

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

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

Кафедра органической и биорганической химии

**Синтез 1,5-дикарбонильных соединений на основе
4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 412 группы
направления 04.03.01-«Химия»

Института Химии

Дзариевой Лидии Беслановны

Научный руководитель
доцент, к.х.н.

подпись, дата

Д. Н. Ибрагимова

Зав. кафедрой
д.х.н., профессор

подпись, дата

А. Ю. Егорова

Саратов 2023

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы. Кумарин (2*H*-хромен-2-он или 2*H*-1-бензопиранон-2) — одно из самых популярных в мире соединений, которое на протяжении многих лет вызывает повышенный интерес в научных кругах ввиду высокой реакционной способности данного соединения и широкого спектра биологической активности его производных. Например, кумариновый фрагмент присутствует в лекарственных препаратах со спазмолитическим, сосудорасширяющим, противовоспалительным, антимикробным, антикоагулянтным, а также противоопухолевым действием.

Среди производных 4-гидроксикумарина особое значение имеют 1,5-дикарбонильные соединения, которые могут служить предшественниками разнообразных конденсированных гетеросистем, в свою очередь также обладающих широким спектром биологической активности.

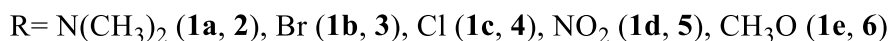
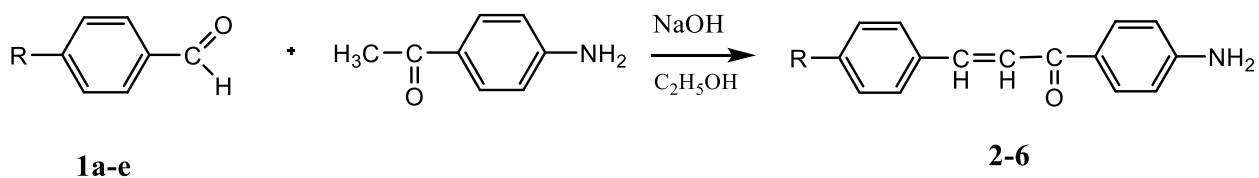
Таким образом, **целью** настоящей работы явился синтез 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-онов в условиях реакции Михаэля, а также прогнозирование их биологической активности.

Задачами исследования явились:

1. Синтез 1-(4-аминофенил)-3-арилпроп-2-ен-1-онов;
2. Синтез 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-онов в условиях реакции Михаэля;
3. Установление состава и строения синтезированных соединений методами элементного анализа и ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, гетероядерной корреляции HSQC и HMBC;
4. Осуществление виртуального скрининга биологической активности полученных соединений с помощью программы PASS.

Основное содержание работы

Анализ статей периодической печати свидетельствует о том, что соединения, содержащие фрагмент 4-гидроксикумарина, представляют интерес для специалистов из различных областей науки. Для расширения ряда гибридных 1,5-дикарбонильных соединений, были проведены реакции с использованием халконов, содержащих различные заместители, такие как диметиламинный, метокси-, бромный, хлорный, амино-. Синтез халконов осуществлялся взаимодействием ароматических альдегидов и п-аминоацетофенона.



Состав и строение соединений **2-6** подтверждены данными элементного анализа и ЯМР 1H спектроскопии.

В ЯМР 1H спектре халкона (**2**) обнаружены синглеты метильных групп при 3.02 м.д., аминогруппы - при 4.13 м.д. Два протона метиновых групп найдены в виде двух дублетов при 7.35 ($J = 16$ Гц) и 7.39 ($J = 16$ Гц) м.д., а протоны ароматических колец – в области 6.68, 7.54, 7.73, 7.92 ($J = 8$ Гц) м.д.

При рассмотрении ЯМР 1H спектра 1-(4-аминофенил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она (**3**) найден синглет аминогруппы при 4.19 м.д., два дублета протонов метиновых групп при 7.70 ($J = 16$ Гц) и 7.76 ($J = 16$ Гц) м.д. Дублеты ароматических протонов обнаружены в области 6.69, 7.48, 7.53, 7.92 м.д.

В ЯМР ^1H спектре халкона (**4**) обнаружены синглеты аминогруппы - при 4.22 м.д. Протоны метиновых групп найдены в виде дублетов при 7.71 ($J = 16$ Гц) и 7.77 ($J = 16$ Гц) м.д., а протоны ароматических колец – в области 6.69, 7.36, 7.54, 7.91 ($J = 8$ Гц) м.д.

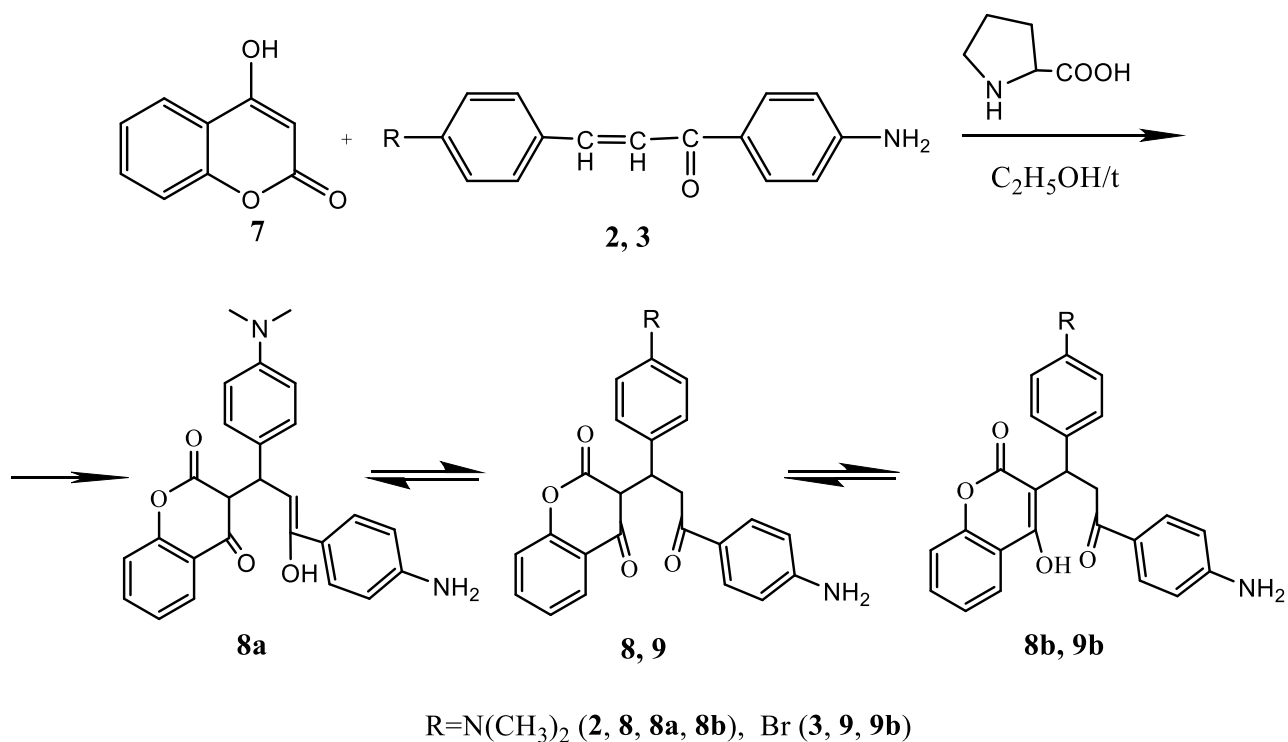
Аналогичная картина ЯМР ^1H спектра наблюдается для соединения (**5**): протоны метиновых групп проявляются в виде дублетов со значениями 7.66 ($J = 16$ Гц) и 8.03 ($J = 16$ Гц) м.д., синглет протонов аминогруппы найден при 6.22 м.д. Протоны ароматических колец проявились дублетами при 6.62, 7.93, 8.09, 8.23 ($J = 8$ Гц) м.д.

Также при рассмотрении ЯМР ^1H спектра 1-(4-аминофенил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-она (**6**) найдены протоны метиновых групп в виде дублетов при 7.42 ($J = 16$ Гц) и 7.46 ($J = 16$ Гц) м.д. Синглет аминогруппы обнаружен при 4.18 м.д. Протоны ароматических колец найдены в области 6.69, 6.92, 7.58, 7.92 ($J = 8$ Гц) м.д.

Таблица 1 – Физико-химические характеристики соединений **2-6**

№	Выход, %	Тпл., °С	ЯМР ^1H , δ , м.д.
2	40	129-130	3.02 (с., 6H, CH ₃) 4.13 (с., 2H, NH ₂) 7.35 (д., 1H, CH, $J = 16$ Гц) 7.39 (д., 1H, CH, $J = 16$ Гц)
3	54	200-201	4.19 (с., 2H, NH ₂) 7.70 (д., 1H, CH, $J = 16$ Гц) 7.76 (д., 1H, CH, $J = 16$ Гц)
4	56	165-166	4.22 (с., 2H, NH ₂) 7.71 (д., 1H, CH, $J = 16$ Гц) 7.77 (д., 1H, CH, $J = 16$ Гц)
5	54	149-150	6.22 (с., 2H, NH ₂) 7.66 (д., 1H, CH, $J = 16$ Гц) 8.03 (д., 1H, CH, $J = 16$ Гц)
6	42	122-123	4.18 (с., 2H, NH ₂) 7.42 (д., 1H, CH, $J = 16$ Гц) 7.46 (д., 1H, CH, $J = 16$ Гц)

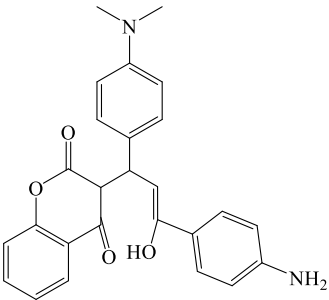
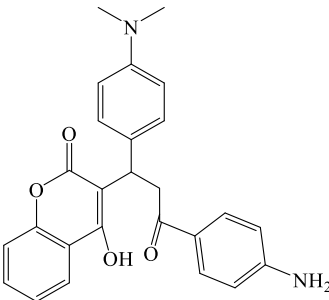
Путем конденсации Михаэля по известной методике полученных халконов с 4-гидроксикумарином в среде этилового спирта с добавлением L-пролина в качестве основного катализатора при нагревании были получены 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2H-хромен-2-оны (**8**, **9**), состав и строение которых подтверждены данными элементного анализа, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, гетероядерной корреляции HSQC и HMBC.

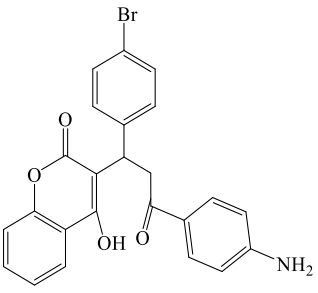


При анализе ЯМР ^1H спектра соединения **8** выявлено, что оно стабилизировано в CDCl_3 в двух енольных формах **8a** и **8b** в соотношении 3:1. Форме **8a** соответствуют синглеты метильной группы при 2.87 м.д. и гидроксильной группы при 8.04 м.д., дублеты метинового и винильного протонов при 4.48 ($J = 10$ Гц) и 5.30 ($J = 10$ Гц) м.д. соответственно, а также триплет СН-группы при 4.15 ($J = 10$ Гц) м.д. Для таутомера **8b** найдены следующие сигналы: синглеты метильной и гидроксильной групп при 2.81 и 11.47 м.д., дублет дублетов СН-группы в области 4.60-4.64 м.д., два квадруплета метиленового звена в области 3.70-3.75 и 4.28-4.32 м.д. Синглет аминогрупп соединений **8a** и **8b** обнаружен при 3.91 м.д., а мультиплет ароматических протонов находится в области 6.27-7.88 м.д.

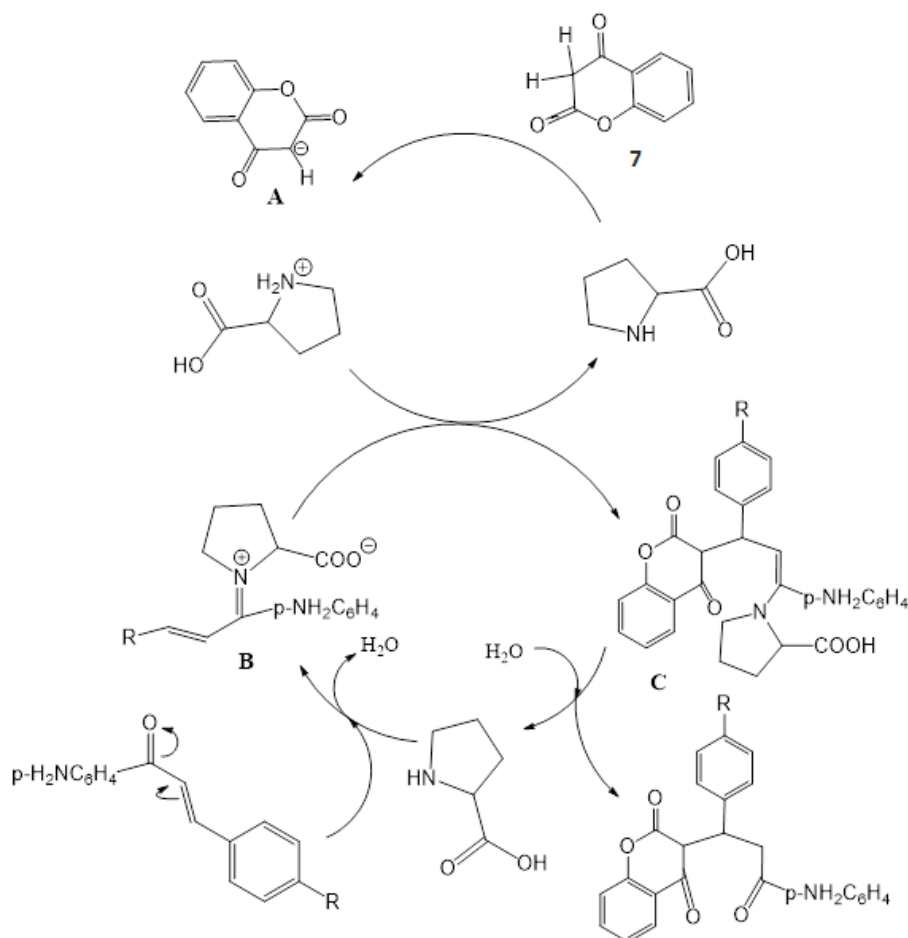
При рассмотрении ЯМР ^1H спектра 1-(4-аминофенил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она (**9**) найдены синглеты амино- и гидроксильной групп при 4.22 и 8.90 м.д., дублет дублетов протона СН-группы в области 3.68-3.74 м.д. Обнаружены два квадруплета метиленовой группы в интервалах 3.04-3.17 и 3.29-3.35 м.д. Мультиплет ароматических протонов найден в области 6.55-8.05 м.д. Исходя из данных спектра данный продукт стабилизирован в енольной форме **9b**.

Таблица 2 – Физико-химические характеристики соединений **8a**, **8b**, **9b**

п/п	Структура	Найдено/ Вычислено, %			ЯМР ^1H , δ , м.д.
		С	Н	Н	
8a		72.93/ 72.88	6.04/ 5.65	6.15/ 6.54	2.87 (с, 6H, CH ₃) 3.91 (с, 2H, NH ₂) 4.15 (т. 1H, CH, J=10 Гц) 4.48 (д. 1H, CH, J=10 Гц) 5.30 (д. 1H, =CH, J=10 Гц) 6.27-7.88 (м, 12H, CHар.) 8.04 (с, 1H, OH)
8b		72.93/ 72.88	6.04/ 5.65	6.15/ 6.54	2.81 (с, 6H, CH ₃) 3.70-3.75 (кв, 1H, CH ₂) 3.91 (с, 2H, NH ₂) 4.28-4.32 (кв, 1H, CH ₂) 4.60-4.64 (д.д., 1H, CH) 6.27-7.88 (м, 12H, CHар.) 11.47 (с, 1H, OH)

9b		61.93/ 62.08	4.03/ 3.91	3.34/ 3.02	3.04-3.17 (кв, 1H, CH ₂) 3.29-3.35 (кв, 1H, CH ₂) 3.68-3.74 (д.д., 1H, CH) 4.22 (с, 2H, NH ₂) 6.55-8.05 (м, 12H, CHар.) 8.90 (с, 1H, OH)
-----------	---	-----------------	---------------	---------------	---

Предполагаемый механизм реакции включает в себя депротонирование 4-гидроксикумарина (**7**) и взаимодействие катализатора с халконом с образованием реакционноспособного иминиевого интермедиата **B**, который реагирует как акцептор с карбанионом **A**, давая енаминный интермедиат **C**. Гидролиз последнего способствует высвобождению молекулы L-пролина, включающейся в следующий каталитический цикл, и формированию целевого соединения.



Таким образом, в ходе исследования на основе 4-гидроксикумарина в условиях конденсации Михаэля были получены ранее неизвестные 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-оны (**8**, **9**), стабилизированные в енольной форме.

Нами осуществлено прогнозирование биологической активности синтезированных соединений **8a** и **9a** с помощью интернет-ресурса PASS Online, позволяющего проводить виртуальный скрининг по двумерной структуре органической молекулы без явного учёта ее стерических размеров и особенностей на основе базы данных об экспериментально известных видах активности.

Таблица 3 – Прогноз биологической активности соединений **8a**, **9a**, проведенный в программе PASS Online

Соединение	P_a	P_i	Вид активности
8a	0,941	0,004	Субстрат CYP1A2
	0,939	0,004	Субстрат CYP2B
	0,791	0,020	Ингибитор метилентетрагидрофолатредуктазы (NADPH)
	0,724	0,006	Ингибитор Холестантриол 26-монооксигеназы
	0,714	0,004	Субстрат монооксигеназы, содержащий флаavin
9a	0,972	0,003	Субстрат CYP1A2
	0,914	0,004	Ингибитор монодегидроаскорбатредуктазы (NADH)
	0,810	0,017	Ингибитор метилентетрагидрофолатредуктазы (NADPH)
	0,760	0,010	Субстрат CYP2B6
	0,740	0,011	Ингибитор оксидоредуктазы

Сложность структуры семициклов может быть увеличена путем добавления заместителей в позицию п-положения, что приводит к образованию соединений с новыми практически важными свойствами и расширению области их применения. При исследовании биологической активности таких продуктов часто наблюдается активность в виде субстрата класса CYP, который относится к цитохрому P450 - группе ферментов, ответственных за метаболизм органических соединений и лекарственных препаратов. Цитохромы P450 играют важную роль в окислении многих соединений, в том числе лекарственных препаратов и других биоорганических веществ. Эти ферменты выполняют дезинтоксикационную функцию, а также участвуют в метаболизме различных классов лекарственных средств. Все изоформы цитохрома P450 объединены в семейства CYP1, CYP2, CYP3, которые делятся на подсемейства A, B, C, D, E, а в пределах подсемейства изоформы обозначены порядковым номером.

Одной из распространенных видов активности является субстрат CYP3A, содержащегося в печени в количестве порядка 30% от общего количества CYP. Такой субстрат участвует в метаболизме около 50% лекарственных препаратов, включающих в себя метаболические реакции стероидных гормонов, поддерживая гормональный баланс, нарушение которого играет важную роль в развитии ряда заболеваний, таких как рак предстательной железы, рак молочных желёз, гипертензии и синдром Кушинга. Субстрат класса CYP1A – это важнейший детоксикационный фермент, расщепляющий токсичные химические вещества, лекарства, гормоны и другие продукты метаболизма. Это основной фермент, ответственный за расщепление кофеина. Кофеин, как известно, повышает кровяное давление, но эта связь не является прямой и, по-видимому, зависит от работы гена CYP1A2. Важное уточнение имеет тот факт, что для данного гена субстратом является также варфарин, описанный в работе. Основываясь на данном факте, можно предположить, что полученные 1,5-дикарбонильные

соединения являются аналогами варфарина не только по строению, но и по биохимическим свойствам.

Субстраты класса CYP2B являются ферментами, метаболизирующими некоторые ксенобиотики, такие как противораковые препараты циклофосфамид и ифосфамид. Это значит, что продукты **8a** и **9a**, предположительно обладающие данной активностью, могут участвовать в системном лечении раковых опухолей.

Рассчитанная биологическая активность для соединений **8a** и **9a** показала, что исследуемые вещества имеют активность в виде ингибиторов монодегидроаскорбатредуктазы (NADH) и метилентетрагидрофолатредуктазы (NADPH). Монодегидроаскорбатредуктазы восстанавливают образующуюся в результате нейтрализации активных форм кислорода монодегидроаскорбиновую кислоту до аскорбиновой кислоты, что является одним из основных механизмов поддержания внутриклеточного окислительно-восстановительного статуса. В основном такое действие описано в биохимических процессах растений, так что актуальности для биохимии человека такие процессы не имеют. Что касается метилентетрагидрофолатредуктазы - фермента, ограничивающего скорость метилового цикла, известно, что некоторые варианты структуры влияют на восприимчивость к окклюзионным заболеваниям сосудов, дефектам нервной трубки, болезни Альцгеймера и другим формам деменции, раку толстой кишки и острому лейкозу. Ингибиторы MTHFR были предложены в качестве методов лечения рака. Ввиду того, что соединения **8a** и **9a** являются ингибиторами этого фермента, можно убедиться в правдивости факта, что они будут обладать противоопухолевой активностью.

Соединение **8a** вероятно обладает антидискинетическим действием, способствующим ослаблению экстрапирамидных дискинетических расстройств – комплексов, проявляющихся двигательными нарушениями

неврологических осложнений, связанных с применением препаратов-нейролептиков (антипсихотиков), а значит может являться передовым составляющим в ноотропных препаратах, они же - нейрометаболические стимуляторы, предназначенные для оказания специфического воздействия на высшие психические функции мозга. Так как для соединения **9a** такой активности программа PASS не выявила, сделано предположение, что антидискинетическое действие связано с содержанием в структуре диметиламинного фрагмента.

Выводы

1. В результате альдольно-кетоновой конденсации 4-аминоацетофенона и ароматических альдегидов осуществлен синтез 1-(4-аминофенил)-3-арилпроп-2-ен-1-онов;

2. На основе полученных халконов и 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она в условиях реакции Михаэля впервые выделены 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-оны;

3. Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, гетероядерной корреляции HSQC и HMBC;

4. Проведен предварительный скрининг биологической активности синтезированных соединений с помощью интернет-ресурса PASS Online.