

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**
Институт химии

Кафедра органической и биорганической химии
наименование кафедры

**Синтез полу- и бициклических 1,5-дикетонов,
содержащих пиразол-5-оновый фрагмент**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента (ки) 4 курса 412 группы

направления 04.03.01 «Химия»

код и наименование направления

Института химии

наименование факультета

Попутниковой Ирины Юрьевны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

профессор, д.х.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

Н.В. Пчелинцева

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

О.В. Федотова

инициалы, фамилия

Саратов 2020 г.

Введение

Известно, что производные пирозолона-5 находят широкое применение в различных областях: в химии красителей, в аналитической практике, а также в медицине.

Пиразолоновый цикл входит в состав многих лекарственных препаратов, обладающих широким спектром фармакологического действия. Среди них есть вещества, проявляющие анальгетическое, противовоспалительное, жаропонижающее, противоревматическое, противотуберкулезное, противоаллергическое действие. Ряд производных пиразолона-5 обнаруживают противоопухолевую активность. Производные пиразолона-5 используются как промежуточные продукты и исходные материалы для синтеза многих гетероциклических и полифункциональных соединений.

До настоящего времени не полностью были изучены возможные способы получения и превращения 4-(3-оксопропил)пиразолон-5-ов, представляющие 1,5-дикарбонильные соединения с циклом пиразолон-5-она. Между тем, можно предположить, что при получении новых соединений ряда 4-(3-оксопропил)пиразолон-5-ов стоит ожидать образование новых рядов потенциально биологически активных гетероциклических соединений.

В соответствии с вышеизложенным, целью данной работы является следующее:

1. Поиск оптимальных условий синтеза замещенных пиразол-5-онов.
2. Выявление особенностей и закономерностей превращений пиразол-5-оновс карбонильными соединениями.
3. Определение направлений карбо- и гетероциклизацииполуциклических 1,5-дикетонов, содержащих пиразолоновый фрагмент.

Основываясь на намеченной цели, были поставлены следующие задачи:

1. Обзор литературных данных по синтезу полуциклических 1,5-дикетонов, содержащих карбо- или гетероциклический фрагмент;
2. Разработка высокоэффективных синтетических методик получения известных и новых полуциклических 1,5-дикетонов пиразолонового ряда;
3. Изучение физико-химических характеристик синтезированных соединений.
4. Проведение виртуального скрининга биологической активности синтезированных соединений по программе PASS.

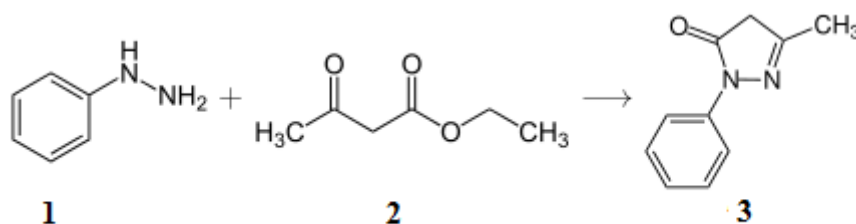
Объем и структура работы:

Выпускная квалификационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка используемых источников. Работа изложена на 46 страницах, содержит 2 таблицы и 1 иллюстрацию.

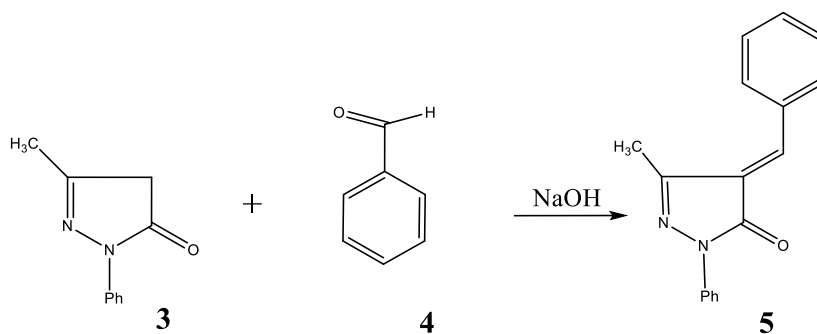
Основное содержание работы:

Первая глава ВКР посвящена литературному обзору, в котором описываются различные методы синтеза 1,5-дикетонов, содержащих пиразолоновый фрагмент, химические свойства гетероциклических конденсированных 1,5-дикетонов: отношение оксопропилпиразолонов к действию кислот, гетероциклизация оксопропилпиразолонов в пирано[3,2-d]-пиразолы, ионное гидрирование оксопропилпиразолона, образование гетероароматических солей пиразоло[5,4-в]-тиапирилия и биологическая активность конденсированных 1,5-дикетонов.

Располагая доступным методом получения одного из производных пиразол-5-она, а именно, 1-фенил-3-метил-пиразол-5-она **3**, исходя из фенилгидразина **1** и метилового эфира ацетоуксусной кислоты **2**, нами



Была воспроизведена известная методика [1] превращения последнего с бензальдегидом **4** при кипячении эквимольных количеств в водном растворе в условиях основного катализа (гидроксид натрия). При этом получен 4-бензилиден-1-фенил-3-метил-1,4-дигидро-5Н-пиразол-5-он **5**. Физико-химические характеристики полученного соединения приведены в таблице 2.2.

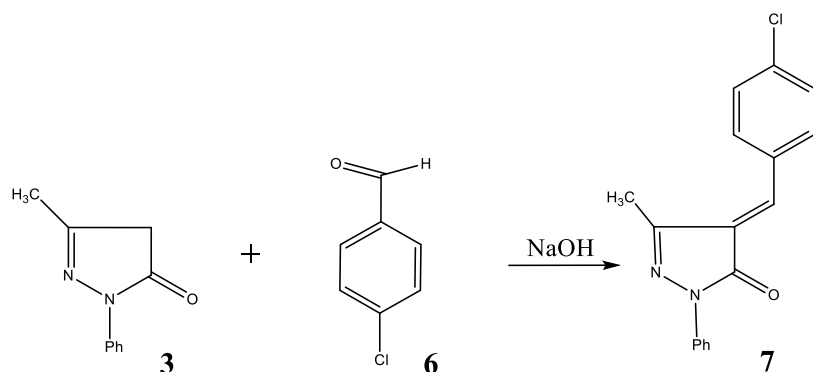


Но данных недостаточно, чтобы охарактеризовать и подтвердить полученное соединение.

Однако, об образовании продукта можно судить по ТСХ, при исчезновении исходного соединения появляется пятно с $R_f = 0,29$, соответствующее новому и хорошо согласующемуся с R_f соединения **4**, что свидетельствует о однообразном течении процесса. Температура плавления получившегося в ходе реакции продукта отличается от температуры плавления исходного 1-фенил-3-метил-пиразолон **3**, что также согласуется с анализами тонкослойной хроматографии.

На характер протекания реакции Михаэля значительное влияние оказывает полярность и поляризуемость сопряженной системы α,β -непредельного кетона (акцептора). Как и в случае донора, влияние оказывают замещающие группы в арильных радикалах, связанных с карбонильной группой халкона. Наличие фенильного заместителя в β -положении к карбонильной группе акцептора способствует реакции за счет увеличения полярности двойной связи в сопряженной системе α,β -непредельного кетона.

Нами была осуществлена реакция 1-фенил-3-метил-пиразолон **3** с пара-хлор-бензальдегидом **6** при кипячении эквимольных количеств в водном растворе гидроксида натрия. При этом был предположительно получен 4-(4-хлорбензилиден) -1-фенил-3-метил-1,4-дигидро-5Н-пиразол-5-он **7**. Физико-химические характеристики полученного соединения приведены в таблице 2.1.



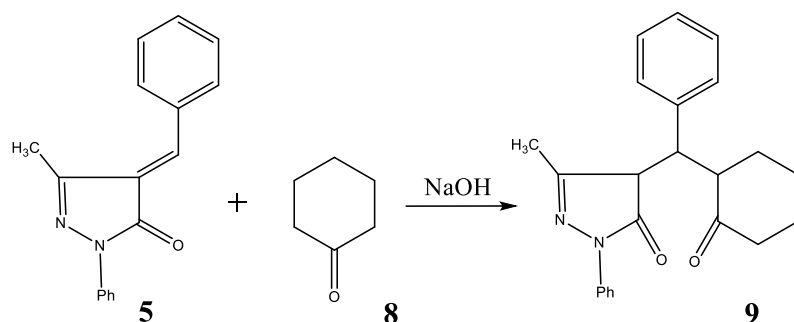
Нами был впервые получен 4-(4-хлорбензилиден)-1-фенил-3-метил-1,4-дигидро-5Н-пиразол-5-он **7**. Но данных недостаточно, чтобы охарактеризовать и подтвердить полученное соединение.

Однако, об образовании продукта можно судить по ТСХ, при исчезновении исходного соединения появляется пятно с $R_f = 0,29$, соответствующее новому и хорошо согласующемуся с R_f соединения **6**, что свидетельствует о однообразном течении процесса. Температура плавления получившегося в ходе реакции продукта отличается от температуры плавления исходного 1-фенил-3-метил-пиразолонa **3**, что также согласуется с анализами тонкослойной хроматографии.

На легкость протекания реакции Михаэля значительное влияние оказывает полярность и поляризуемость сопряженной системы α,β -непредельного кетона (акцептора). Как и в случае донора, влияние оказывают замещающие группы в арильных радикалах, связанных с карбонильной группой халкона. Электроноакцепторная группа (Cl) повышает активность арилалкилкетона (1-фенил-3-метил-пиразолонa) в реакции Михаэля. Это способствует переходу донора в кетонную форму. Но с увеличением объема заместителей у α -углеродного атома относительно карбонильной группы донора активность последнего снижается, что, видимо, обусловлено стерическим эффектом.

Среда так же является важным фактором. Полярные растворители смещают равновесие в сторону кетонной формы, поэтому в качестве растворителя в реакции был использован водный раствор.

Нами была осуществлена реакция 4-бензилиден-1-фенил-3-метил-1,4-дигидро-5Н-пиразол-5-она **5** с циклогексаноном **8** при кипячении эквимольных количеств в водном растворе в условиях основного катализа (гидроксид натрия). При этом был предположительно получен новый 1-фенил-3-метил-4-(фенилметилен-3-циклогексанонил)-1,4-дигидро-5Н-пиразол-5-он **9**. Физико-химические характеристики полученного соединения приведены в таблице 2.2.



Об образовании продукта можно судить по ТСХ, в которой пропало пятно исходного соединения и наблюдается пятно нового соединения. Температура плавления получившегося в ходе реакции продукта отличается от температуры плавления исходного 4-((2-фенил) бензилиден)-1-фенил-3-метил-1,4-дигидро-5Н-пиразол-5-она, что также согласуется с анализами тонкослойной хроматографии.

Состав и строение полученных соединений охарактеризовано с помощью элементного анализа, ИК-спектроскопии.

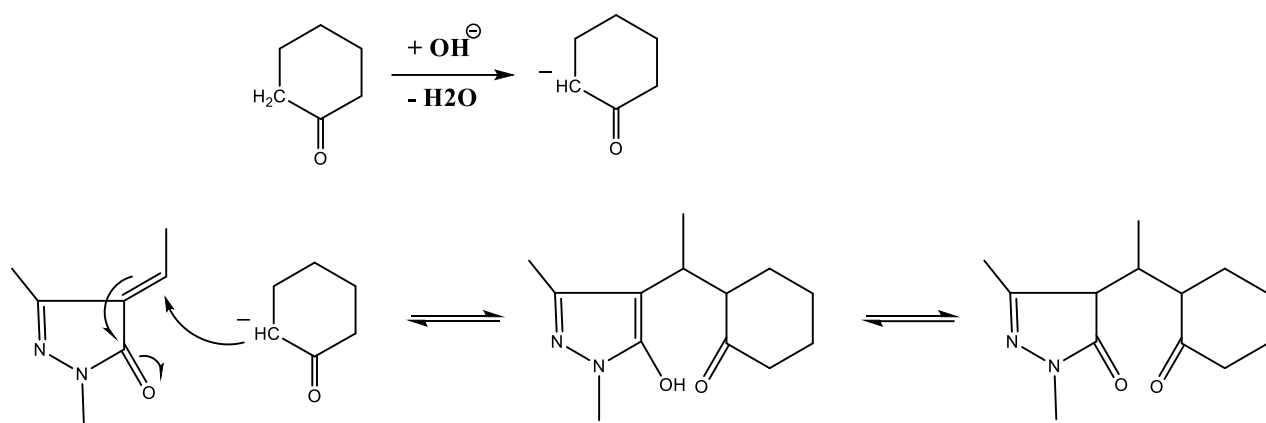
Таблица 2.1 – Физико-химические характеристики синтезированных соединений

№ соед	R _f	Т.пл. °С	Данные элементного анализа. Вычислено / Найдено, %	Данные ИК спектроскопии, (КВг), см ⁻¹	Выход, %
5	0,26	173-175	N 10,68 / N10,03		83
7	0,29	180-182	N 9,44 / N 9,18		79
9	0,55	203-205	N 7,77 / N 8,29	3212, 2943 (C-O-H <=> C=O...H) 3434 (NH) 1603,1520 (C=N) 1124,1027 (=C-OH)	71

В ИК-спектрах полученного соединения обнаруживаются сигналы валентных колебаний характерных для (интенсивного поглощения связанной гидроксильной группы) C-O-H \leftrightarrow C=O...H (3212 см⁻¹) и (2943 см⁻¹), NH (3434 см⁻¹), C=N (1603 см⁻¹) и (1520 см⁻¹), =C-OH (1124 см⁻¹) и (1027 см⁻¹).

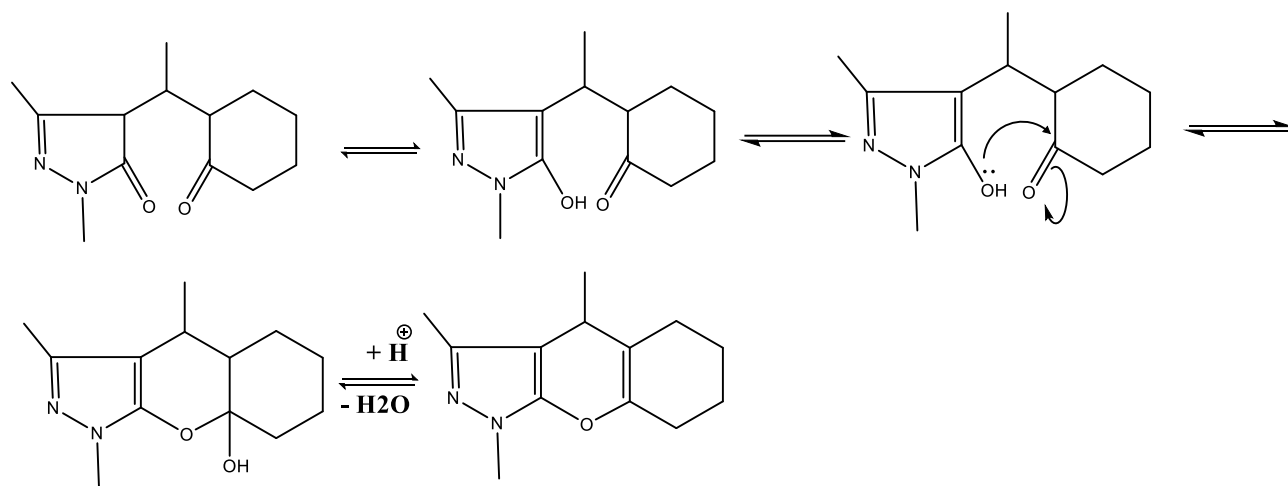
С помощью спектральных данных полученного соединения можно предположить, что соединение существует в кетонной форме. Заместители в пропанонильном фрагменте не влияют на таутомерное состояние.

Вероятная схема синтеза 1-фенил-3-метил-4-(фенилметилен-3-циклогексанонил)-1,4-дигидро-5Н-пиразол-5-она.



В щелочной среде альдольная конденсация протекает по механизму нуклеофильного присоединения. Активированная метиленовая компонента (циклогексанон) присоединяется по двойной связи. Далее образующийся продукт подвергается кето-енольной таутомерии.

Можно предположить, что в кислой среде возможна гетероциклизация образовавшегося продукта.



В прогнозе виртуального сервиса PASS Online полученное соединение **31**-фенил-3-метилпиразол-5-он проявил себя как (оценка вероятности наличия каждой активности $P_a > 70\%$): субстрат CYP2A8 (85%), усилитель экспрессии HMGCS2 (84%), транквилизатор (77%) и ингибитор монооксигеназы и тестостерона (81-78%).

Основные сферы проявления фармакологической активности соединений **5,7** (оценка вероятности наличия каждой активности $P_a > 70\%$): усилитель экспрессии HMGCS2 (94-91%), субстрат CYP2A8 (86-77%), агонист целостности мембраны (83-75%).

Основные сферы проявления фармакологической активности соединений **9** (оценка вероятности наличия каждой активности $P_a > 50\%$): усилитель экспрессии HMGCS2 (70%), противовоспалительное средство (69%), стимулятор агрегации тромбоцитов (61%), ингибитор 17-бета-дегидрогеназы тестостерона (НАДФ +) (65%), ингибитор гастрина (56%).

По результатам исследования, можно сделать вывод, что полученные в экспериментальной части соединения **3 – 9** являются высоко биологически и фармакологически активными веществами. Что позволяет их использовать в синтезе лекарственных препаратов.

Заключение

1. Проведен эксперимент по конденсации 1-фенил-3-метил-пиразолона **3** с бензальдегидом **4** и пара-хлорбензальдегидом **6**. На основании данных тонкослойной хроматографии и литературных аналогий сделаны предположения о получении индивидуальных соединений, для установления состава и строения которых требуются спектральные ИК и ЯМР ^1H характеристики.

2. Установлено, что направление нуклеофильной атаки определяется строением субстрата и природой заместителей (электронодоноры, электроноакцепторы).

3. Впервые, используя условия конденсации 1-фенил-3-метил-пиразолона **3** с замещенными бензальдегидами, осуществлен синтез нового соединения с замещенным кольцом пиразолона посредством конденсации Михаэля - взаимодействие 4-бензилиден-1-фенил-3-метил-1,4-дигидро-5Н-пиразол-5-она **5** с циклогексаноном **8**.

4. Проведен виртуальный скрининг биологической активности синтезированных соединений по программе PASS. Полученные в экспериментальной части соединения **3** – **9** являются высоко биологически и фармакологически активными веществами.

Список используемых источников

1. К. В. Митюрина, В.Г. Харченко, Л.В. Черкесова // ХГС. **1981**. Т.2. с. 245.
2. Харченко В.Г., Чалая С.Н. 1,5-Дикетоны / В.Г. Харченко , С.Н. Чалая // Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, **1977**. 87 с.
3. Л.В. Черкесова, К.В. Митюрина Синтез 1,5-дикарбонильных соединений, содержащих цикл пиразола, и некоторые их превращения. В сб.: Нуклеофильные реакции карбонильных соединений. / Митюрина К.В., Черкесова Л.В. // Саратов, изд. СГУ, **1977**. с. 68-69
4. В.Г. Харченко, Л.В. Черкесова, К.В. Митюрина Синтез 1,5-дикарбонильных соединений на основе 1,3-замещенных пиразолона-5. В сб.: 3 Всесоюзная конференция по химии и технологии фурановых соединений. / Харченко В.Г., Черкесова Л.В., Митюрина К.В. // Рига, изд. «Зинатне», **1978**. с. 112
5. В.Г. Харченко, Л.В. Черкесова, К.В. Митюрина Гетероциклизация замещенных 4-(3-оксопропил) пиразолонов-5 в условиях реакции ионного гидрирования. / Харченко В.Г., Черкесова Л.В., Митюрина К.В. // **1980**. № 1. с. 119
6. К.В. Митюрина, В.Г. Харченко, Л.В. Черкесова Получение и ионное гидрирование замещенных 4-(3-оксопропил) пиразолонов-5. / Митюрина К.В., Харченко В.Г., Черкесова Л.В. // **1981**. № 2. с. 245- 248.
7. К.В. Митюрина, В.Г. Харченко, Л.В. Черкесова // Гетероциклизация замещенных 4-(3-оксопропил) пиразолонов-5. Химия гетероцикл. соедин., / Митюрина К.В., Харченко В.Г., Черкесова Л.В. // **1981**. № 3. с. 403.
8. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource / D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Glorizova, A.V. Rudik et al. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2014. 50 (3). P. 444-457.