

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

Кафедра органической и биорганической химии

Двухядерные гетероароматические системы: синтез, строение и свойства

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 412 группы
направления 04.03.01 "Химия"
Института Химии
Яковенко Анастасии Дмитриевны

Научный руководитель

профессор, д.х.н., доцент
должность, уч.степень, уч. звание

подпись, дата

Н.В. Пчелинцева
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой органической и биорганической химии

профессор, д.х.н, профессор
должность, уч.степень, уч. звание

подпись, дата

А. Ю. Егорова
инициалы, фамилия

Саратов 2022г.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы.

Создание высокоэффективных компонентов лекарственных препаратов является актуальной задачей для современной медицины. Во всем мире идет поиск и исследование соединений с потенциальной биологической активностью. Сложность создания подобных соединений обусловлена многообразием факторов, одним из которых является общее влияние функциональных групп в молекуле.

Биологически активные гетероциклы являются одной из основных тем, интересующих химиков-медиков, поскольку они проявляют ряд фармакологических активностей. Огромное значение в области медицинской химии имеют азот-, серо- и кислородсодержащие пяти- и шестичленные гетероциклические соединения. Большинство фармацевтических и биологически активных агрохимикатов представляют собой гетероциклы; Бесчисленные добавки и модификаторы, используемые в промышленных целях, таких как косметика, репрография, хранение информации и пластмассы, являются гетероциклическими по своей природе.

В области медицинской химии и открытия лекарств различные соединения, содержащие пиридиновое кольцо, проявляют множество интересных фармакологических свойств, таких как противовоспалительное, антиретровирусное, антигистаминное, противораковое, противоязвенное и противодиабетическое.

Благодаря своей фармакологической универсальности пиридин можно определить как «привилегированный каркас», то есть, как молекулярную структуру, способную взаимодействовать с различными группами фармакологических рецепторов. Благодаря этой характеристике использование такого рода структур для открытия лекарств очень привлекательно.

Пиразолсодержащие соединения в медицине входят в состав лекарственных препаратов, обладающих жаропонижающим,

противовоспалительным и анальгезирующим эффектами [1], в сельском хозяйстве производные пиразола зарекомендовали себя в качестве хороших гербицидов и пестицидов. В состав некоторых красителей, применяемых в пищевой промышленности, также входит фрагмент пиразола. Имеются и сведения об использовании производных пиразола в качестве присадок к моторным топливам.

В связи с этим, целью данной работы является создание двуядерных гетероароматических соединений. Основу составляют халконы, содержащие в еноновом фрагменте один гетарильный заместитель – 2-фурильный и арильный, отличающиеся положением и природой заместителей в бензольном кольце. Второе гетероядро намечено формировать на базе енонового реакционного центра в условиях реакции Кренке с образованием пиридинового цикла, либо под действием тиосемикарбазида до замещенного пиразолина.

Достижение поставленной цели включало решение следующих задач:

- синтез исходных фуран-содержащих халконов;
- синтез солей Крэнке на основе 2- и 4-замещенных ацетофенонов;
- получение новых 2,4,6-замещенных пиридинов путем проведения реакции Крэнке;
- проведение конденсации при участии замещенных халконов и тиосемикарбазида;
- установление состава и строения полученных соединений с помощью элементного анализа и спектральных методов;
- виртуальный скрининг биоактивности полученных соединений по программе PASS.

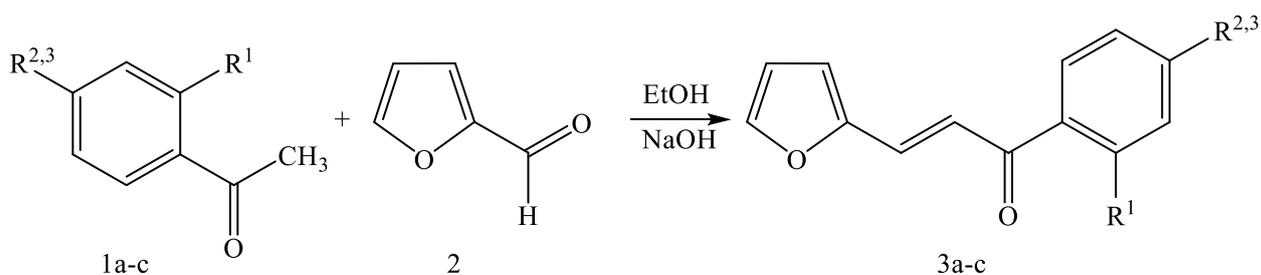
Основное содержание работы

1. Синтез исходных фуриларильных халконов. 3а-с

С целью синтеза новых двуядерных гетероароматических систем, нами сначала были получены исходные фуриларильные халконы. Синтез проводился во льду при перемешивании эквимольных количеств фурфурола и замещенных ацетофенонов в водном растворе щелочи в этиловом спирте.

При этом были получены 3-(фуран-2-ил)-1-арил-проп-2-ен-1-он 3а-с с выходами 61-86%, в зависимости от природы заместителя в бензольном кольце ацетофенона.

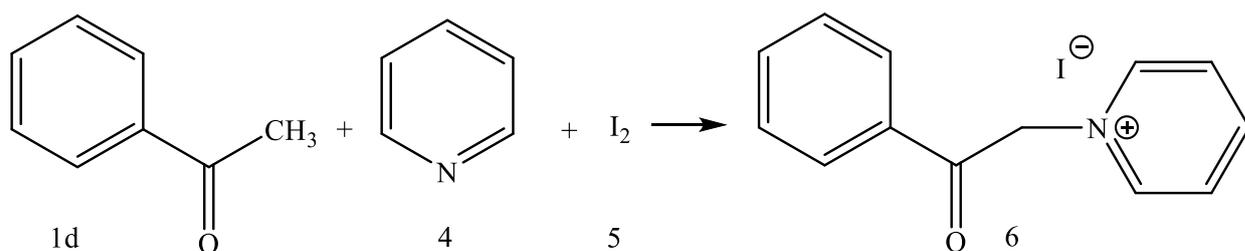
Электроноакцепторный заместитель (NO_2) способствуют увеличению выхода.



Чистота полученных веществ была доказана методом ТСХ и сравнением температур плавления с литературными данными.

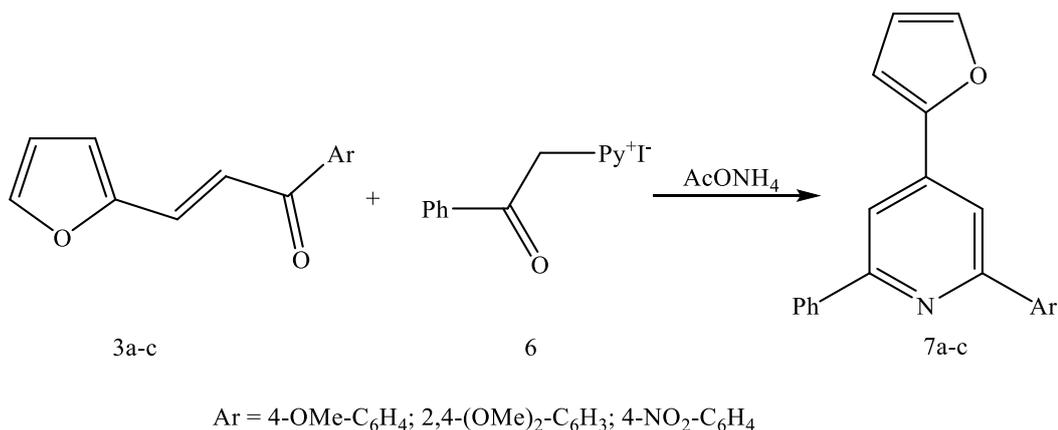
2. Синтез соли Крэнке.

В результате реакции пиридина, йода и ацетофенона в соотношении реагентов 2:1:1 при нагревании в течение 7 часов выделена соль – иодид фенацетилпиридиния (6) с выходом 53% (от теоретического); Т.пл. 210-211 °С, удовлетворяющая литературным данным.



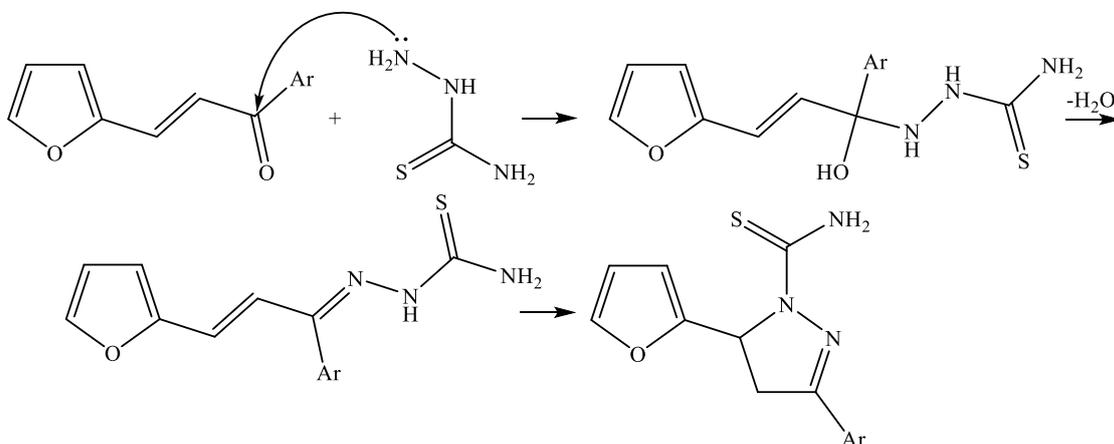
3. Синтез двухядерных гетероароматических соединений в условиях реакции Крэнке. 7a-c

Реакцию Крэнке рассматривают как конденсацию α -пиридинийметилкетонных солей с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями по Михаэлю при обработке ацетатом аммония с образованием 2,4,6-тризамещенных пиридинов.



Синтез 4-(2-фурил)пиридинов **7a-c** по Крэнке начинается с енолизации α -пиридинийметилкетона с последующим 1,4-присоединением к α,β -ненасыщенному кетону **3a-c** с образованием аддукта Михаэля, который немедленно таутомеризуется до 1,5-дикетона. Под действием аммиака и последующей дегидратации образуется промежуточный имин, последний депротонируется до енамина и циклизуется с карбонилем с образованием тетрагидропиридинового продукта. После удаления катиона пиридиния и ароматизации за счет дегидратации возникает пиридиновый гетероцикл.

Механизм данной реакции представляет собой конденсацию, где тиосемикарбазид является аминирующим агентом, а халкон - карбонильной компонентой. В результате получены 3-арил-5-(фуран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карботиоамиды 9а-с



Строение полученных соединений установлены данными ЯМР ¹H спектроскопии. В спектре присутствуют характерные сигналы протонов при C-6 и C-7, соответствующие пиразолиновому кольцу. Сохранение пика первичной аминогруппы и отсутствие пика вторичной группы подтверждает предложенную структуру.

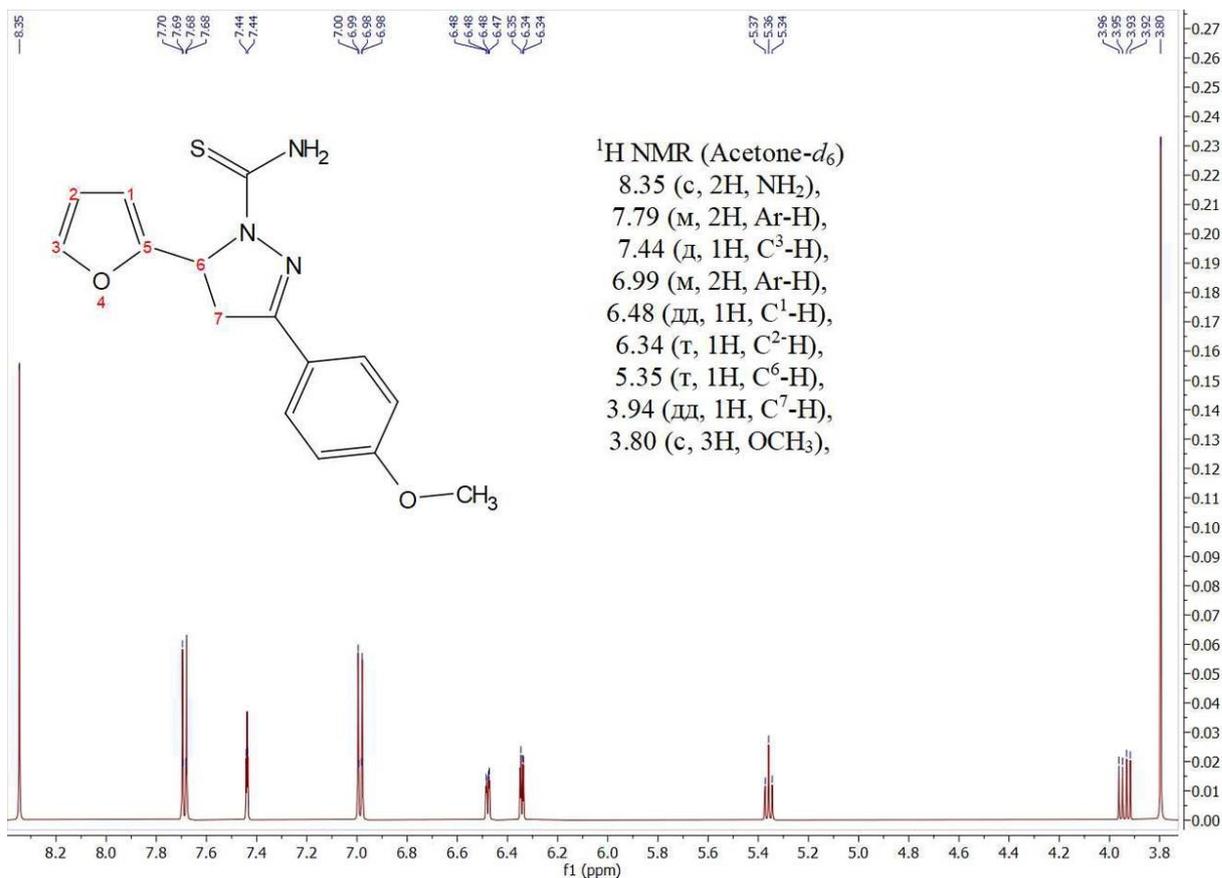


Рис.1: ¹H ЯМР спектр, δ, м.д., 3-(4-метоксифенил)-5-(фуран-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (9a)

5. Прогнозирование возможной биологической активности синтезированных соединений в интернет-ресурсе PASS-Online.

Была предсказана биологическая активность синтезированных соединений с использованием интернет-ресурса PASS-Online.

Скрининг показал, что полученные фурил-пиразолиновые системы могут быть ингибиторами MAO и противогрибковую активность.

Ингибиторы MAO блокируют разрушение моноаминов (норадреналина, серотонина, дофамина и др.) и повышают их содержание в синаптической щели. По этой причине в медицинских целях данные вещества используются в основном в качестве антидепрессантов. В то время как прогноз биоактивности фурил-пиридиновых систем показал хорошие значения проявления седативной, противогрибковой и противодиабетической активности.

ВЫВОДЫ

1. В разработанных нами условиях получены ранее неизвестные двудерные гетероциклические системы - 4-(фуран-2-ил)-2-арил-6-фенилпиридины и 3-арил-5-(фуран-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамиды на основе взаимодействия фуран-содержащих α,β -непредельных кетонов (халконов) с N-содержащими нуклеофилами.

2. Известные фуриларильные халконы синтезированы в условиях альдольно-кетоновой конденсации с варьированием параметров реакции. Установлено влияние заместителя в арильном фрагменте на время реакции и выход продукта; при введении электроноакцепторного заместителя время реакции уменьшалось, а выход увеличивался.

3. Проведено прогнозирование биологической активности полученных соединений с помощью интернет-ресурса PASS-Online. Обнаружено, что замещенные двудерные пиразолины могут проявлять противогрибковую активность, а также использоваться в качестве антидепрессантов.