

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

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-[(3(4)-ПИРИДИНИЛ]-2-ПРОПЕН-1-  
ОНОВ С N- И С-НУКЛЕОФИЛАМИ**

**АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ**

Студента 4 курса 412 группы  
направления 04.03.01-«Химия»

Институт химии

Смирнова Антона Константиновича

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор \_\_\_\_\_ И.Н. Клочкова

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор \_\_\_\_\_ О.В. Федотова

Саратов 2020

## **Введение**

Синтез соединений гидроазоловых и азиновых рядов активно привлекает к себе внимание учёных. Это объясняется их высокой и разнообразной биоактивностью.

Особенностью тиосемикарбазида и тиобарбитуровой кислоты является наличие в их структурах нуклеофильного реакционного центра, склонных к реакциям гетероциклизации и конденсации. На данный момент синтезировано немало пиразолинов и тиобарбитуратов, находящихся применение в медицине и дальнейших синтезах.

Одним из типов таких производных являются N-тиокарбамоилпиразолины. Они активно изучаются, и уже доказывается, что они будут иметь определённую ценность не только как соединения с противовирусной, противоопухолевой и другими активностями, а также могут быть использованы в качестве синтонов тонкого органического синтеза.

Но и синтез новых производных тиобарбитуровых кислот не утратил своей актуальности, расширяя арсенал веществ с разнообразной биологической активностью.

## **Цель работы и обсуждение результатов**

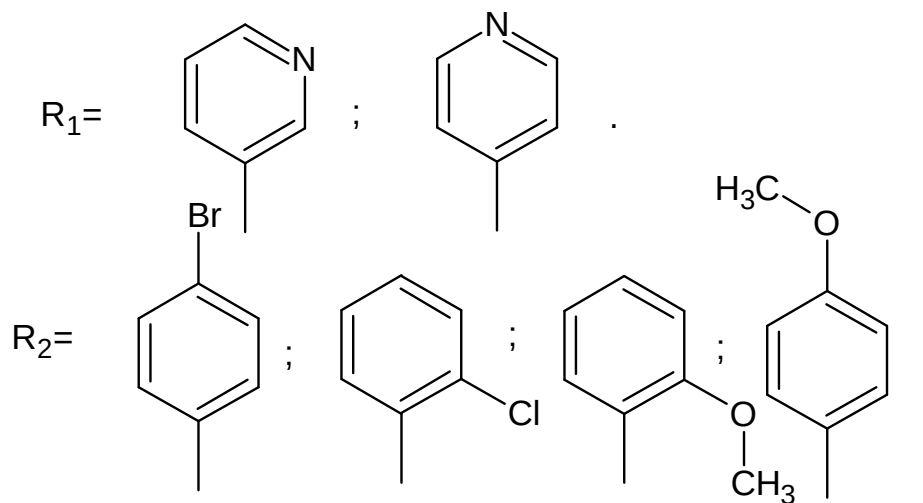
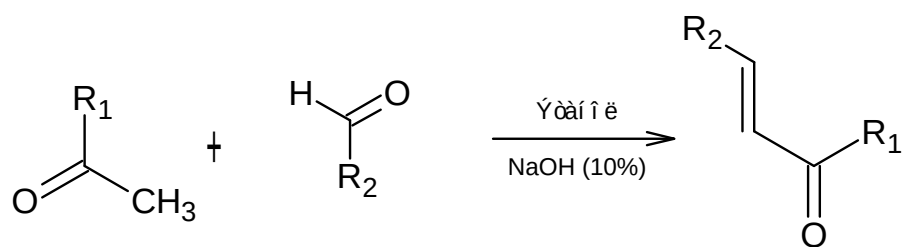
Целью данной работы является синтез новых N-тиокарбамолипиразолинов и производных тиобарбитуровой кислоты на основе взаимодействия 3-арил-1-пиридин(3,4)-ил-2-пропен-1онов (азахалконов) с тиосемикарбазидом и тиобарбитуровой кислотой, виртуальный скриннинг вероятной биологической активности полученных соединений.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучение литературы за период 30 последних лет;
2. Синтез исходных азахалконов;
3. Получение новых пиразолинов путём проведения реакции азахалконов с тиосемикарбазидом
4. Получение аддуктов Михаэля реакцией азахалконов с тиобарбитуровой кислотой;
5. Установление состава строения полученных соединений элементным анализом и спектральными методами;
6. Виртуальный скриннинг биоактивности полученных N-тиокарбамолипиразолинов по программе PASS.

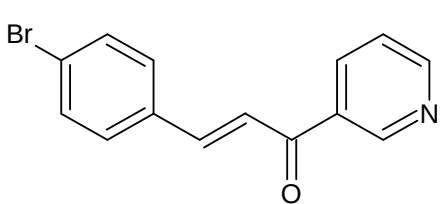
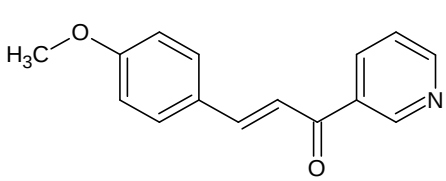
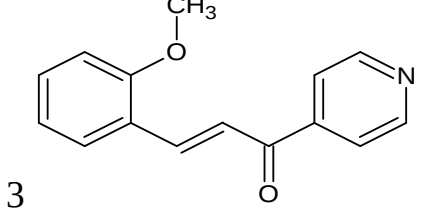
### **Синтез исходных азахалконов.**

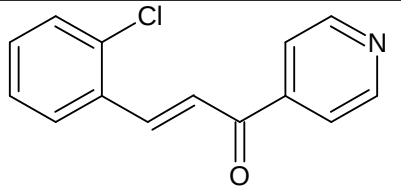
Получение 3-арил-1-пиридин(3,4)-ил-2-пропен-1онов проводилось при перемешивании эквимольных количеств (3,4)-ацетилпиридинов и замещённых бензальдегидов в этиловом спирте в присутствии 10%-ого водного раствора гидроксида натрия.



Таким образом, были получены следующие исходные азахалконы, приведённые в таблице 2.1.

**Таблица 2.1.**

<p>1</p> 	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NOBr}$	3-(4-бромфенил)-1-пиридин-3-ил-2-пропен-1-он
<p>2</p> 	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	3-(4-метоксифенил)-1-пиридин-3-ил-2-пропен-1-он
<p>3</p> 	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	3-(2-метоксифенил)-1-пиридин-4-ил-2-пропен-1-он

	$C_{14}H_{12}NOCl$	3-(2-хлорфенил)-1-пиридин-4-ил-2-пропен-1-он
---	--------------------	--

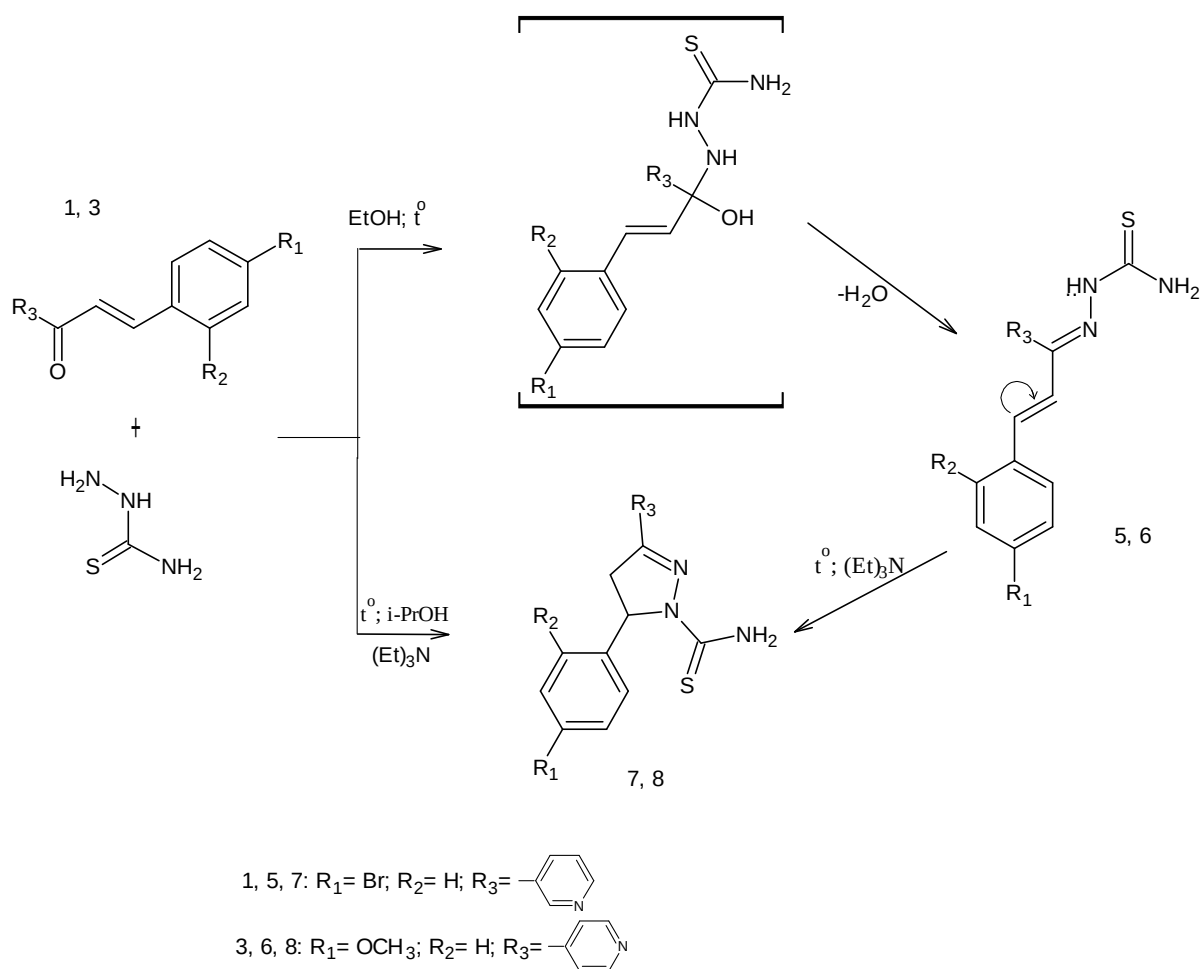
Чистота синтезированных веществ была доказана методом ТСХ и сравнением Т.пл. полученных соединений с литературными данными.

### **Синтез целевых соединений.**

#### **Взаимодействие азахалконов с тиосемикарбазидом.**

Как известно, тиосемикарбазиды являются нуклеофилами. Циклоконденсация азахалконов с ними приводит к получению гетероциклических продуктов разных типов, содержащих 2 и более атома азота. Наличие функционального замещения в молекулах этих гетероциклов определяет их высокую реакционную способность, а введение фармакофорных фрагментов расширяет границы медико-биологических возможностей.

Нами установлено, что при нагревании азахалконов 1, 2 с тиосемикарбазидом в этиловом спирте 3-5 часов без активации реагента получают тиокарбазоны 3,4 выделяющиеся при охлаждении реакционной смеси. При кипячении в течении 12-15 часов в изопропиловом спирте в присутствии триэтиламина происходит азациклизация с образованием N-тиокарбамоилпиразолинов 5, 6 с выходами 45-60%.



**Схема 2.1.** Механизм взаимодействия азахалконов с тиосемикарбазидом в различных условиях.

Строение и состав полученных нами карбазонов 3, 4 и пиразолинов 5, 6 подтверждены данными элементного анализа ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-спектроскопии. В спектрах ПМР характеристичными являются сигналы протонов тиокарбамидного фрагмента, дающие отдельные сигналы для первичной (9,32-10,55 м.д.) и вторичной (1,8-2,0 м.д.) тиоамидных групп. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C характеристичным является сигнал α-углеродного атома боковой цепи относительно арильного заместителя. В пиразолинах этот атом - насыщенный и даёт сигнал в сильном поле (51,6-53,9 м.д.), а в тиокарбазонах α,β-углеродные атомы боковой цепи - sp<sup>2</sup>-гибридизованные и резонируют в области 115-156 м.д.

## Взаимодействие азахалконов с тиобарбитуровой кислотой.

Для получения новых представителей функционально замещённых циклических карбамидов гидропиримидинового ряда нами было изучено взаимодействие 3-арил-1-пиридин-(3,4)-ил-2-пропен-1-онов с тиобарбитуровой кислотой, являющейся СН-кислотой. Получение целевых продуктов происходило по реакции Михаэля.

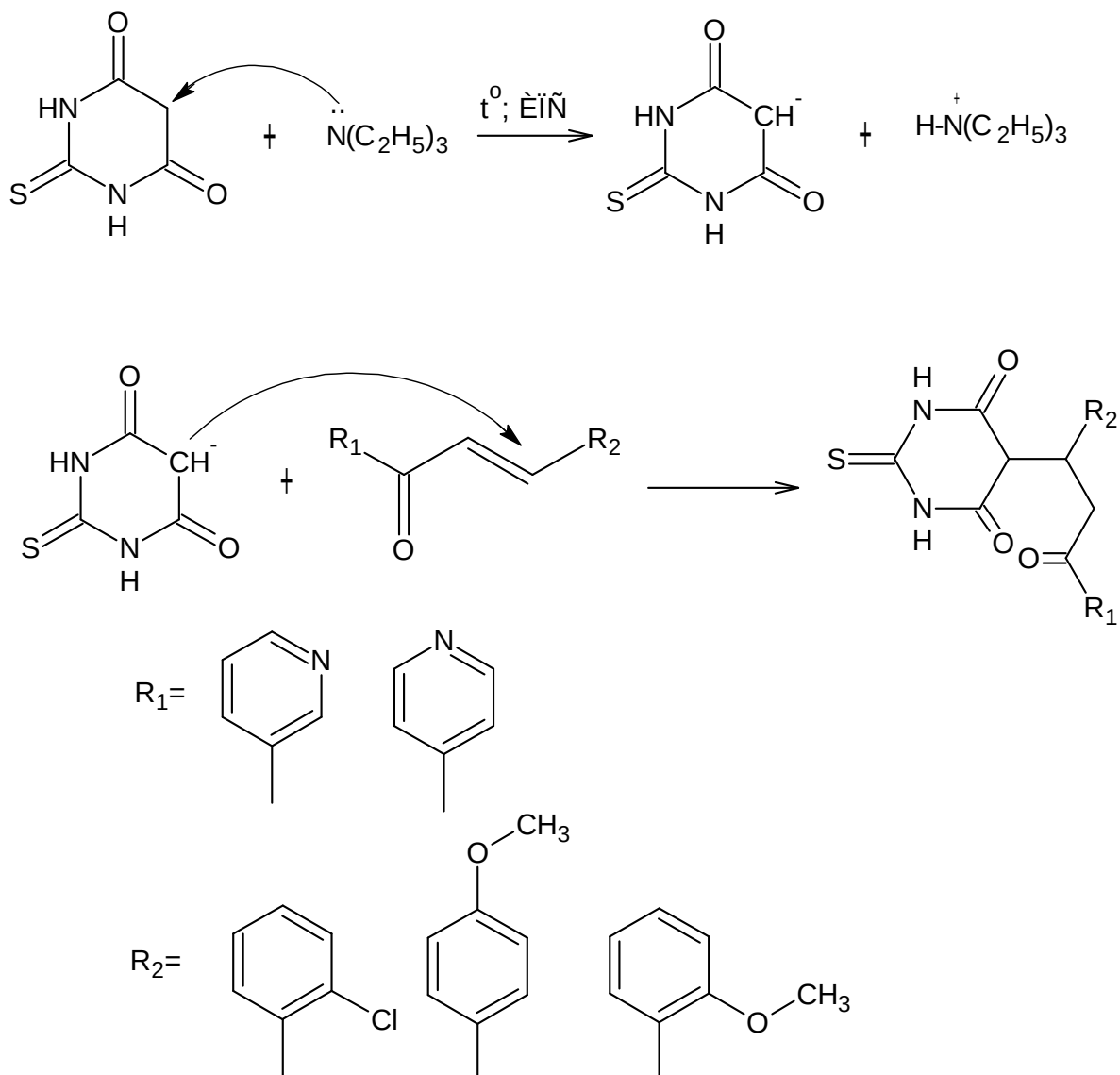


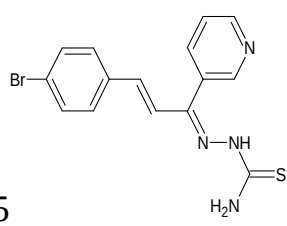
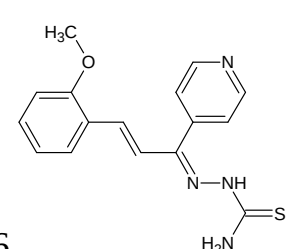
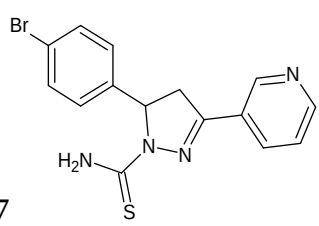
Схема 2.2. Взаимодействие тиобарбитуровой кислоты с азахалконами.

Синтез производных тиобарбитуровой кислоты проводился при кипячении в изопропиловом спирте в течение 1-3 часов, в присутствии триэтиламина. Выходы составили до 54%.

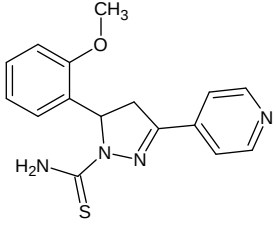
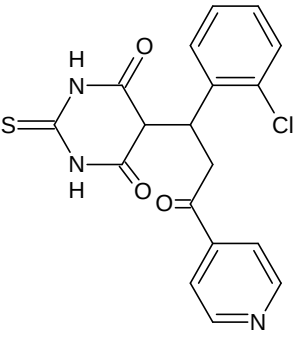
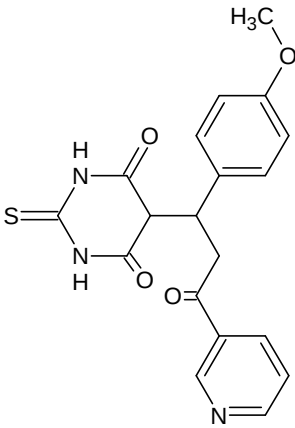
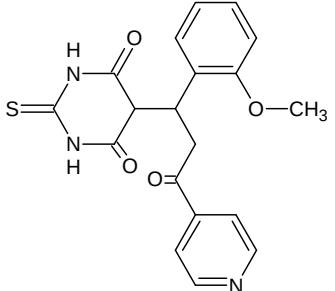
## Характеристики и свойства полученных соединений.

В таблице 2.2. представлены выходы, Т.пл. и результаты элементного анализа для всех подтверждённых соединений.

**Таблица 2.2.**

Структура и брутто-формула	Выход, %	Т.пл °С	Элементный состав, Найдено/вычислено, %					
			C	H	N	S	Br	Cl
 <p>5</p> <p><math>C_{15}H_{14}N_4SBr</math></p>	69	164- 166	<u>49,8</u> 9 49,7 2	<u>3,9</u> 0 3,8 7	<u>15,4</u> 0 15,4 7	<u>8,81</u> 8,84	<u>22,0</u> 3 22,1 0	
 <p>6</p> <p><math>C_{16}H_{17}N_4SO</math></p>	71	176- 177	<u>61,2</u> 3 61,5 4	<u>5,2</u> 4 5,1 9	<u>18,0</u> 2 17,9 5	<u>10,2</u> 0 10,2 6		
 <p>7</p> <p><math>C_{15}H_{13}N_4SBr</math></p>	47	184- 185	<u>50,1</u> 8 49,8 6	<u>3,6</u> 1 3,6 0	<u>15,3</u> 9 15,5 1	<u>8,83</u> 8,86	<u>22,1</u> 0 22,1 6	

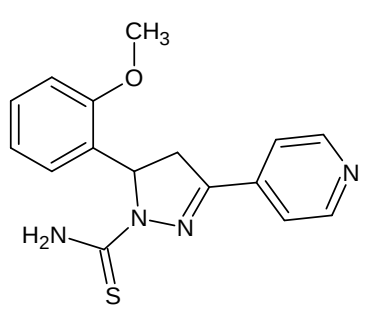
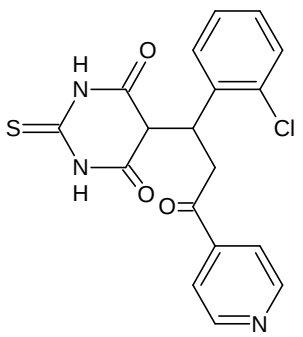


<p>8</p>  <p><math>C_{16}H_{16}N_4SO</math></p>	56	197- 199	<u>61,0</u> 9 61,5 4	<u>5,0</u> 2 5,1 9	<u>18,3</u> 4 17,9 5	<u>10,6</u> 9 10,2 6		
<p>9</p>  <p><math>C_{18}H_{14}N_3SO_3Cl</math></p>	40	247- 249	<u>55,4</u> 7 55,6 7	<u>3,9</u> 2 3,6 1	<u>11,0</u> 2 10,8 2	<u>7,83</u> 8,25		<u>9,7</u> 9 9,1 4
<p>10</p>  <p><math>C_{19}H_{17}N_3SO_4</math></p>	48	198- 199	<u>59,3</u> 0 59,5 3	<u>5,0</u> 3 4,4 4	<u>10,5</u> 6 10,9 7	<u>8,83</u> 8,36		
<p>11</p> 	54	250- 251	<u>59,1</u> 2 59,5 3	<u>4,1</u> 0 4,4 4	<u>11,3</u> 9 10,9 7	<u>7,91</u> 8,36		

C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>4</sub>								
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Состав и строение соединений 5-11 подтверждены элементным анализом и спектральными методами. Данные ИК-спектров представлены в таблице 2.3.

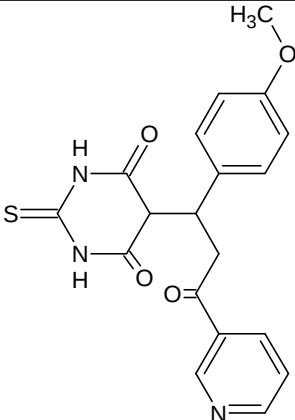
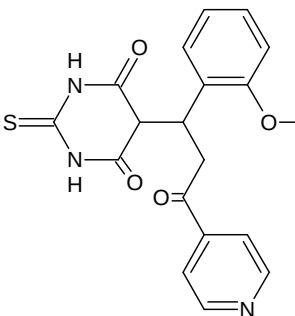
**Таблица 2.3.**

Соединение	ИК-спектр	
	$\nu$ , см <sup>-1</sup>	$\delta$ , см <sup>-1</sup>
	3408 (NH <sub>2</sub> ) 1633 (-C=N-) 1600; 1541 (C-C) 1370 (C=S) 1041 (-OCH <sub>3</sub> )	789 (NH <sub>2</sub> )
	3385 (NH) 3049 (=CH) 2981 (CH <sub>2</sub> ) 2862 (CH) 1701 (C=O) 1583 (C=O) 1540 (-C=N-) 1388 (C=S)	1452; 1419; 783; 528 (CH) 746; 711; 698 (C-Cl)

Для подтверждения структуры соединений 10,11 в таблице 2.4. представлены основные сигналы спектров ЯМР<sup>1</sup>H.

**Таблица 2.4.**

Соединение	C(Ar-H), м.д.	C5-H, м.д.	CH <sub>2</sub> , м.д.	(3,4)-Py, м.д.	Ar, м.д.

	5,03, м	4,05, д.д.	4,76, д.д.	9,00-7,98 м	7,48- 7,10 м
	4,87 м	4,20 синглет	3,57 синглет	8,67-7,88 м	7,64- 7,15 м

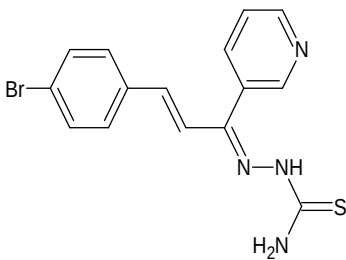
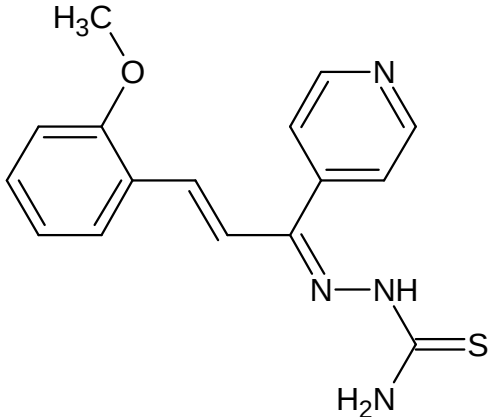
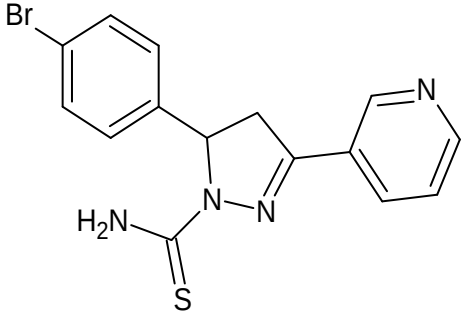
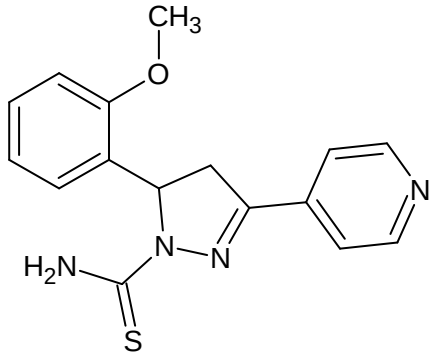
Полученные соединения 5-11 предполагают наличие биологической активности. Для установления вероятной биоактивности был проведён виртуальный скрининг по программе PASS. С её помощью для полученных соединений удалось установить вероятность предполагаемых видов активности ( $P_a$ ) с минимальной вероятностью наличия побочных эффектов ( $P_i$ ).

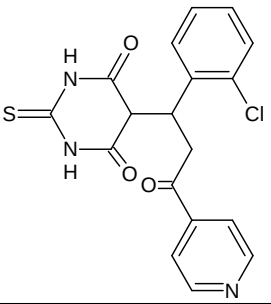
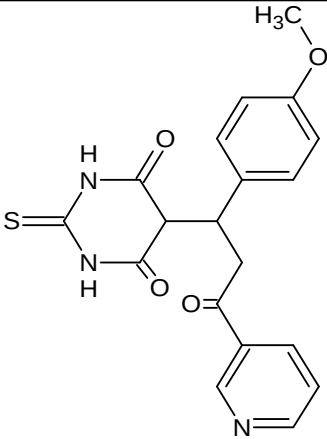
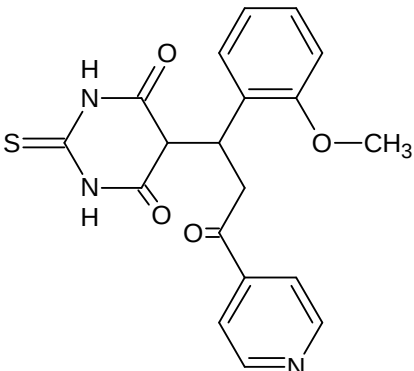
Прогноз показал преобладание у тиокарбазонов и пиразолинов противоопухолевых свойств и регулятора процессов синтеза в организме. Соединения, полученные на основе тиобарбитуровой кислоты, проявляют себя как ингибиторы реакций метаболизма, а также могут быть использованы как антикоагулянты.

Прогноз её проявления, рассчитанный с использованием программы PASS, представлен в таблице 2.5.

**Таблица 2.5.**

Соединение	Вероятность,	Активность
------------	--------------	------------

	%		
	Pa	Pi	
	0,640	0,004	Противоопухолевая (меланома)
	0,573	0,004	Противоопухолевая (рак головного мозга)
	0,549	0,024	Регулятор метаболизма нуклеотидов
	0,654	0,001	Ингибитор фальципаина
	0,631	0,004	Противоопухолевые свойства
	0,668	0,014	Регулятор метаболизма нуклеотидов
	0,631	0,008	Антимикобактериальный препарат
	0,598	0,005	АПФ-ингибитор аминопептидазы
	0,543	0,002	Ингибитор простагландин-Е2 синтазы
	0,650	0,003	МАО ингибирование
	0,540	0,014	Антимикобактериальные свойства
	0,518	0,017	Противоопухолевые свойства (рак груди)
	0,649	0,005	Ингибитор скопления тромбоцитов

	0,656	0,016	Ингибитор хлорид пероксидазы
	0,501	0,009	Антикоагулянт
	0,682	0,004	Ингибитор скопления тромбоцитов
	0,536	0,002	Стероидный ингибитор альфа-монооксигеназы
	0,493	0,009	Антикоагулянт
	0,660	0,004	Ингибитор скопления тромбоцитов
	0,649	0,016	Спазмолитическая, мочевыделительная
	0,473	0,010	Антикоагулянт

## **Выводы**

1. Выполнен поиск и изучение литературы на тему исследования за последние 30 лет, доказавший актуальность проведённых исследований.
2. Разработана методика получения тиосемикарбазонов и пиразолинов при взаимодействии пиридинсодержащих халконов с тиосемикарбазидом.
3. Подобраны оптимальные условия региоселективного взаимодействия тиобарбитуровой кислоты с азахалконами с добавлением триэтиламина.
4. Строение и состав полученных производных тиобарбитуровой кислоты, тиосемикарбазонов и пиразолинов, содержащих пиридиновый фрагмент, было доказано данными ИК, ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии, элементного анализа.
5. Осуществлён виртуальный скрининг биоактивности полученных соединений, подтвердивший перспективность дальнейших исследований веществ как ингибиторов клеточного метаболизма, противоопухолевых и антикоагулянтных препаратов.