

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

Замещённые пиррол-2-оны в реакции азосочетания с флавоноидами

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) IV курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Вавиловой Валерии Владимировны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

к.х.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

О. А. Амальчиева

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

А. Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2025

Актуальность и цель работы. Синтез азокрасителей представляет собой перспективное направление исследований. Введение гетероциклических фрагментов, содержащих азот, серу и кислород, в структуру азокрасителей позволяет значительно усиливать биологическую активность этих соединений [1].

Флавоноиды представляют собой вторичные метаболиты, синтезируемые растениями. В настоящее время интерес к флавоноидам обусловлен постоянно обновляемыми данными об их биологической активности, а также широким распространением в растительном мире [2]. Кверцетин, относящийся к классу флавоноидов, характеризуется разнообразной биологической активностью, включая способность действовать как сигнальная молекула в бактериях и проявлять выраженные антиоксидантные свойства. Данные характеристики делают его перспективным в качестве строительного блока для разработки новых фармакологических препаратов [3]. Рутин, гликозид флавоноида кверцетина, обладает антиоксидантными, противовоспалительными, противоопухолевыми, противовирусными свойствами [4]. Нарингин, представляющий собой гликозидную форму флавоноида нарингенина, обладает широким спектром фармакологической активности, оказывая противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее действие, а также противоопухолевые, противовирусные и кардиопротекторные свойства [5].

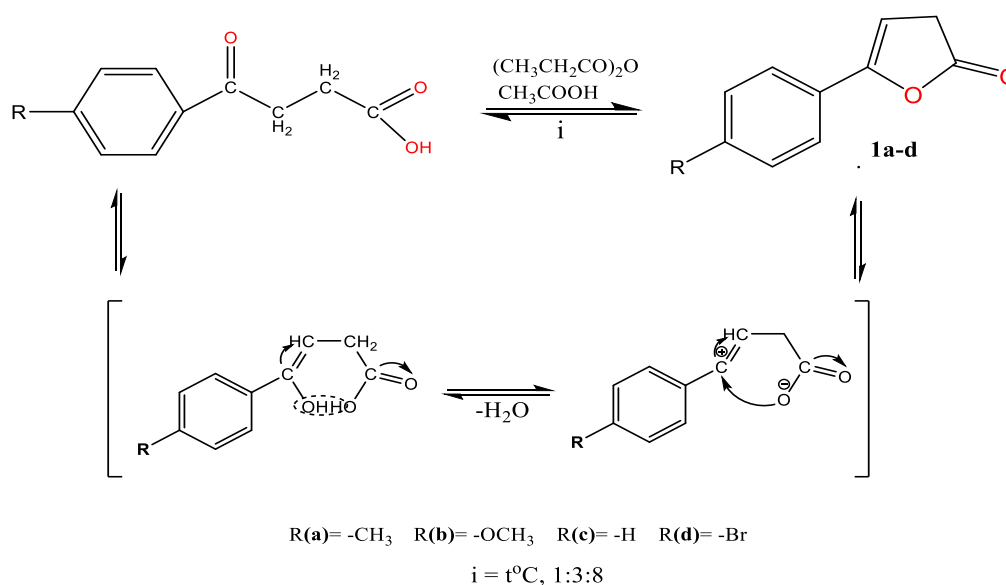
Пиррол-2-оны, азотистые пятичленные гетероциклы неароматической природы, находят широкое применение в органической химии благодаря своим структурным особенностям и широкому спектру биологической активности. Наличие нескольких реакционных центров (гетерокольцо, активированное метиленовое звено, связи $C=C$ и $C=O$) позволяют проводить разнообразные модификации молекулы [6], что делает их востребованными в синтезе веществ с различной биологической активностью.

Исходя из этого, целью данного исследования является синтез новых соединений, включающих в структуре фрагменты ряда флавоноидов и

замещённых пиррол-2-онов, путем реакции азосочетания, что позволит получить гибридные системы с выраженными биологическими действиями.

Основное содержание работы

В качестве исходных соединений были выбраны 5-арил-3*H*-фуран-2-оны **1a-d**, которые получены внутримолекулярной циклизацией соответствующих 4-арил-4-оксобутановых кислот. Реакция протекает при нагревании в присутствии водоотнимающих агентов пропионового ангидрида и уксусной кислоты в соотношении реагентов 1:3:8.

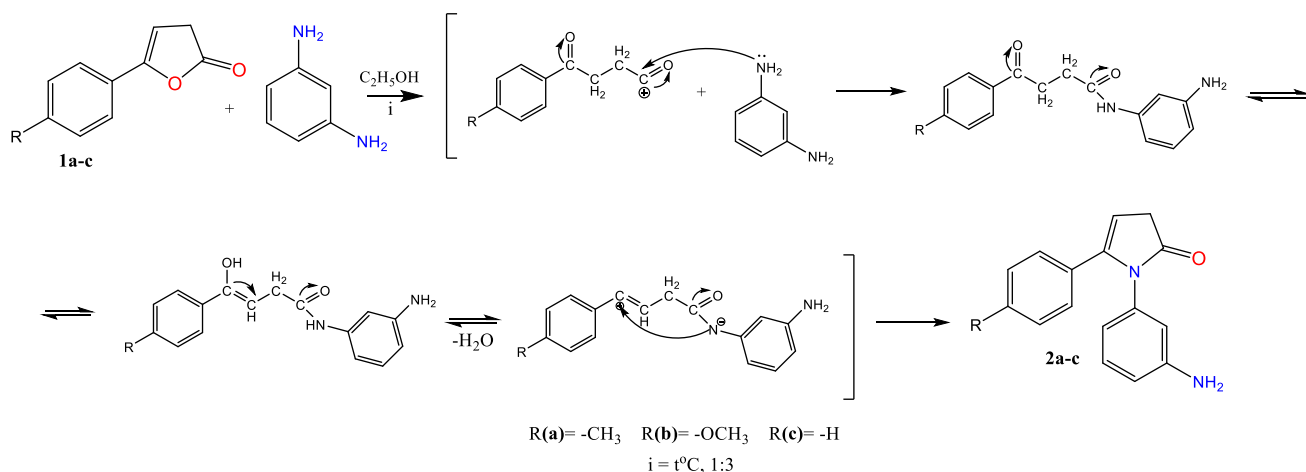


5-арил-3*H*-фуран-2-оны являются сложными внутренними эфирами 4-оксоалкановых кислот, а также удобными исходными соединениями в синтезе гетероциклических систем [6]. Наличие нескольких реакционных центров обуславливает возможность протекания различных типов реакций, в том числе и рециклизация.

В качестве субстрата нами был рассмотрен 1-(3-аминофенил)-5-(4-арил)-3*H*-пиррол-2-он. Данный выбор обусловлен наличием свободной аминогруппы ($-NH_2$) в *мета*-положении фенильного кольца и возможностью модифицировать структуру. В частности, можно изменять арильный заместитель в положении 5 пиррольного кольца, а также вводить различные заместители в фенильное

кольцо и по положению 2, что позволяет целенаправленно изменять свойства пиррол-2-она.

Схематично образование 1-(3-аминофенил)-5-арил-3*H*-пиррол-2-она **2a-c** протекает в несколько этапов. При длительном кипячении реакционной смеси фурановый цикл превращается в ациклические ариламиды 4-оксобутановой кислоты. Неподелённая электронная пара атома азота атакует атом углерода. Процесс завершается дегидратацией и образованием циклической структуры.



С целью получения азосоединений была проведена реакция диазотирования замещённых пиррол-2-онов **2a**, **2b** с последующим взаимодействием полученной соли диазония с флавоноидами.

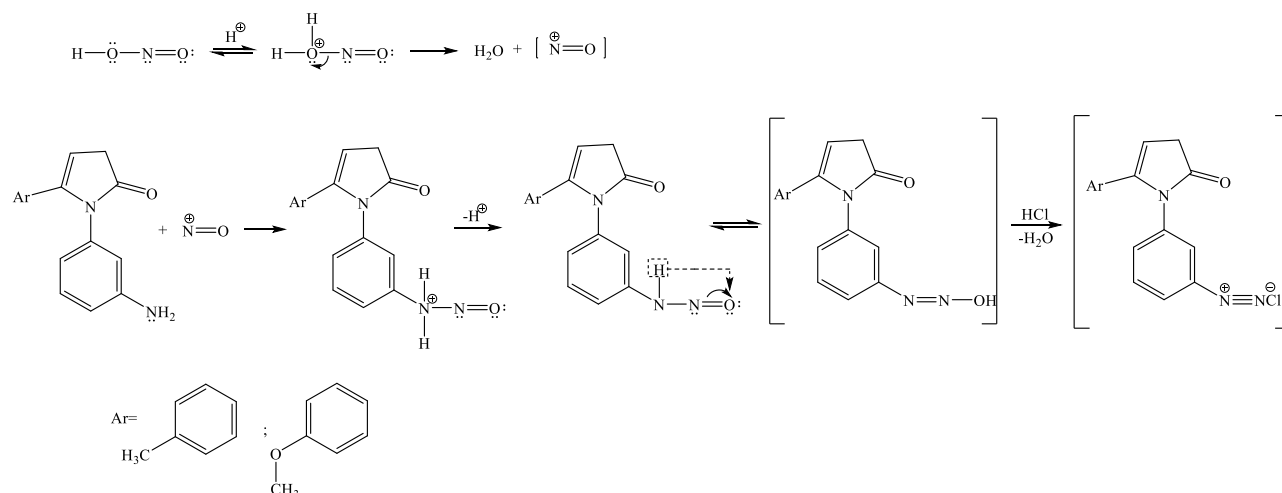
Ароматическая аминогруппа полученного пиррол-2-она является ключевым реакционным центром для проведения реакции азосочетания, так как может быть легко модифицирована в азогруппу ($-N=N-$) при взаимодействии с азотистой кислотой в кислой среде. Полученная соль диазония является слабым электрофилом, так как его положительный заряд делокализован за счёт сопряжения с ароматическим кольцом. Как слабый электрофильный агент катион диазония взаимодействует только с производными, содержащими сильные электронодонорные заместители.

Флавоноиды содержат активированные гидроксильными группами ароматические кольца, что делает их хорошими нуклеофилами. Известно, что фенол, обладающий низкой нуклеофильностью, активируется добавлением щелочи, что приводит к образованию фенолят-иона, который, в свою очередь,

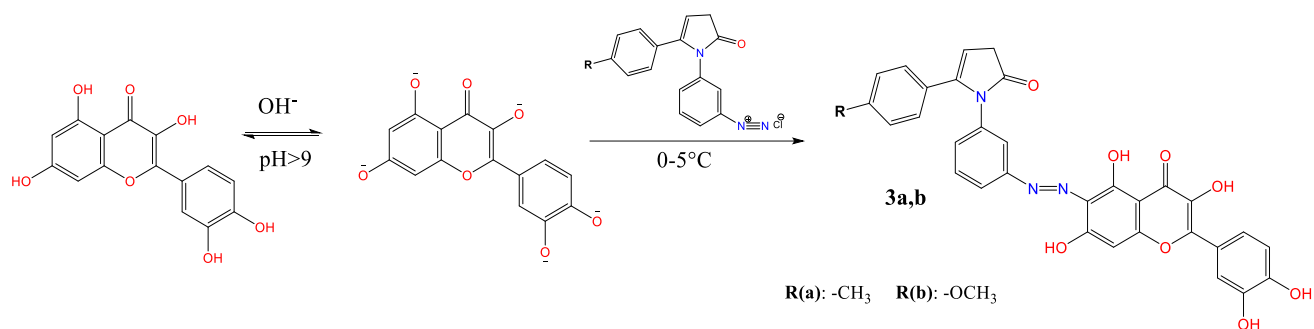
являясь сильным нуклеофилом, легко вступает в реакцию азосочетания с диазониевой солью.

Присутствие гидроксильных групп, индуцирующих положительный мезомерный эффект, активирует ароматическое ядро кверцетина по отношению к электрофильной атаке за счёт увеличения электронной плотности в системе. Положения 6, 8, 2', 5', 6' становятся наиболее вероятными центрами для атаки электрофила.

Реакция диазотирования проводилась в мягких условиях при охлаждении 0-5°C при добавлении нитрита натрия NaNO_2 и концентрированной соляной кислоты HCl , избыток полученной азотистой кислоты контролировали на йод-крахмальной бумажке. В случае положительной пробы нейтрализация осуществлялась добавлением к интермедиату мочевины до отрицательной пробы.

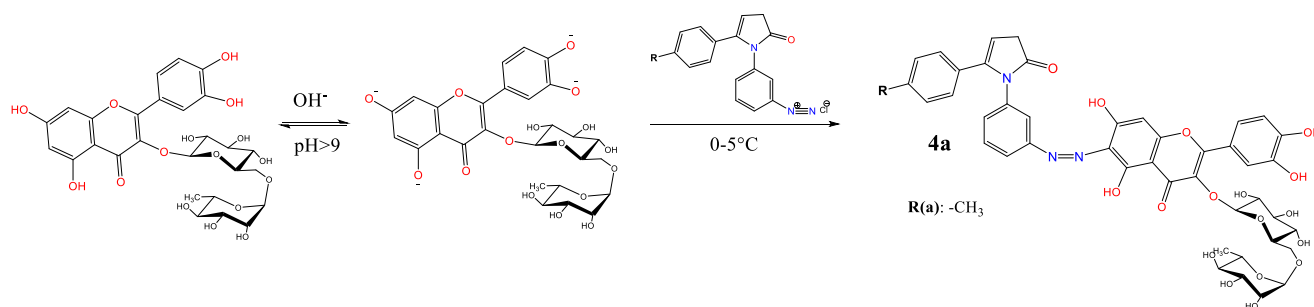


С целью модификации пиррол-2-она путём введения фармакофорного фрагмента была проведена реакция азосочетания солей диазония, полученных из 1-(3-аминофенил)-5-арил-3*H*-пиррол-2-она, с солью кверцетина. Реакция проводилась в мягких условиях при охлаждении 0-5°C в водной среде в соотношении реагентов 1:1. Выделенные соединения представляют собой кристаллы тёмно-красного цвета.

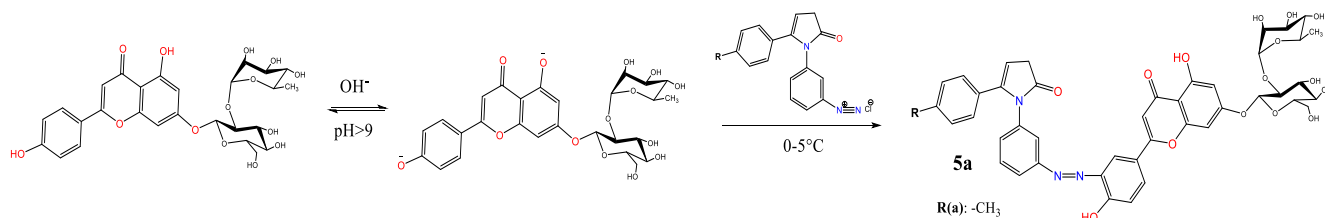


Для определения позиции атаки соли диазония 1-(3-аминофенил)-5-арил-3H-пиррол-2-она на атом углерода молекулы кверцетина, был проведен теоретический анализ возможных изомеров в сравнении с практически полученными данными.

Аналогично с описанной ранее методикой, была проведена реакция азосочетания соли диазония из 1-(3-аминофенил)-5-арил-3H-пиррол-2-она с солью рутина в водной среде при охлаждении в соотношении реагентов 1:1. Выделенные соединения представляют собой кристаллы тёмно-оранжевого цвета.



В тех же условиях была проведена реакция азосочетания соли диазония 1-(3-аминофенил)-5-арил-3H-пиррол-2-она с солью нарингина. Выделенные соединения представляют собой кристаллы тёмно-красного цвета.



Данные ИК и ЯМР ¹H спектроскопии подтверждают образование азокрасителей с выходами 63-83%. Отсутствие сигнала аминогруппы замещённого пиррол-2-она и присутствие сигналов гидроксильных групп в спектрах ЯМР ¹H полученных соединений **3a**, **4a**, **5a** указывают на протекание

реакции азосочетания соли соответствующего флавоноида с солью диазония 1-(3-аминофенил)-5-арил-3*H*-пиррол-2-она.

Антиоксидантная активность

Нами был проведен анализ антиоксидантной активности синтезированных азосоединений **3a**, **3b**, **4a**, **5a** методом DPPH, который включает в себя взаимодействие образцов с раствором стабильного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила в метаноле. Для каждого образца в 96-луночном плоскодонном полистироловом планшете проводили два параллельных измерения. К 100 мкл образцов азосоединений в концентрациях 1000, 500, 250, 125 мкг/мл добавляли 100 мкл раствора DPPH в метаноле с концентрацией $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, смесь перемешивали и выдерживали в темноте в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем измеряли оптическую плотность при длине волны 517 нм и высчитывали антиоксидантную активность (в %) по стандартной формуле.

Принцип метода заключается в колориметрическом определении степени восстановления радикала DPPH, проявляющегося в изменении окраски раствора с пурпурно-синей на жёлтую, что служило индикатором антиоксидантной активности [7]. Это связано с превращением свободного радикала DPPH в стабильную молекулу 2,2-дифенил-1-пикрилгидразина. В качестве эталонных антиоксидантов для сравнительной оценки свойств азосоединений были взяты кверцетин, рутин, нарингин и витамин С.

Азосоединения **3a**, **3b**, **4a** проявляют сравнительно высокую антиоксидантную активность при концентрации 1000 мкг/мл. По своей активности они приближаются к эталонам: кверцетину, рутину и витамину С. Это указывает на перспективность использования данных соединений как антиоксидантов.

Азосоединение **5a**, а также эталон нарингин показывают очень низкую, а при малых концентрациях даже отрицательную антиоксидантную активность. Отрицательные значения могут указывать на то, что данные соединения

проявляют прооксидантные свойства, то есть вступают в реакции, способствующие окислению.

Механизм действия флавоноидов не ограничивается только антиоксидантной активностью, многие из представителей данного класса могут обладать определённой прооксидантной активностью, которая вероятно связана с количеством гидроксильных групп в молекуле.

Выводы

1. Впервые осуществлён синтез азосоединений на основе флавоноидов (кверцетина, рутина, нарингина) с использованием реакции азосочетания с

солью диазония 1-(3-аминофенил)-5-арил-3*H*-пиррол-2-она, рассмотрена схема процесса и определено направление реакции.

2. Изучено влияние параметров реакции, таких как соотношение реагентов, температуры и времени на протекание реакции получения замещённых пиррол-2-онов. Установлено, что при добавлении основных катализаторов ДБУ и K_2CO_3 время протекания реакции значительно сокращается.
3. Оценена антиоксидантная активность синтезированных азосоединений с использованием метода на основе DPPH в сравнении с эталонными антиоксидантами (витамин С, кверцетин, рутин, нарингин). Выявлено, что полученные азосоединения, включающие в структуре фрагменты кверцетина и рутина, обладают антиоксидантной активностью на уровне эталонов. Азосоединение на основе нарингина обладает низкой антиоксидантной активностью, а при малых концентрациях обладает прооксидантными свойствами.
4. Строение и состав впервые полученных азосоединений определено на основании совокупности данных: ИК-, ЯМР 1H – спектроскопии и элементного анализа.

Список публикаций

1. Вавилова В.В., Амальчиева О.А., Егорова А.Ю. N-Аминоарилпиррол-2-он в реакциях азосочетания с кверцетином / Вавилова В.В.,

Амальчиева О.А., Егорова А.Ю. // Достижения молодых ученых: Химические науки Сборник тезисов IX Всероссийской молодежной конференции, г. Уфа 23 – 24 мая 2024 г. – С. 34-36.