

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

Кафедра органической и биоорганической химии
наименование кафедры

**5(1,3-ДИАРИЛ-3-ОКСОПРОПИЛ)ПИРИМИДИН-2,4,6-ТРИОНЫ:
СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, БИОТЕСТИРОВАНИЕ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента (ки) 4 курса 412 группы

направления 04.03.01 «Химия»

код и наименование направления

Института химии

наименование факультета

Небалуевой Анны Сергеевны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

К.Х.Н., ДОЦЕНТ

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

Н.В. Пчелинцева

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

Д.Х.Н., ДОЦЕНТ

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

О.В. Федотова

инициалы, фамилия

Саратов 2020 г.

Введение

Производные барбитуровой кислоты занимают особое место в фармацевтической химии. Их биологическая активность варьируется от классического применения в медицинских препаратах в качестве снотворных, седативных и анестезирующих препаратов, они применяются в противоопухолевых, противораковых и антиостеопорозных заболеваниях [1]. Наличие в структуре барбитуровой кислоты подвижных атомов водорода в α -метиленовом звене делает её ценным субстратом для синтеза ранее неизвестных соединений, что определяет актуальность исследований.

Объем материала по использованию барбитуровых кислот как в синтетических, так и фармацевтических целях, дает представление о значительном потенциале этого класса. Особенностью молекулы барбитуровой кислоты является наличие нуклеофильного реакционного центра 5-CH_2 , склонного к реакциям конденсации с альдегидами или кетонами, которые не содержат α -водородный атом. Общий тип этой реакции обычно называют конденсацией Кнёвенагеля (или альдольно-кетоновой конденсацией) [2].

Конденсация Кнёвенагеля, в которой активная метиленовая группа в молекуле вступает в реакции конденсации с альдегидами или кетонами, является важным и широко применяемым методом образования углерод-углеродных связей в органическом синтезе с многочисленными применениями в синтезе карбоциклических, а также гетероциклических соединений биологического значения [3].

В связи с этим важной задачей является синтез производных барбитуровой кислоты с использованием 5-CH_2 - реакционного центра молекулы барбитуровой кислоты, что позволит расширить ассортимент веществ с различными видами биологической активности. Особый интерес вызывает возможность производных пиримидин-2,4,6-триона вступать в реакцию Михаэля, образуя 1,5-дикарбонильные

соединения с пиримидиновым фрагментом. Способы получения таких соединений до настоящего времени не полностью изучены. Можно предположить, что при получении 5(1,3-диарил-3-оксопропил)-2,4,6-пиримидинтрионов стоит ожидать образование новых рядов потенциально биологически активных гетероциклических соединений.

Целью настоящей работы являлась разработка оптимальных методик синтеза биологически активных соединений, производных пергидропиримидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты) – бензилиденпиримидин-2,4,6-трионов и 5(1,3-диарил-3-оксопропил)-2,4,6-пиримидинтрионов и определение их биологической активности. Основываясь на намеченной цели, были поставлены следующие задачи:

- Провести обзор литературных данных по синтезу и свойствам пергидропиримидин-2,4,6-трионов (барбитуровой кислоты)
- Разработать оптимальные условия синтеза бензилиденпиримидин-2,4,6-трионов
- Подобрать оптимальные условия синтеза 5(1,3-диарил-3-оксопропил)пиримидин-2,4,6-трионов
- Установить строение впервые полученных 5(1,3-диарил-3-оксопропил)пиримидин-2,4,6-трионов
- Осуществить виртуальный скрининг биоактивности полученных соединений в программе PASS.

Объем и структура работы:

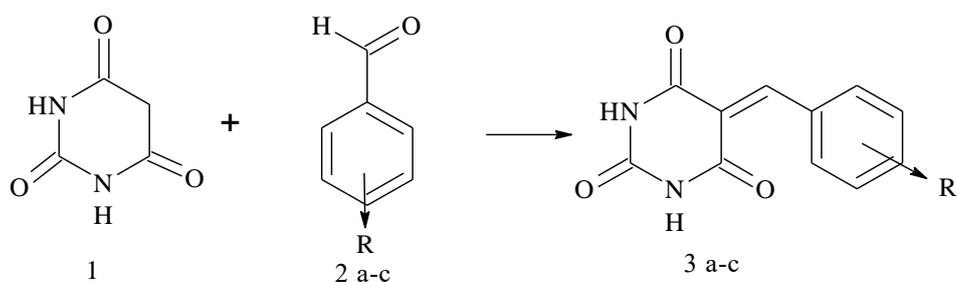
Выпускная квалификационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, техники безопасности и списка используемых источников (всего 27 наименований). Работа изложена на 43 страницах, содержит 7 таблиц и 0 иллюстраций.

Основное содержание работы:

Первая глава ВКР посвящена литературному обзору, в котором описывается биологическая активность соединений с пиримидинтрионовым фрагментов, а также различные методы синтеза 5-бензилиденпиримидин-2,4,6-трионов – синтез на основе микроволнового излучения[4], твердофазная реакция с использованием глины и инфракрасного излучения[5], синтез в метанольном растворе[6-8], а также реакцию путём электрокаталитической трансформации[9]. Также рассматриваются условия синтеза 1,5-дикетонов в условиях реакции Михаэля.

Известно, что барбитураты, имеющие в своём составе «активную» метиленовую группу, могут участвовать в реакциях конденсации с альдегидами или кетонами. Общий тип этой реакции называют конденсацией Кнёвенагеля.

Нами предприняты попытки модифицирования стандартной реакции синтеза 5-бензилиденпиримидин-2,4,6-трионов. В качестве реакционной среды использовался этиловый спирт. Взаимодействия осуществлялись при кипячении и при комнатной температуре. Также была воспроизведена реакция с использованием в качестве растворителя уксусной кислоты.



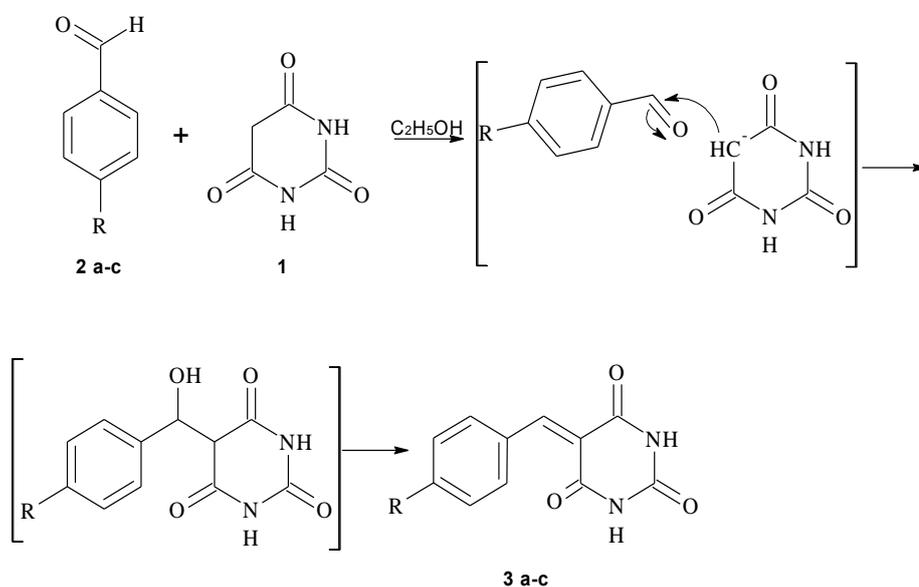
R= a) H b) 4-Cl c) 4-N(CH₃)₂

Об окончании реакции судили по данным ТСХ. Выходы были значительно выше, в сравнении со стандартной реакцией, где использовалась уксусная кислота.

Таблица 2.1 Условия проведенных реакций

№	Реагенты		Растворитель	t, °C	T, мин	Продукт	Выход, %
1	1	2a	CH ₃ COOH	MW	5	3a	58,5
2	1	2b	C ₂ H ₅ OH	100	30	3b	62
3	1	2b	C ₂ H ₅ OH	25	15	3b	83,5
4	1	2c	C ₂ H ₅ OH	100	30	3c	65,3
5	1	2c	C ₂ H ₅ OH	25	15	3c	98
6	1	2c	CH ₃ COOH	MW	5	3c	45,5

Проведенный синтез можно описать следующей вероятной схемой превращения:



В данных условиях происходит атака С-нуклеофилом(Барбитуровой кислотой) **1** карбонильного атома субстрата(R-бензальдегида) **2 а-с** (реакция Кнёвенагеля).

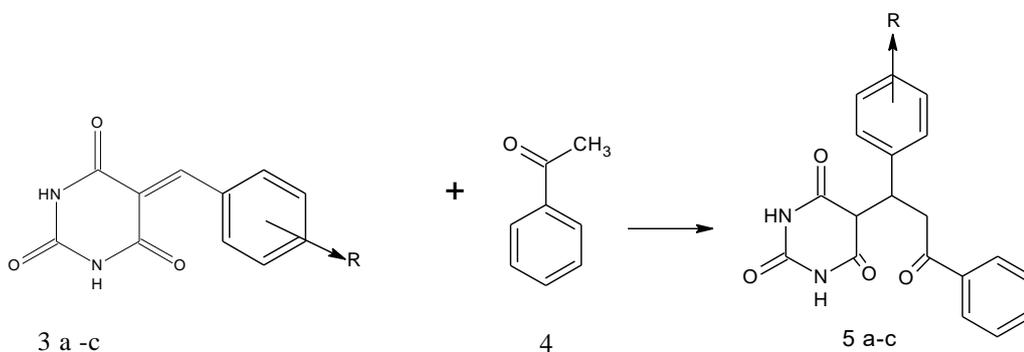
Таблица 2.2 Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Вещество	Брутто-формула	Молекулярная масса	Т. пл. °С	Элементный анализ (вычислено,%/найдено,%)
3a	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₃	216	258-260	N 13,14/12,96
3 b	C ₁₁ H ₇ N ₂ O ₃ Cl	250,5	270-272	N 10,89/11,18
3 c	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	259	265-266	N 16,06,/16,22

Элементный анализ был проведён на программно-аппаратном анализаторе Vario Micro Cube. Температура плавления соответствует литературным данным.

Реакция Михаэля служит основным методом получения 1,5-дикарбонильных соединений. Реакция Михаэля протекает с тем большей скоростью, чем легче переход енольной формы адденда в кетонную.

Нами была осуществлена реакция бензилиденпиримидин-2,4,6-триона **3a** с ацетофеноном **4** при кипячении эквимольных количеств в условиях основного катализа (этилат натрия). При этом был предположительно получен 5(1,3-дифенил-3-оксопропил)-пиримидин-2,4,6-трион **5a**



R = a) H - 5-(1,3-дифенил-3-оксопропил)-пиримидин-2,4,6-трион

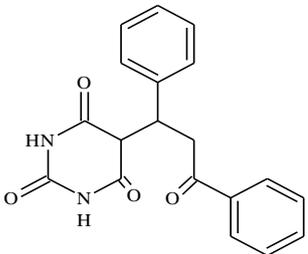
b) 4-Cl - 5-(1-фенил-3(4-хлорфенил)3-оксопропил)-пиримидин-2,4,6-трион

c) 4-N(CH₃)₂ - 5-(1-фенил-3(4-диметиламинофенил)-3-оксопропил)-пиримидин-2,4,6-трион

R=H, Cl, N(CH₃)₂.

Хоть данных недостаточно, чтобы охарактеризовать и подтвердить полученное соединение, но об образовании продукта можно судить по ТСХ: исчезновение пятна исходного соединения и появление нового пятна с $R_f = 0,58$. Температура плавления получившегося в ходе реакции продукта отличается от температуры плавления исходного бензилиденпиримидин-2,4,6-триона.

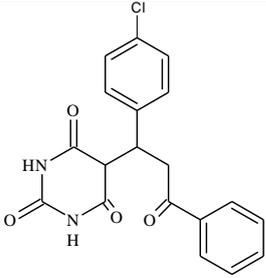
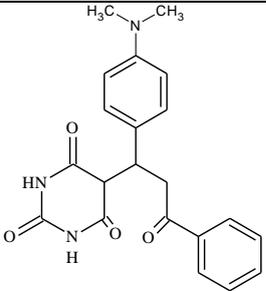
Таблица 2.3 Физико-химические характеристики 5(1,3-дифенил-3-оксопропил)-пиримидин-2,4,6-триона.

Вещество	Брутто-формула	Молекулярная масса	Т.пл. °С	Элементный анализ (Вычислено, % / Найдено, %)
	$C_{19}H_{16}N_2O_4$	336	184-186	N 8,30 / N 8,16

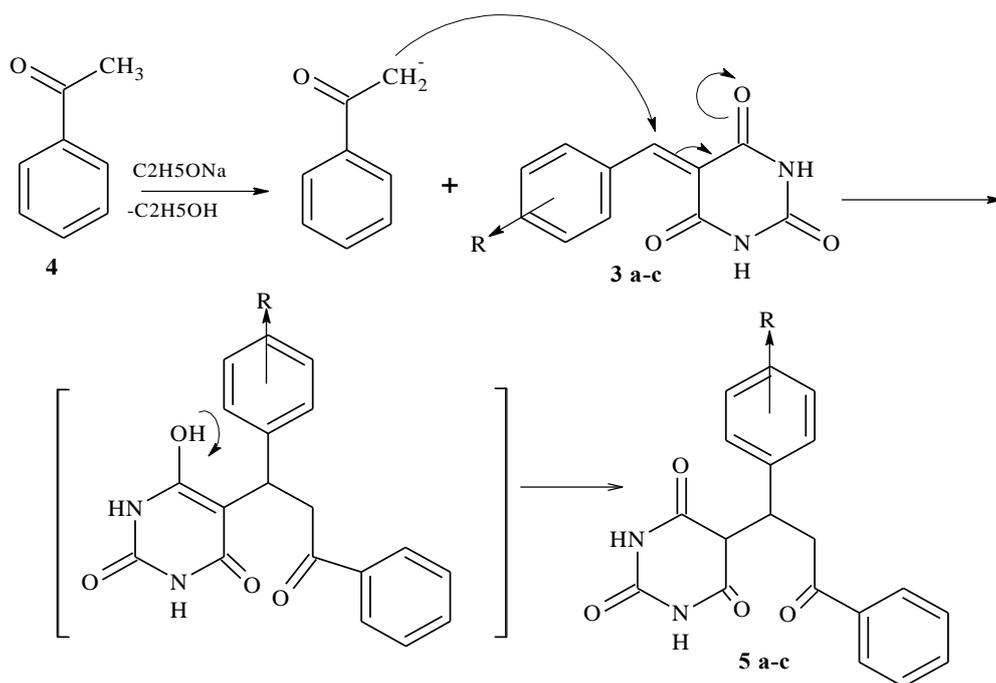
С целью расширения ряда 5(1,3-диарил-3-оксопропил)-пиримидин-2,4,6-трионов и подтверждения влияния донорных и акцепторных заместителей у метиленовой компоненты на направление реакции Михаэля, на примере вышеописанной реакции нами были осуществлены реакции 5-(4-хлор)-бензилиденпиримидин-2,4,6-триона **3b** и 5-(4-диметиламино)-бензилиденпиримидин-2,4,6-триона **3c** с ацетофеноном **4** с предположительным получением 5-(1-фенил-3-(4-диметиламино)-фенил-3-оксопропил)-пиримидин-2,4,6-триона **5c** и 5-(1-фенил-3-(4-хлорфенил)-3-оксопропил)-пиримидин-2,4,6-триона **5b**. Об образовании которых судили по ТСХ: исчезновение пятна исходного соединения и появление нового пятна с $R_f = 0,48$ и $R_f = 0,65$. Однако этих данных недостаточно, чтобы подтвердить и охарактеризовать полученные соединения, для установления состава и строения соединений требуются

спектральные ИК и ЯМР ¹Н характеристики. что может являться предметом дальнейших исследований.

Таблица 2.4 Физико-химические характеристики 5-(1-фенил-3-(4-диметиламино)-фенил-3-оксопропил)-пиримидин-2,4,6-триона и 5-(1-фенил-3-(4-хлорфенил)-3-оксопропил)-пиримидин-2,4,6-триона

Вещество	Брутто-формула	Молекулярная масса	Т пл, °С
	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	370,5	198-200
	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	379	190-192

Вероятная схема образования 5(1,3-диарил-3- оксопропил)пиримидин-2,4,6- трионов:



Нуклеофил (донор Михаэля) получают путем депротонирования СН-активированного соединения (ацетофенона), что приводит к образованию карбаниона, который присоединяется к β -углеродному атому сопряжённой системы акцептора. И образующийся карбанион стабилизируется за счёт присоединения протона, который отщепляется от молекулы донора. В заключительной стадии происходит протонирование соединения с образованием 5 (1,3-диарил-3-оксопропил)пиримидин-2,4,6-трионов.

Заключение

1. Проведен обзор и анализ методик получения 1,5-дикетонов, обзор биологической активности производных барбитуровой кислоты.
2. Проведена модификация методики синтеза 5-бензилиденпиримидинтрионов в этаноле, что приводит к значительному увеличению выхода продукта.
3. Проведен эксперимент по конденсации бензилиденпиримидин-2,4,6-трионов с ацетофеноном при кипячении эквимольных количеств в присутствии этилата натрия с предположительным образованием 5(1,3-диарил-3-оксопропил)-пиримидин-2,4,6-триона. На основании данных тонкослойной хроматографии и литературных аналогий сделаны предположения о получении индивидуальных соединений
4. Элементный состав продуктов установлен по данным элементного анализа.
5. С помощью программы «PASS» обнаружено, что синтезированные нами соединения обладают широким спектром биологической активности; ответственным за это следует считать пиримидинтрионовый фрагмент в молекулах продуктов.

Список используемых источников

1. Краснов, Е.А. Курс лекций по фармацевтической химии: учебное пособие. В 2-х ч. Ч. 1. Лекарственные средства гетероциклического ряда/Е.А. Краснов, Е.В. Ермилова. - Томск: СибГМУ, 2010. -196 с.
2. Левина, Р. Я. Величко, Ф. К. Успехи химии барбитуровых кислот/Р.Я.Левина, Ф.К.Величко// Успехи химии. 1960. Т. 8. 1929-1960 с.
3. Luan, Y. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis/Y. Luan. - University of Pennsylvania, 2005 - p.715
4. Villemin, D. Clay Catalysis: Dry Condensation of Barbituric Acid with Aldehydes Under Microwave Irradiation/D. Villemin// synthetic communications. – 1990. - Vol. 20(21). P. 3333-3337.
5. Obrador, E. Knoevenagel Condensation in Heterogeneous phase Catalyzed by IR Radiation/E. Obrador, M. Castro, J. Tamariz//Synth. Commun. - 1998. - Vol.28. - P. 4696.
6. Branko, S. A Simple Method for Knoevenagel Condensation of α,β -Conjugated and Aromatic Aldehydes with Barbituric Acid/S. Branko, A. Jursic// J. Heterocyclic Chem. - 2001. - Vol.38. - p. 655.
7. Neumann, D. The Design and Synthesis of Novel Barbiturates of Pharmaceutical Interest/ D. Neumann. - University of New Orleans, 2000 - P.132.
8. Полковникова, И. И. Синтез, строение, свойства и биологическая активность продуктов конденсации полигидроксипиримидинов с альдегидами. Авт.реф. дисс. канд. химич. наук/ И. И. Полковникова. – Санкт-Петербург: СПХФА, 1997 – 24 с.
9. Дорофеева, Е.О. Электрокаталитический дизайн би- и трициклических систем в процессах с участием гетероциклических С-Н кислот. Авт.реф. дисс. канд. химич. наук/ Е.О. Дорофеева. – Москва: ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, 2013. – 26 с.