

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**СИНТЕЗ 1,5-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ
4-АРИЛИДЕН-3-МЕТИЛИЗОКСАЗОЛИН-5-ОНОВ В УСЛОВИЯХ
ХИМИЧЕСКОГО И УЛЬТРАЗВУКОВОГО КАТАЛИЗА**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 412

Направления 04.03.01-«Химия»

Институт химии

Алиевой Марьям Равиловны

Научный руководитель

Профессор, д.х.н., доцент _____ Н. В. Пчелинцева

Зав. кафедрой

Профессор, д.х.н., профессор _____ А. Ю. Егорова

Саратов 2023

Содержание

Содержание	2
Введение	3
1. Цель работы и обсуждение результатов	4
1.1. Синтез исходных 4-арилиден-3-метилизоксазолин-5-онов.....	4
1.2 Синтез целевых 1,5-дикарбонильных соединений, содержащих циклогексаноновый фрагмент.	9
1.3 Синтез целевых 1,5-дикарбонильных соединений, содержащих ацетоновый фрагмент.	14
Выводы	18

Введение

Изоксазолин-5-оны представляют собой пятичленные гетероциклы, содержащие связанные между собой атомы кислорода и азота, карбонильную группу в 5 положении, а также двойную связь в различных положениях. Они обладают большой реакционной способностью, которая обусловлена метиленактивным C4-Н звеном, возможностью отщепления CO₂ из своей структуры, а также разрывом по слабой связи N-O, приводящие к различным перегруппировкам и реакциям окисления.

Учитывая многообразие реакционной способности, изоксазолин-5-оны можно обнаружить в некоторых природных продуктах, а производные на их основе являются кандидатами для разработки лекарственных средств.

Актуальность работы с подобными системами заключается в их высокой биологической активности, доказанной различными исследованиями, не прекращающимися до сих пор.

Уникальной работой является получение изоксазолиновых производных с помощью УЗ- активации. Ультразвук зарекомендовал себя в органическом синтезе как эффективный метод «зелёной химии», позволяющий получать более чистые продукты с более высокими выходами, сократить время реакции, сравнительно с классическими методами.

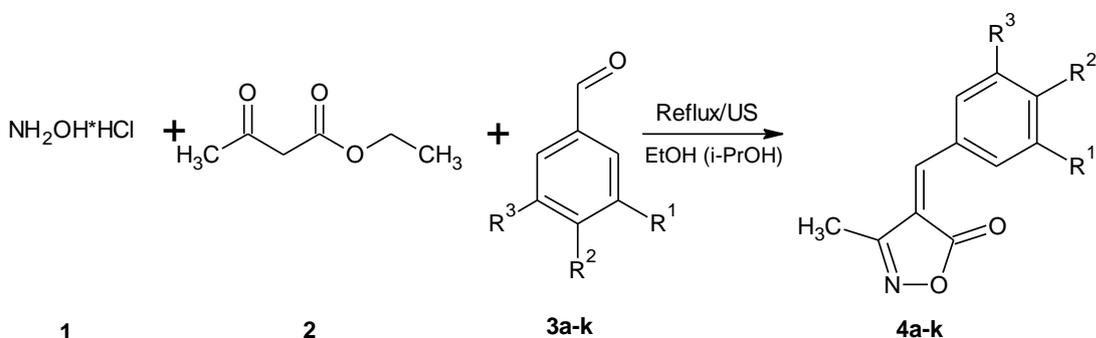
1. Цель работы и обсуждение результатов

На основе анализа литературных данных была обозначена следующая цель: синтезировать 1,5-дикарбонильные соединения на основе 4-арилиден-3-метилизоксазолин-5-онов с циклогексаноном и ацетоном двумя методами: при химическом катализе и ультразвуковой активации, провести идентификацию и оценку биологической активности полученных соединений. Для достижения цели поставлены следующие задачи:

1. Синтезировать 4-арилиден-3-метилизоксазолин-5-оны.
2. Разработать методику синтеза 1,5-дикарбонильных соединений на основе 4-арилиден-3-метилизоксазолин-5-она, циклогексанона и ацетона.
3. Доказать строение полученных соединений физико-химическими и спектральными методами.
4. Провести виртуальный скрининг биологической активности синтезированных соединений по программе PASS online.

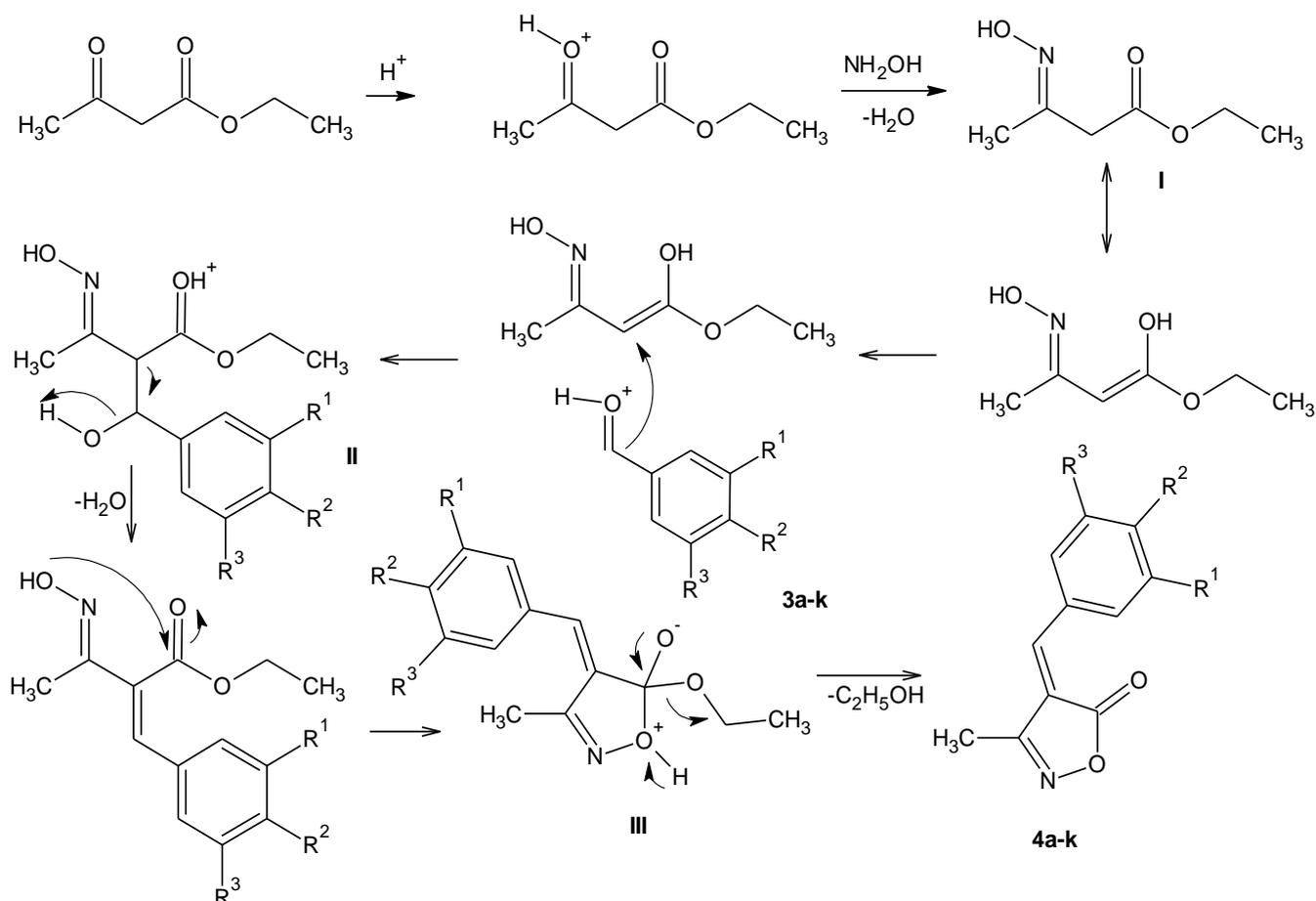
1.1. Синтез исходных 4-арилиден-3-метилизоксазолин-5-онов.

Синтез арилиденизоксазолинонов проводят при смешивании гидрохлорида гидроксилamina (1), ацетоуксусного эфира (2) и замещенного бензальдегида 3a-j, при небольшом нагревании для 3a-j или в УЗ-ванне при температуре 23-35°C для 3k в спирте.



a R¹=R²=R³=H; **b** R¹=R³=H, R²=Cl; **c** R¹=R³=H, R²=Br; **d** R¹=R³=H, R²=OCH₃; **e** R¹=R³=H, R²=OH; **f** R¹=OCH₃, R²=OH, R³=H; **g** R¹=OCH₃, R²=OCH₃, R³=H; **h** R¹=OH, R²=OH, R³=H; **i** R¹=R³=H, R²=N(CH₃)₂; **j** R¹=R³=H, R²=NO₂; **k** R¹=OCH₃, R²=OH, R³=Br.

При взаимодействии гидросиламина с ацетоуксусным эфиром в присутствии соляной кислоты образовался оксим I, который впоследствии прореагировал с ариальдегидом **3a-k**, давая промежуточное соединение II. А промежуточный продукт III, получаемый в результате внутримолекулярной циклизации при участии гидроксильных и карбонильных групп, и отщеплением H₂O, далее теряет одну молекулу C₂H₅OH с последующим замыканием кольца и образованием конечного продукта **4a-k**.



Идентификация полученных соединений **4a-j** осуществлялась по температурам плавления уже известных образцов (таблица 1).

С увеличением числа электронодонорных групп в арильном кольце **3f-h** увеличивается время синтеза, при этом введение разных заместителей приводит к сильному увеличению выхода **4f**. Сильно активирующие

Таблица 1 – Некоторые параметры реакции и характеристики арилиденизоксазолин-5-онов.

№	R¹	R²	R³	Время, мин	Выход, %	Т пл., °С (Лит / Эксп.)
4a	H	H	H	20	44	<u>141-143/</u> 140-142
4b	H	Cl	H	10	61	<u>128-130/</u> 129-131
4c	H	Br	H	15	63	<u>132-133/</u> 131-133
4d	H	OCH ₃	H	9	68	<u>179-180/</u> 179-181
4e	H	OH	H	15	75	<u>209-211/</u> 210-211
4f	OCH ₃	OH	H	30	79	<u>213-215/</u> 213-214
4g	OCH ₃	OCH ₃	H	25	66	<u>161-162/</u> 160-161
4h	OH	OH	H	35	52	<u>212-213/</u> 212-214
4i	H	N(CH ₃) ₂	H	15	78	<u>206-209/</u> 207-208
4j	H	NO ₂	H	32	49	<u>145-147/</u> 146-147
4k	OCH ₃	OH	Br	4	85	233-234

заместители в кольце **3d,e,i** во многом сокращают время и выходы варьируются 68-78%, дезактивирующие **3b,c** так же уменьшают время

синтеза, однако выходы немного меньше. Электроноакцепторный заместитель **3j** на порядок сокращает выход продукта **4j**.

Синтез соединения **4k** осуществлялся при УЗ-активации, при этом существенно уменьшается время реакции и увеличивается выход продукта.

Идентификация соединения **4k** осуществлялась с помощью данных элементного анализа, ИК и ЯМР-спектроскопии, результаты которых представлены в таблице 2.

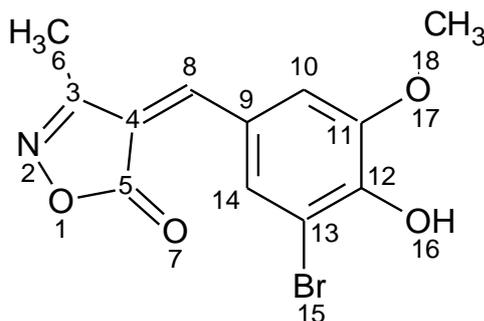


Таблица 2 - Идентификация арилиденизоксазолин-5-она **4k**.

№	Эл-ый анализ: Вычислено/ <u>найдено</u> (%)	ИК-спектр, ν , см^{-1}	ЯМР ¹ H спектр, δ , м.д.
4k	C: 46,18 / <u>47,40</u> H: 3,23 / <u>3,73</u> N: 4,49 / <u>4,97</u> Br: 25,60 / <u>25,13</u>	$\nu_{\text{N-O}} = 968$ $\nu_{\text{Ar-Br}} = 1090$ $\nu_{\text{N=C}} = 1619$ $\nu_{\text{Ar-C}} = 1632$ $\nu_{\text{C=O}} = 1724$ $\nu_{\text{OCH}_3} = 2856$	Aryl = 8,22-8,66, д-т. H8 = 7,78 H6 = 2,30 H16 = 9,72 H18 = 3,97

По данным ИК- спектроскопии характерными оказались полосы оксо- групп в области 1724 см^{-1} , N-O в области до 970 см^{-1} и N=C до 1620 см^{-1} , что отвечает за образование изоксазолинового кольца.

Для ЯМР ^1H -спектроскопии оказался характерный пик в слабополюной области протона δ , что говорит о наличии двойной связи в соединении **4к**, а также дублеты протонов, характерные для арильных фрагментов.

Присутствие фармакофорных фрагментов в веществе **4к** предполагает наличие вероятной биологической активности. Был проведен виртуальный скрининг с помощью программы PASS online. Была установлена вероятность ожидаемого типа активности (P_a) с вероятностью обратного действия (P_i). Прогноз её проявления приведен в таблице 3.

Таблица 3 - Результаты виртуального скрининга биологической активности соединения **4к**.

В-во	Активность	Вероятность	
		P_a	P_i
4к	Ингибитор аспульвиноновой диметилаллилтрансферазы	0,924	0,005
	Ингибитор микотиол-S-конъюгатной амидазы	0,704	0,005
	Ингибитор ферулоилэстеразы	0,688	0,023

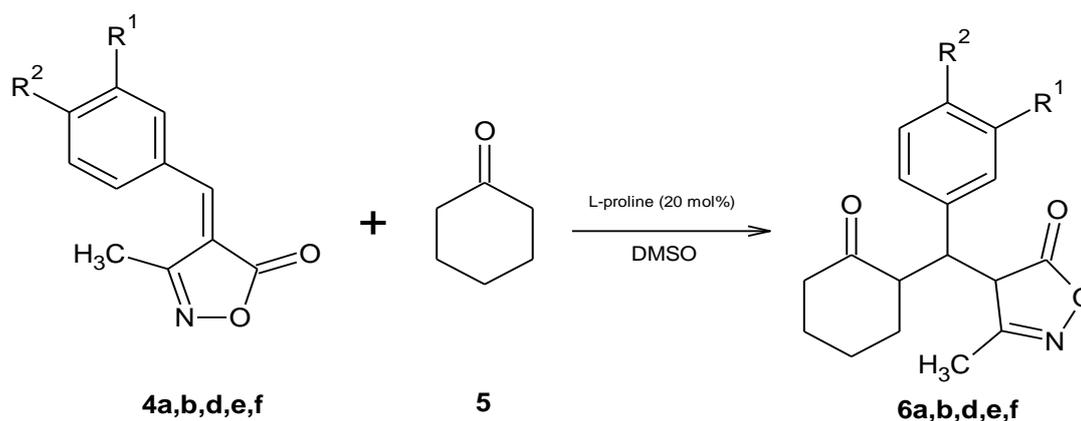
Структура соединения **4к** предполагает наличие возможных побочных и токсических эффектов. Прогноз приведен в таблице 4.

Таблица 4 - Результаты виртуального скрининга токсического эффекта соединения **4к**.

В-во	Активность	Вероятность	
		P_a	P_i
4к	Нефротический синдром	0,447	0,077
	Язвенная болезнь, пептический	0,392	0,060
	Миокардит	0,391	0,089

1.2 Синтез целевых 1,5-дикарбонильных соединений, содержащих циклогексаноновый фрагмент.

Синтез проводят в условиях реакции Сторка в диметилсульфоксиде при смешивании циклогексанона (**5**) с L-пролином, образующим енамин, который при последующем добавлении 4-арилиден-3-метилизоксазолин-5-онов **4a,b,d,e,f**, вступал в реакцию присоединения с образованием систем **6a,b,d,e,f**.



a $R^1 = R^2 = H$; **b** $R^1 = H, R^2 = Cl$; **d** $R^1 = H, R^2 = OCH_3$; **e** $R^1 = H, R^2 = OH$; **f** $R^1 = 3-OCH_3, R^2 = OH$

Реакция Сторка протекает в 3 этапа. Создание енамина из вторичного амина - пролина и циклогексанона. Затем, енамин присоединяется к арилиденизоксазолону, образуя интермедиат, который, при гидролизе отщепляет пролин, давая продукт **6a,b,d,e,f**.

Синтез продолжают до исчезновения пятна исходного арилиденизоксазолинона по ТСХ. Полученный продукт высаливают насыщенным раствором хлорида аммония. Время реакции не превышает трёх часов.

Выходы и температура плавления полученных соединений представлены в таблице 5.

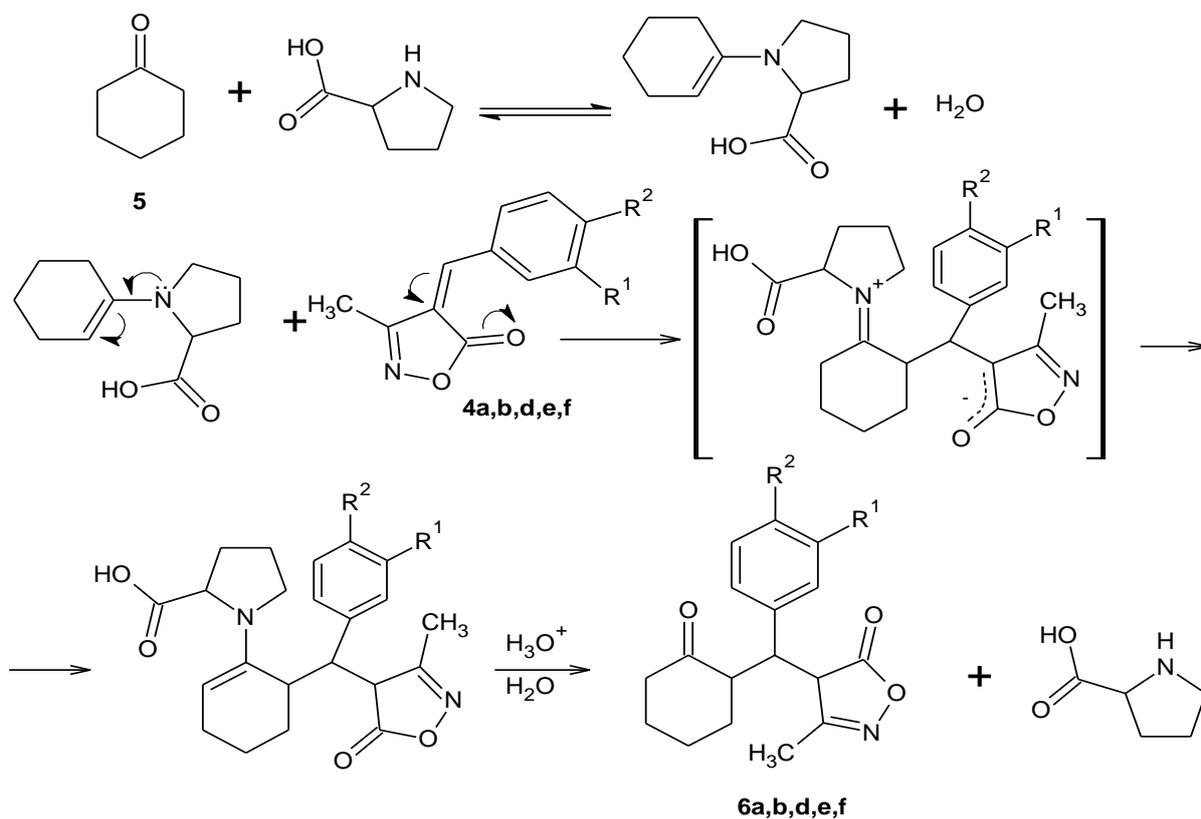


Таблица 5 - Условия синтеза и характеристики 1,5-дикарбонильных соединений.

№	R ¹	R ²	Химический катализ			Химический катализ + УЗ-активация		
			Время, (мин)	Выход, (%)	Т пл., °С	Время, (мин)	Выход, (%)	Т пл., °С
6a	H	H	90	51	164-165	70	53	164-166
6b	H	Cl	75	69	144-145	60	74	144-146
6d	H	OCH ₃	120	64	138-139	100	68	139-140
6e	H	OH	180	62	155-157	120	71	157-158
6f	OCH ₃	OH	150	41	85-87	120	50	88-90

Состав и структура полученных соединений подтверждена на основании данных элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии. Данные представлены в таблице 6.

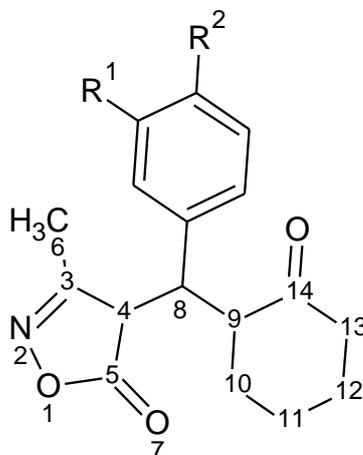


Таблица 6 - Идентификация 1,5-дикарбонильных соединений.

№	Эл-ый анализ: Вычислено/ <u>найденно</u> (%)	ИК-спектр, ν , см ⁻¹	ЯМР ¹ H спектр, δ , м.д.
6a	C: 71,56 / <u>72,10</u> H: 6,71 / <u>6,92</u> N: 4,91 / <u>4,89</u>	$\nu_{\text{SCH}} = 2859$ $\nu_{\text{SCH}} = 2930$ $\nu_{\text{C=O}} = 1710$ $\nu_{\text{C=O}} = 1663$	Aryl = 7,26-7,5 д.д. H8 = 4,37, д-т. H9-13 = 1-2,72, м-ты.
6b	C: 63,85 / <u>64,00</u> H: 5,67 / <u>6,01</u> N: 4,38 / <u>4,45</u>	$\nu_{\text{SCH}} = 2854$ $\nu_{\text{SCH}} = 2925$ $\nu_{\text{C=O}} = 1715$ $\nu_{\text{C=O}} = 1670$	Aryl = 7-7,3, д.д. H8 = 4,32, д-т. H9-13 = 1-2,72, м-ты.
6d	C: 68,55 / <u>68,96</u> H: 6,71 / <u>6,89</u> N: 4,44 / <u>4,44</u>	-	Aryl = 6,8-7,02, д.д. H8 = 4,31, д-т. H9-13 = 1-2,72, м-ты.
6f	N: 4,23% / <u>5,01</u>	$\nu_{\text{SCH}} = 2856$ $\nu_{\text{SCH}} = 2932$ $\nu_{\text{C=O}} = 1705$ $\nu_{\text{C=O}} = 1654$	-

По данным ИК- спектроскопии характерными оказались полосы

оксо-групп в изоксазолиноновом и циклогексановом кольцах в области 1700-1720 и 1654-1670 см⁻¹, соответственно, а также полосы метиленовых фрагментов С-Н, имеющие отношение к циклогексанону.

Для ЯМР ¹Н- спектроскопии явными пиками являются дублет дублетов арильных фрагментов в слабopольной области, мультиплеты протонов 9 и 13, что свидетельствует о наличии в структуре циклогексанового фрагмента.

Полученные вещества **6a,b,d,e,f** предполагают наличие вероятной биологической активности. Чтобы это определить был проведен виртуальный скрининг с помощью программы PASS. Скрининг биологической активности выявил закономерности: общая вероятная биологическая активность – противоположная, при этом намного лучше себя проявляет в соединениях **6a** и **6f**. Стоит отметить, что в соединении **6b** все активности выражены намного лучше, чем во всех оставшихся.

Таблица 7 - Результаты виртуального скрининга биологической активности.

В-во	Активность	Вероятность	
		Pa	Pi
6a	Противоэксземный	0,742	0,033
	Ингибитор гастриина	0,652	0,010
	Ингибитор проницаемости мембран	0,646	0,063
	Стимулятор агрегации тромбоцитов	0,628	0,017
	Противодиабетическое (тип 2)	0,572	0,007
6b	Лечение фобических расстройств	0,739	0,059
	Ингибитор гастриина	0,634	0,014
	Ингибитор проницаемости мембран	0,669	0,052
	Агонист целостности мембран	0,652	0,064
	Противоэксземный	0,646	0,066
6d	Противоэксземный	0,725	0,038
	Ветрогонное	0,654	0,009
	Ингибитор гастриина	0,638	0,013
	Ингибитор проницаемости мембран	0,608	0,083

	Ингибитор хлордеконредуктазы	0,589	0,064
6e	Агонист целостности мембран	0,785	0,039
	Противоэземный	0,720	0,039
	Ингибитор гастринина	0,601	0,023
	Цитопротектор	0,581	0,037
	Стимулятор функции почек	0,576	0,052
6f	Противоэземный	0,736	0,034
	Ингибитор проницаемости мембран	0,708	0,035
	Агонист целостности мембран	0,678	0,059
	Цитопротектор	0,614	0,025
	Сосудорасширяющее, периферическое	0,548	0,033

Также вещества **6a,b,d,e,f** предполагают на наличие возможных побочных и токсических эффектов. Данный прогноз основан на клинических проявлениях, наблюдаемых у некоторого количества пациентов. Прогноз приведен в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты виртуального скрининга токсического эффекта.

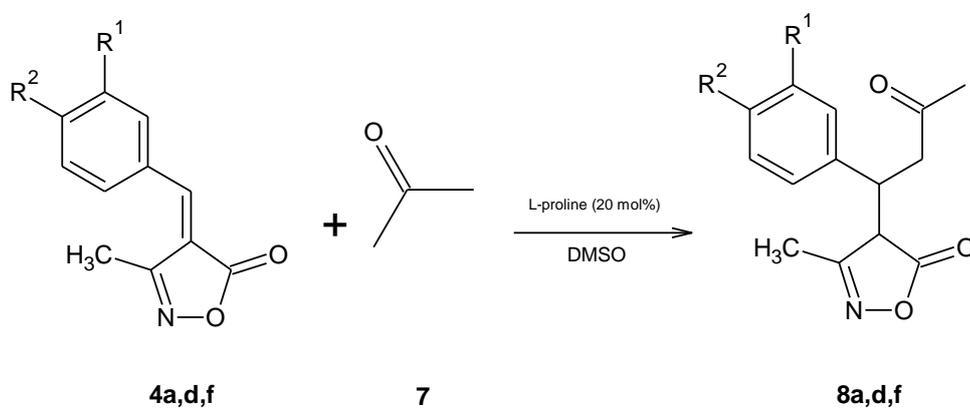
В-во	Активность	Вероятность	
		Pa	Pi
6a	Афтозная язва	0,749	0,030
	Дрожь	0,682	0,083
	Порфирия	0,576	0,023
6b	Афтозная язва	0,735	0,034
	Порфирия	0,605	0,018
	Дизартрия	0,597	0,053
6d	Порфирия	0,620	0,015
	Афтозная язва	0,618	0,064
	Гиперхолестеринемия	0,562	0,084
6e	Афтозная язва	0,805	0,017
	Дрожь	0,729	0,066
	Порфирия	0,584	0,021
6f	Афтозная язва	0,771	0,025
	Гиперхолестеринемия	0,610	0,059
	Апноэ	0,557	0,048

Так был найден общий для всех токсический эффект– афтозная язва (стоматит), которая наиболее сильно проявляется в соединении **6e**. В

соединении **6f** не наблюдается токсический эффект— порфирия, которое имеется во всех остальных веществах.

1.3 Синтез целевых 1,5-дикарбонильных соединений, содержащих ацетоновый фрагмент.

Синтез проводят в диметилсульфоксиде при смешивании ацетона (**7**) с пролином, образующим енамин, который, при добавлении 4-арилиден-3-метилизоксазолин-5-онов **4a,d,f**, вступал в реакцию присоединения с получением систем **8a,d,f**.



Реакция Сторка протекает в несколько этапов. Создание енамина из пролина, и ацетона. Далее, присоединение енамина арилиденизоксазолону, ведущего к образованию устойчивого соединения, который, при гидролизе отщепляет пролин, давая продукт **8a,d,f**.

Синтез проводят до исчезновения пятна исходного вещества с ТСХ. Полученный продукт высаливают насыщенным раствором хлорида аммония. Выходы и температура плавления полученных соединений представлены в таблице 9.

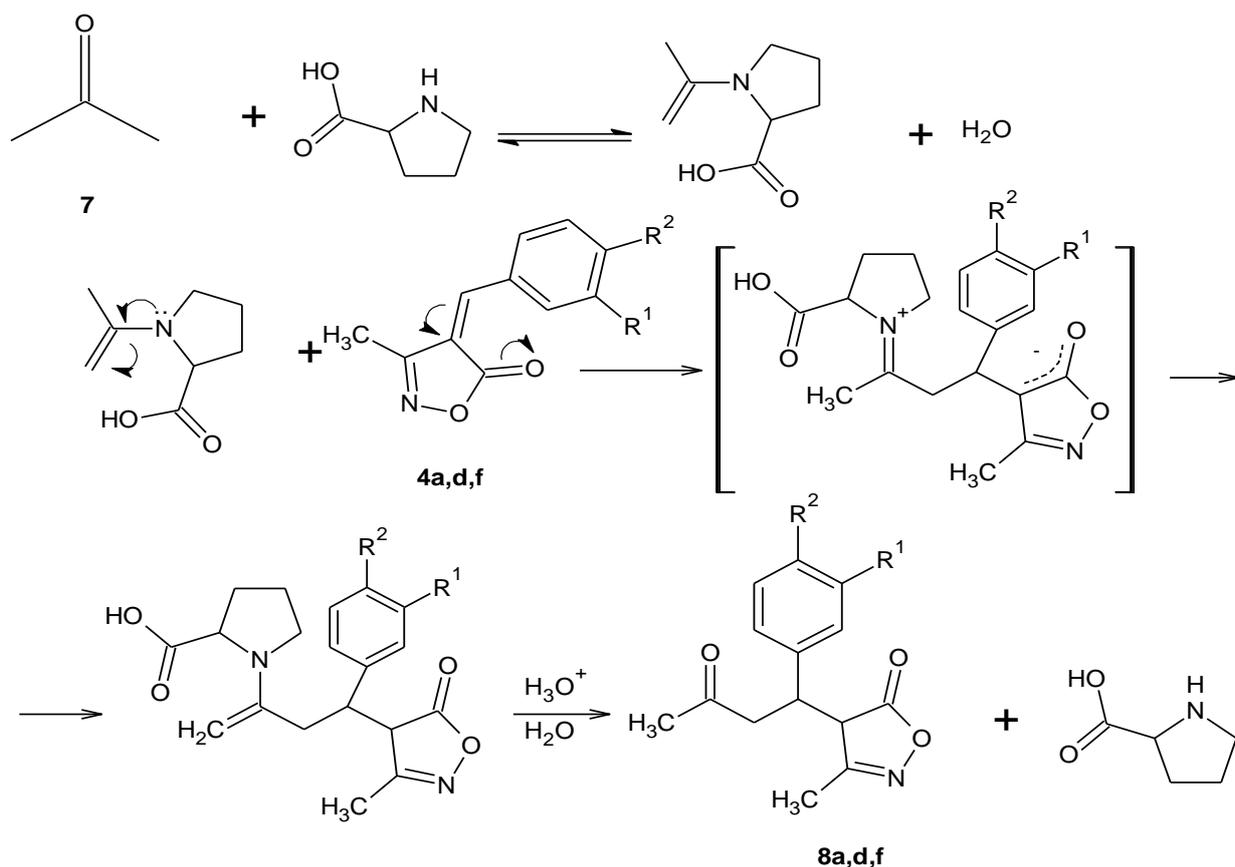
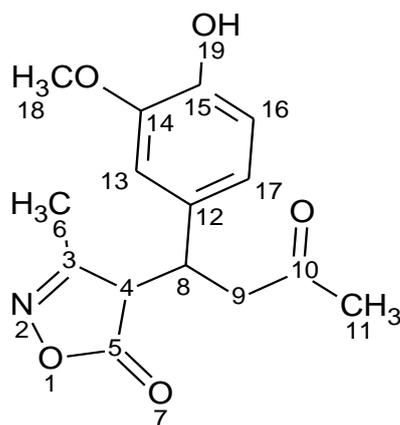


Таблица 9 - Условия синтеза и характеристики полученного соединения **8f**.

№	R^1	R^2	Химический катализ			Химический катализ+ УЗ-активация		
			Время, (мин)	Выход, (%)	Т пл., °C	Время, (мин)	Выход, (%)	Т пл., °C
8a	H	H	Осмоление					
8d	H	OCH_3						
8f	OCH_3	OH	1020	48	85-87	510	87	78-80

Не удалось разделить реакционную смесь и выделить нужный продукт реакций **8a,d**. Следует предположить, что это связано с разрывом по слабым связям исходных веществ и, как следствие, осмоление. Продукт **8f** оказался более устойчив, вследствие стабилизации двух электронодонорных групп в ароматическом кольце.



Данные элементного анализа, ИК и ЯМР-спектроскопии представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Идентификация соединения.

№	Эл-ый анализ: Вычислено/ <u>найдено</u> (%)	ИК-спектр, ν , см ⁻¹	ЯМР ¹ H спектр, δ , м.д.
8f	C: 61,85 / <u>59,13</u> H: 5,88 / <u>6,09</u> N: 4,81 / <u>6,05</u>	$\nu_{\text{OCH}_3} = 2853$ $\nu_{\text{N=C}} = 1630$ $\nu_{\text{Ar-C}} = 1612$ $\nu_{\text{N-O}} = 1032$ $\nu_{\text{C=O}} = 1710$ $\nu_{\text{C=O}} = 1673$	Aryl = 6,57-6,97, д.д. H6 = 2,12, д-т. H8 = 4,22, д-т. H11 = 2,03 H18 = 3,85 H19 = 8,14

Характерными, для ИК- спектроскопии, оказались полосы оксо-групп в изоксазолиноновом кольце и ацетильной группе в области 1710 и 1673 см⁻¹, соответственно.

Для ЯМР- спектроскопии интересными оказались дублет протона 8 и пик протона 11, относящийся к ацетоновому фрагменту.

Полученное вещество **8f** предполагают наличие вероятной биологической активности. Чтобы это определить был проведен виртуальный

скрининг с помощью программы PASS. Прогноз её проявления приведен в таблице 11 .

Таблица 11 – Результаты виртуального скрининга биологической активности соединения **8f**.

В-во	Активность	Вероятность	
		Pa	Pi
8f	Ингибитор глюконат-2-дегидрогеназы (акцептора)	0,875	0,005
	Фибринолитический	0,743	0,010
	Ингибитор аспульвиноновой диметилаллилтрансферазы	0,747	0,049
	Слизисто - мембранный протектор	0,717	0,049
	Субстрат СУР2С	0,693	0,017

Соединение **8f** предполагают на наличие возможных побочных и токсических эффектов. Данный прогноз основан на клинических проявлениях, наблюдаемых у некоторого количества пациентов. Прогноз приведен в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты виртуального скрининга токсического эффекта соединения **8f**.

В-во	Активность	Вероятность	
		Pa	Pi
8f	Токсичный, сосудистый	0,825	0,013
	Репродуктивная дисфункция	0,697	0,037
	Афтозная язва	0,698	0,043

Выводы

1. Выполнен поиск и анализ литературных данных по синтезу 1,5-дикарбонильных соединений, включающих в структуру изоксазольный фрагмент, подтвердивший актуальность проводимой работы.
2. Подобраны условия синтеза целевых 1,5-дикарбонильных соединений на основе 4-арилиден-3-метилизоксазолин-5-онов и циклогексанона, ацетона.
3. Доказано строение и осуществлён виртуальный скрининг биологической активности и вероятного проявления токсического эффекта 3-метил-4-[(арил)-циклогексанон-2-ил]-метилизоксазол-5-онов и 3-метил-4-[(арил)-ацетон-2-ил]-метилизоксазол-5-онов.