

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез перспективных биологически активных соединений на основе
5,5-диметил-2-(3-оксо-1,3-диарилпропил) циклогексан-1,3-дионов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 412 группы
направления 04.03.01 – Химия
Института химии
Губкиной Валерии Альбертовны

Научный руководитель

доцент, к.х.н.

подпись, дата

Я. Г. Крылатова

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор

подпись, дата

А.Ю. Егорова

Саратов 2023

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения — это группа органических соединений, которая широко распространена как структурная составляющая различных ферментов, витаминов, алкалоидов и других. Помимо этого, существует множество подходов к синтезу гетероциклов, которые вызывают интерес точки зрения их биологической активности. Благодаря этому, они востребованы в разных видах деятельности. Наиболее часто гетероциклические системы применяют в медицине и фармацевтике. Данное суждение объясняется проявлением ими антибактериальной (например, пиперазин, хиноксалин, 1,4-оксатиан и др.), противогрибковой и противовоспалительной (акридин), а также противораковой активности (изоксазол) и т.д. Помимо этого, многие гетероциклические структуры могут стимулировать или ингибировать рост и развитие растений.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что поиск и синтез новых гетероциклов является актуальной задачей, поскольку это может расширить спектр их применения в различных сферах деятельности.

Одним из подходов синтеза гетероциклических систем является взаимодействие трикарбонильных соединений с бинуклеофилами. На данный момент мало изучено взаимодействие трикетонов с N,N-, N,O- и N,S-нуклеофилами. Однако предыдущие исследования показали, что взаимодействие 2-(1-арил-3-оксо-3-фенилпропил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дионов с гидразином дает продукты, содержащие в своем строении 1,2-дiazепиновый фрагмент. Прогноз биологической активности показал, что полученные соединения блокируют действие фермента ароматазы, что было также доказано с помощью молекулярного докинга. На основании этого, **целью** работы является синтез гетероциклических соединений на основе трикетонов и бинуклеофильных реагентов и выявление их возможной биологической активности.

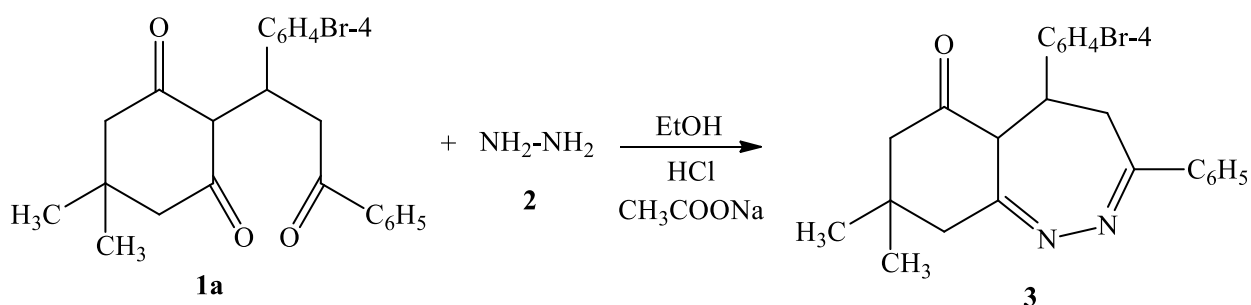
Задачи исследования для достижения поставленной цели:

- 1) анализ литературных источников с целью нахождения наилучших условий получения гетероциклических соединений, а также использование полученных теоретических знаний на практике;
- 2) проведение синтеза N-содержащих гетероциклических соединений на основе трикетонов и бинуклеофильных реагентов, а также циклических гидропероксидов в результате окислительного воздействия пероксида водорода на трикетоны;
- 3) установление состава и строения полученных соединений с помощью данных элементного анализа и ЯМР спектроскопии;
- 4) исследование полученных продуктов на возможную биологическую активность.

Основное содержание работы

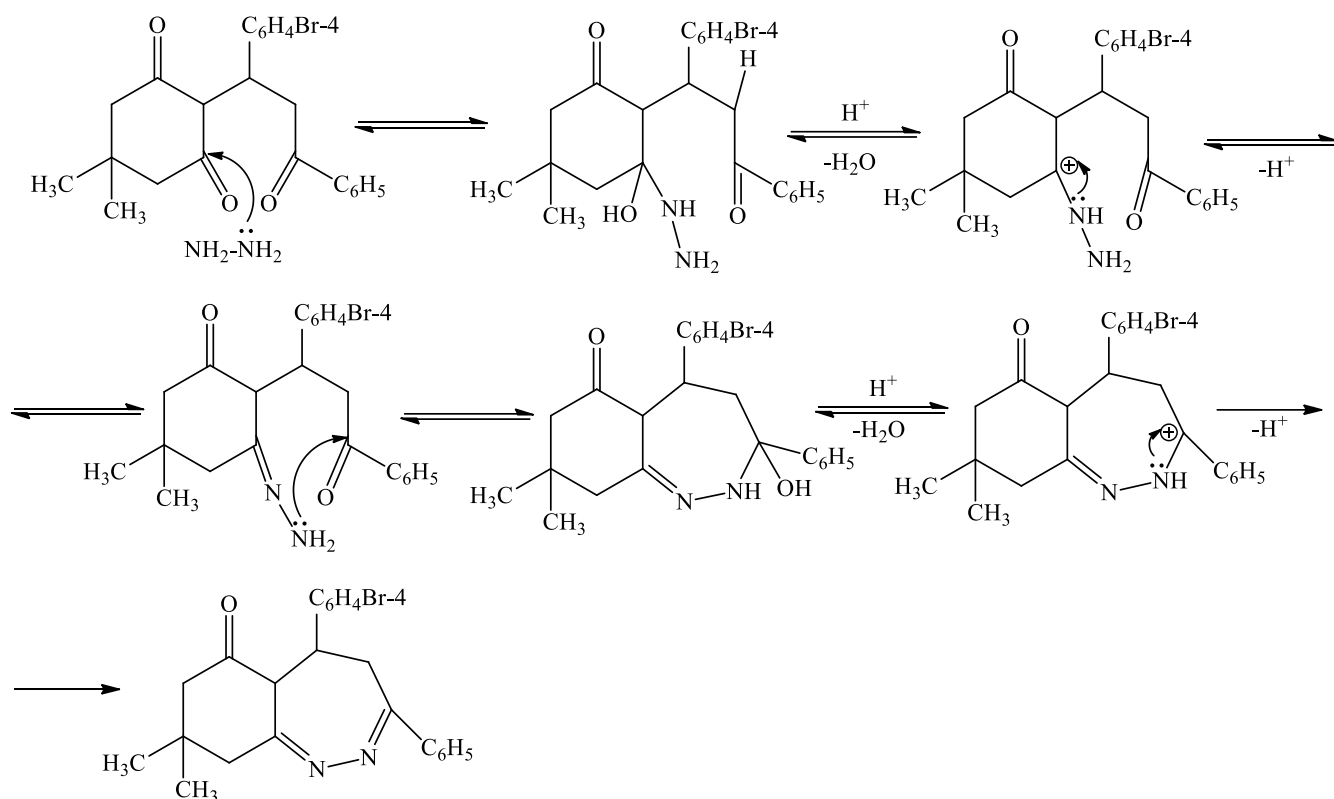
Ранее наши исследования показали, что при взаимодействии 2-(1-арил-3-оксо-3-фенилпропил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дионов с солянокислым гидразином получают диазепины, имеющие противоопухолевую активность. Однако большинство таких соединений плохо растворяются и как следствие с трудом проникают в клетку, а для будущего лекарственного средства данное свойство является очень важным.

Одним из подходов повышения липофильности является введение в систему галогенов. Исходя из этих данных, для получения новой представителя ряда диазепины, имеющую повышенную растворимость в жирах по сравнению с ранее исследуемыми продуктами, мы использовали в качестве субстрата трикетон, содержащий атом брома у одного из арильных заместителей.

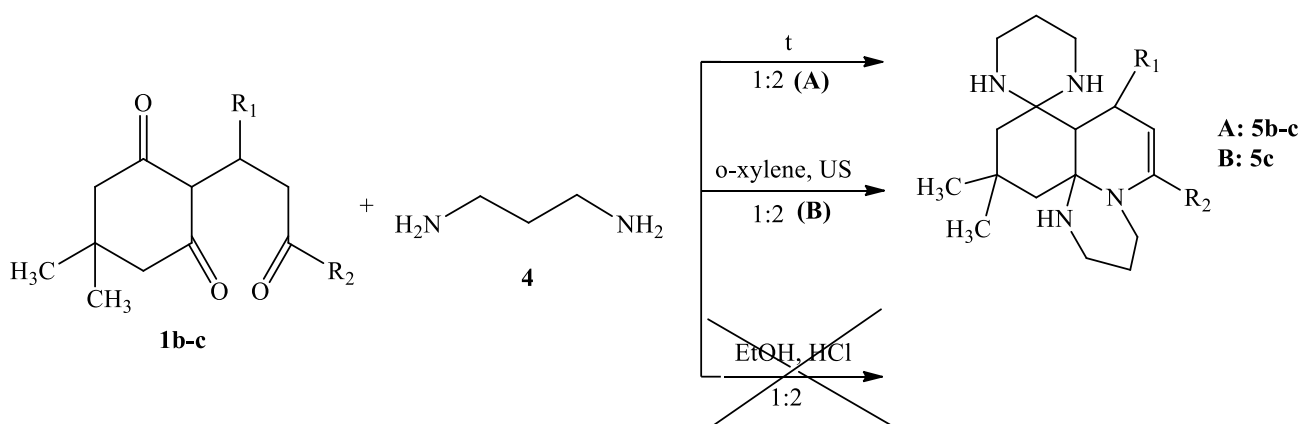


Для доказательства структуры полученного соединения наиболее информативным является спектр ¹³C, в котором сигналы углеродов 159,35 м.д. и 152,05 м. д. в положении C₄ и C₁₂ соответственно, доказывают наличие диазепинового фрагмента. Также сигнал 194,67 м.д. у C₆, определяющий карбонильную группу, подтверждает, что взаимодействие с бинуклеофилом прошло по 1,5-положению.

Вероятная схема реакции **1a** с гидразин гидратом:



В дальнейшем для поиска новых биологически активных N,N -содержащих гетероциклических соединений были проведены реакции сочетания семициклических трикетонов с другим бинуклеофильным агентом – пропандиамином-1,3. Синтез проводился в различных условиях, подобранных исходя из проделанного литературного обзора.



b: $R_1 = R_2 = \text{Ph}$

c: $R_1 = R_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-4}$

С целью получения продукта и разнообразия подходов к его синтезу условия реакции варьировались путем изменения различных параметров, таких как соотношения реагентов, выбор растворителя или катализатора, и длительность реакции. Однако не во всех случаях реакция прошла успешно. В

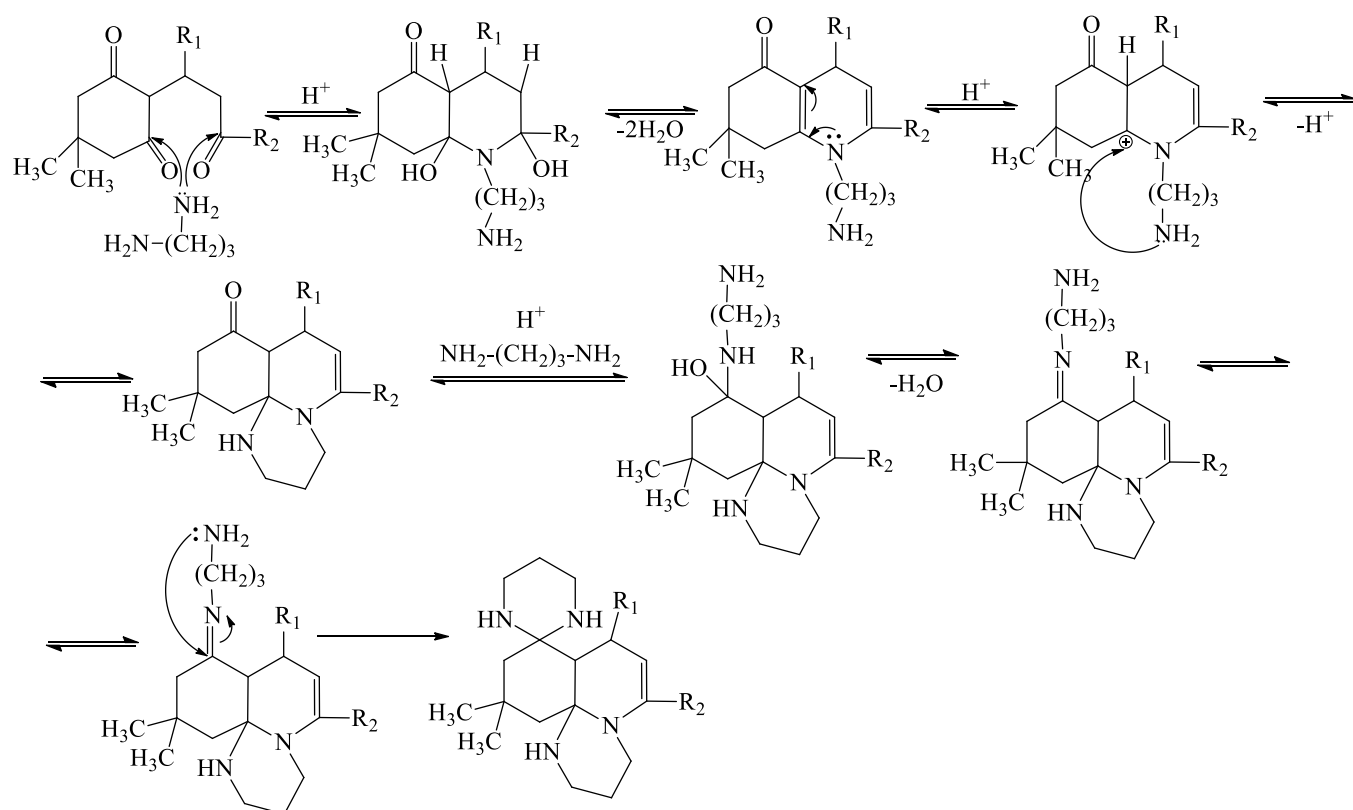
условиях этанола и соляной кислоты не удалось выделить продукт, поскольку образовалось трудноразделимое масло.

В результате сплавления смеси веществ в соотношении трикетона и пропандиамина-1,3 как 1 к 2 соответственно наблюдалось образование соединения **5b-c**. Причем при проведении данной реакции в растворителе и под действием ультразвука продукт был аналогичным. Данное утверждение доказывается спектральным анализом.

У соединений **5b** и **5c** сохранение ароматических связей подтверждается сигналами в ^1H ЯМР в области 7,43-8,23 м.д. Наличие аминной группы $-\text{NH}$ доказывает сигнал 1,88 м.д. Появление кратной связи характеризует синглет 5,11 м.д.

Также по ^{13}C ЯМР-спектроскопии видно отсутствие сигналов карбонильных атомов в слабом поле, что означает прохождение реакции по всем трем электронодефицитным центрам.

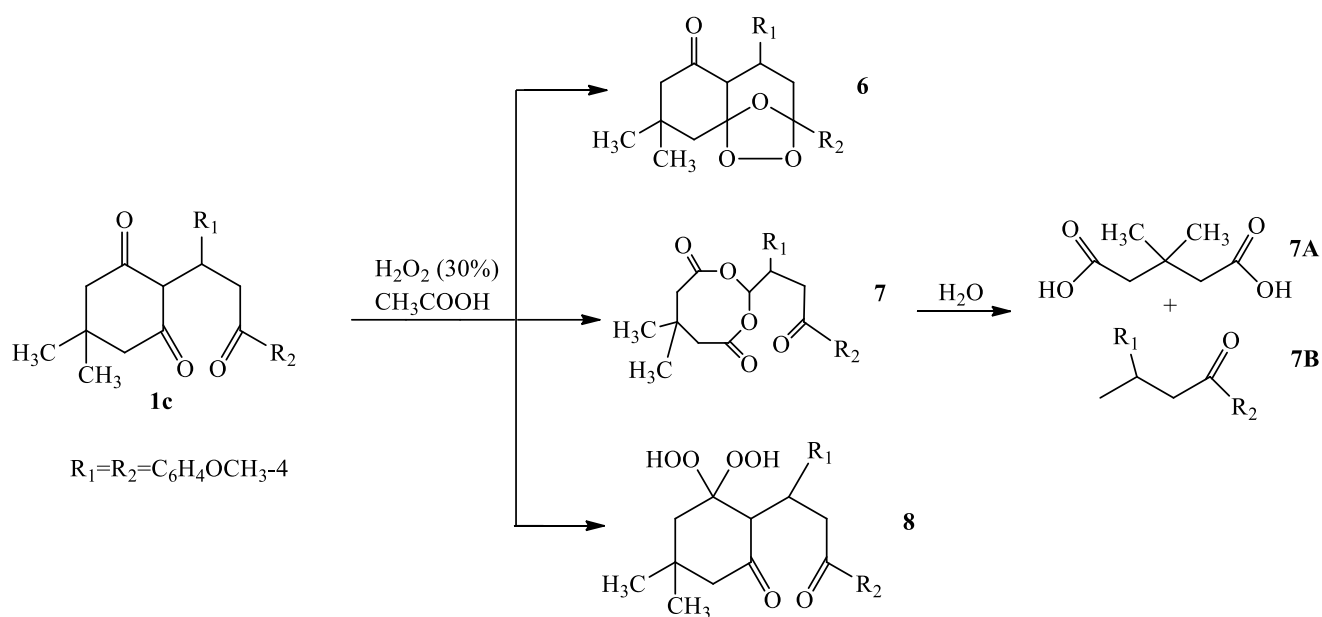
Вероятная схема реакции **1b-c** с пропандиамином-1,3 в соотношении 1 к 2:



Помимо проведения реакций получения азотсодержащих

гетероциклических соединений были также осуществлены попытки синтеза биологически активных озонидов. Эти соединения являются объектом активных исследований в области фармакологии, так как они представляют интерес для разработки новых лекарственных препаратов. Исходя из литературных источников, озониды обладают разнообразными фармакологическими свойствами, но наиболее известны они благодаря наличию противомаларийной активности.

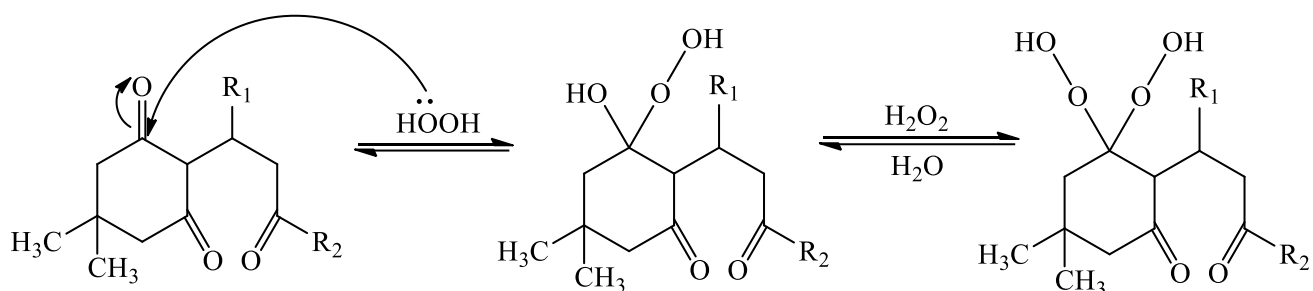
При поиске оптимальных условий получения озонидов были найдены несколько возможных путей прохождения реакции окисления 1,3- и 1,5-дикетонов, продуктами которой могут являться не только озониды, но также и лактоны или гидропероксиды. Исходя из этих литературных данных была рассмотрена возможность образования одного из трех ранее перечисленных продуктов в результате проведенного нами синтеза.



В наших условиях в результате реакции образуется продукт **8**, что подтверждается спектральным анализом. В ^1H отсутствие сигналов в слабом поле карбонильной (9-10 м.д.) и карбоксильной (10-13 м.д.) группы показывает, что образование лактона с последующим распадом на глутаровую кислоту и альдегид в нашем случае не наблюдается.

Возможность образования продукта **8** подтверждается следующими сигналами: 1) сохранение двух карбонильных групп из трех доказано в ^{13}C спектре соответствующими пиками 201,84 и 202,29; 2) в ^1H ЯМР-спектре присутствует химический сдвиг, равный 3,81 м.д., который соответствует литературным данным и входит в диапазон (3-4.5 м.д.), характерный для гидропероксидов. Наличие данного сигнала также свидетельствует, что озониды не образуются.

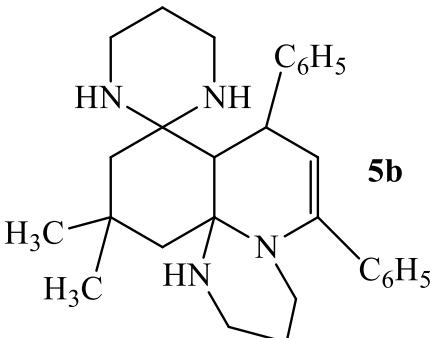
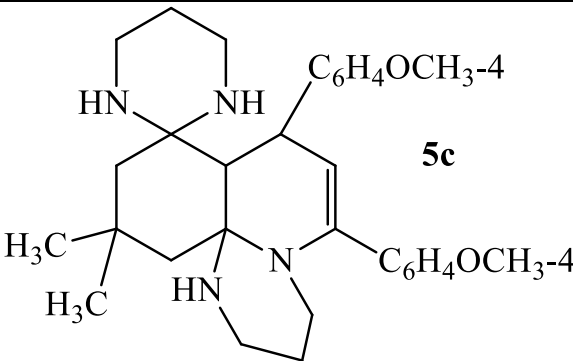
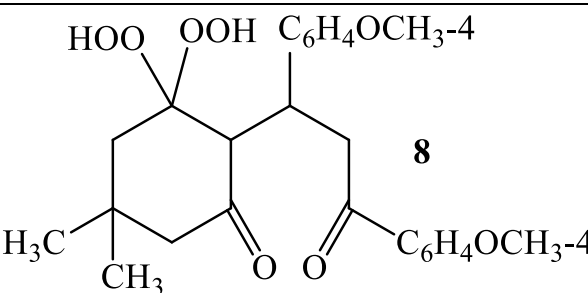
Вероятная схема реакции окисления **1c**:



В таблице 1 указана возможная биологическая активность продуктов реакций, которая определялась с помощью программы PASS [24]. Она основывается на анализе структуры молекулы и сравнении ее с известными соединениями, для которых имеются экспериментальные данные.

Таблица 1 – Прогноз биологической активности полученных соединений по компьютерной программе PASS

Соединение	P_a	P_i	Активность
<p style="text-align: center;">3</p>	0,731	0,004	Противоопухолевый (меланома)
	0,681	0,006	Противоопухолевый (рак молочной железы)
	0,662	0,004	Лечение рака простаты

 <p style="text-align: center;">5b</p>	0,692	0,037	Антагонист никотиновых альфа-6-бета-3-бета-4- альфа-5 рецепторов
	0,690	0,029	Антагонист никотиновых альфа-2-бета-2 рецепторов
	0,682	0,084	Лечение фобических расстройств
 <p style="text-align: center;">5c</p>	0,720	0,035	Антиневротический
	0,694	0,060	Ингибитор глюконат-2- дегидрогеназы (акцептор)
	0,637	0,070	Антиэкзематический
 <p style="text-align: center;">8</p>	0,688	0,050	Противоэкземный
	0,690	0,062	Ингибитор глюконат-2- дегидрогеназы (акцептор)
	0,643	0,049	Фибринолитический

Однако следует учитывать, что данная программа является вспомогательным инструментом и не гарантирует 100% результатов. Для их подтверждения всегда требуется проводить реальные эксперименты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1) На основе обзора литературных источников и практических результатов были подобраны наилучшие условия проведения реакций получения N- и O-содержащих гетероциклических соединений на основе трикетонов с солянокислым гидразином, пропандиамином-1,3 и путем окисления субстратов.

2) Впервые получены 5-(4-бромфенил)-8,8-диметил-3-фенил-5,5a,8,9-тетрагидро-4H-бензо[с][1,2]дiazепин-6(7H)-он, 11',11'-диметил-6',8'-дифенил-2',3,3',4,4',5,6,8',8a',10',11',12'-додекагидро-1H,1'H-спиро[пиримидин-2,9'-пиримидо[2,1-j]хинолин], 6',8'-бис(4-метоксифенил)-11',11'-диметил-2',3,3',4,4',5,6,8',8a',10',11',12'-додекагидро-1H,1'H-спиро[пиримидин-2,9'-пиримидо[2,1-j]хинолин] и 2-(1,3-бис(4-метоксифенил)-3-оксопропил)-3,3-дигидроперокси-5,5-диметилциклогексанон. Состав и строение синтезированных веществ доказано данными элементного анализа и ЯМР-спектроскопии ^1H и ^{13}C .

3) Прогноз вероятной биологической активности с помощью компьютерной программы PASS показал, что полученные соединения могут проявлять противораковую (меланома, рак молочной железы, рак простаты), антиэкзематическую, противоэкземную, активность в лечении фобических расстройств и т.д.