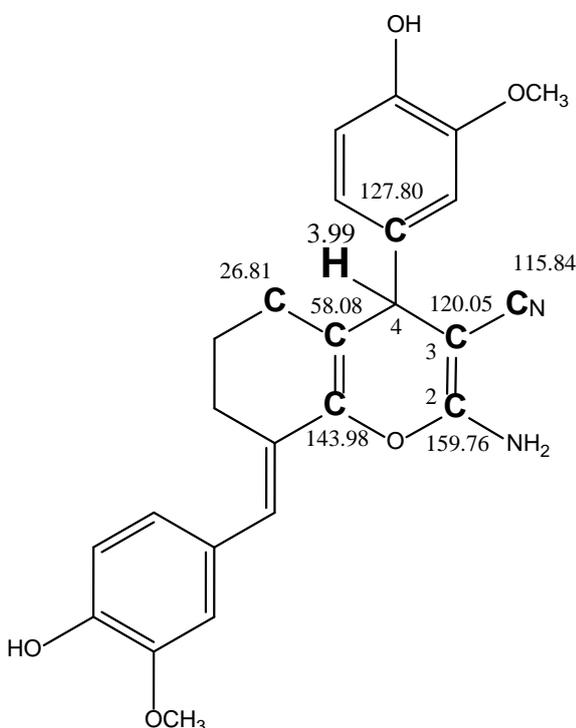
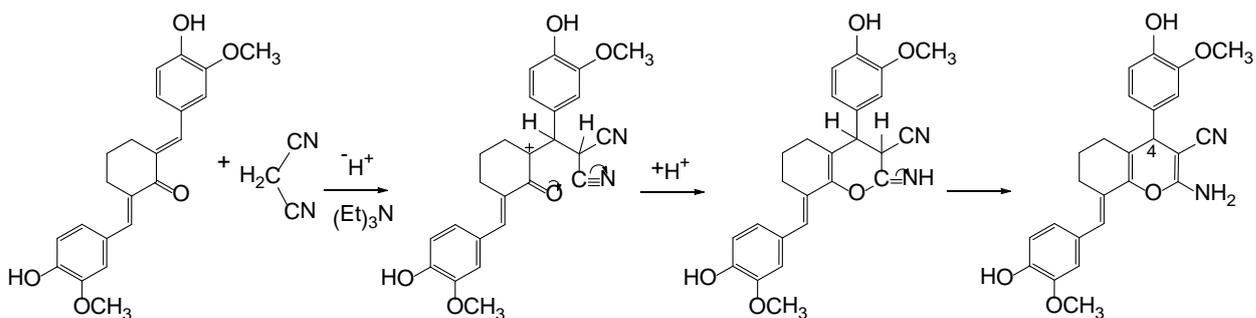


Рисунок 2.2 Корреляции в ЯМР НМВС ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) спектре 2-этоксид-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (Ацетон- d_6 , δ , м.д.)

Образование хроменоаминоцианов вероятно протекает как внутримолекулярная циклизация с участием карбонильного атома кислорода и нитрильного углерода до 2-этоксид-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил.



3 Конденсация циквалона с N-нуклеофилами

Из многочисленных превращений бис(арилметиленовых) производных циклогексанона наиболее изучены реакции с азотсодержащими нуклеофильными реагентами, однако в литературе отсутствуют данные о введении циквалона в данные превращения.

В связи с этим нами была проведена конденсация циквалона с различными гидразинами (гидразин-гидрат, фенилгидразин), путем кипячения эквимольных количеств реагентов в изопропиловом спирте (табл 2.3.1). В результате был получен 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-3-метоксифенол (выход 42%), и 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-3-метоксифенол (выход 56%). Время реакции при использовании фенилгидразина заметно увеличилось (360 мин) по сравнению с гидразин-гидратом (40 мин), что связано с более высокой нуклеофильной активностью последнего.

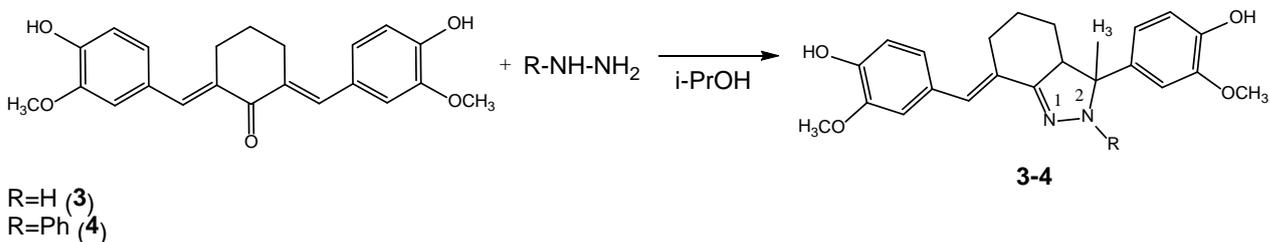


Таблица 3.1 - Характеристики 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-3-ил)-2-метоксифенола **3** и 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-3-ил)-2-метоксифенола **4**.

№	$T_{пл}, ^\circ C$	Rf (гексан-хлороформ-этилацетат 5:1:1)	Выход, %
3	169-170	0,52	42
4	122-123	0,83	56

Состав соединений **3-4** подтвержден элементным анализом, а строение с помощью ИК, ЯМР 1H и двумерной COSY спектроскопии. Так в ИК спектре соединения **3** (рис. 2.3.1) присутствуют полосы валентных колебаний связи N-H (3312 см^{-1}), OH (3470 см^{-1}), Ar-H ($3005, 3015\text{ см}^{-1}$), C_{sp^3} -H ($2925, 2938, 2860, 2873\text{ см}^{-1}$).

В ЯМР 1H спектре соед. **3** присутствуют два синглета протонов метоксильных групп (3.91, 3.89 м.д.), дублет метинового протона H^3 (4.62 м.д., $J=16\text{ Гц}$) и арилиденового фрагмента (6.98 м.д.), синглеты протонов гидроксильных групп (5.66, 5.64 м.д.) и протона NH (7.57 м.д.), мультиплеты сигналов алицикла (2.51-1.44 м.д.), арильных заместителей (7.26-6.87 м.д.) и протона H^{3a} (3.08-3.30 м.д.).

В ИК спектре соединения **4** (рис. 2.3.1) присутствуют полосы валентных колебаний OH (3480 см^{-1}), Ar-H ($3025, 3070\text{ см}^{-1}$), C_{sp^3} -H ($2927, 2932, 2866, \text{ см}^{-1}$), при отсутствии валентных колебаний связи N-H.

В ЯМР 1H спектре (рис. 3.2) соед. **4** присутствуют два синглета протонов метоксильных групп (3.90, 3.86 м.д.), дублет метинового протона H^3 (4.47 м.д., $J=16\text{ Гц}$) и синглет арилиденового фрагмента (6.91 м.д.), синглеты протонов гидроксильных групп (5.58, 5.66 м.д.) с близкими интегральными

интенсивностями (0,84 и 0,81), мультиплеты сигналов алицикла (2.41-1.20 м.д.), арильных заместителей (7.15-6.88 м.д.) и протона Н^{3a} (2.99-2.92 м.д.).

В двумерных спектрах COSY (¹H/¹H) характерными являются корреляции мультиплета протона Н^{3a} (2.99-2.92 м.д.) с соседним метиновым протоном Н³ (2.99-2.92/4.47 м.д.) и сигналами протонов алицикла (2.99-2.92/2.17 м.д.).

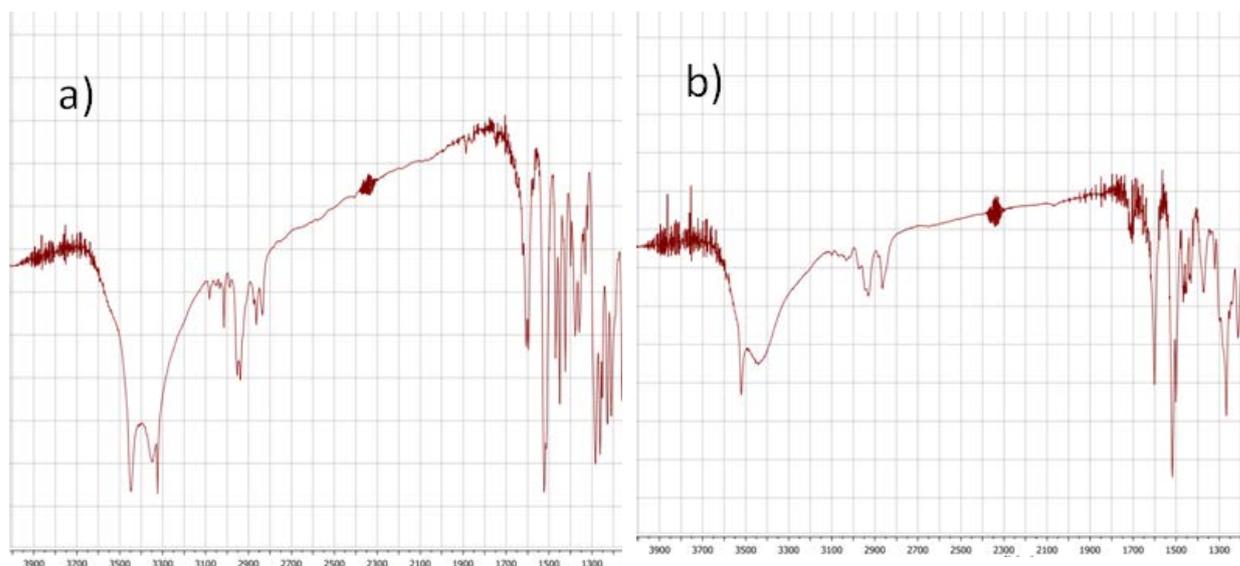


Рисунок 3.1 - ИК спектры а) 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-3-метоксифенола (**3**) б) 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-3-метоксифенола (**4**) (см⁻¹)

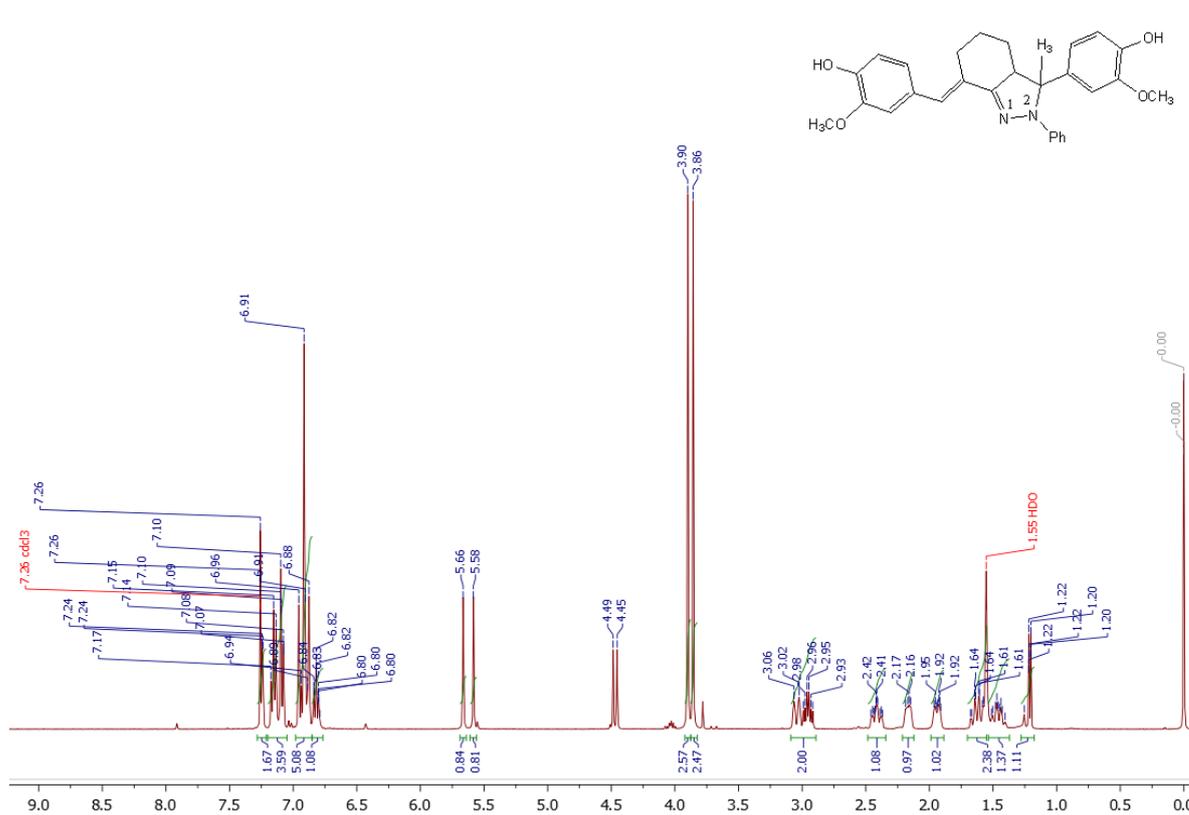
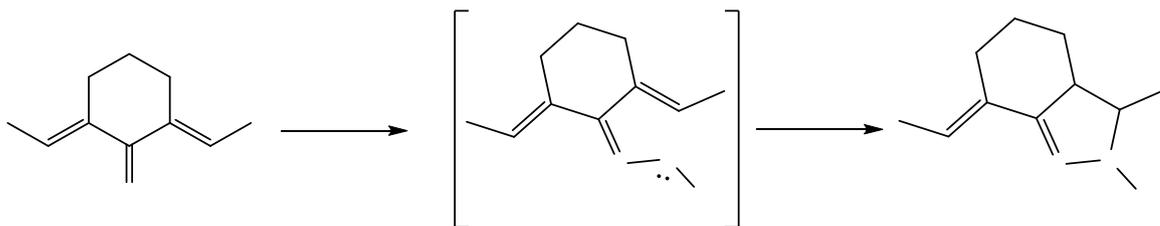


Рисунок 3.2 - ЯМР ¹H спектр 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-фенил-3,3a,4,5,6,7-гексагидро-2H-индазол-3-ил)-2-метоксифенола (**3**) (CDCl₃ м.д.)

Путь образования гексагидроиндазолов включает формирование гидразонного интермедиата с последующим замыканием пятичленного кольца.



Выводы

1. По известной методике осуществлен синтез циквалона.
2. Синтезированы ранее неизвестные замещенные гидрохроменкарбонитрилы и гексагидроиндазолы посредством конденсации циквалона с С- и N- нуклеофильными реагентами.
3. Состав и строение полученных соединений установлены с помощью элементного анализа, ИК-, ЯМР, спектроскопии.