

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Трехкомпонентные реакции 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

Назаровой Алисы Владиславовны

Научный руководитель

доцент, к.х.н.

должность, уч.степень, уч. звание

подпись, дата

Я.Г. Крылатова

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

д.х.н, профессор

должность, уч.степень, уч. звание

подпись, дата

А. Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2023

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклическое ядро играет важную роль в медицинской химии и служит важным каркасом для разработки различных лечебных средств. Гетероциклические соединения обладают широким спектром биологической активности (антибактериальная, противовирусная, противосудорожная, гербицидная, противовоспалительная, противораковая, противоопухолевая и многая другая активность). Исследование новых биологически активных гетероциклических аналогов продолжает оставаться областью интенсивных исследований в медицинской химии [1].

Трикетоны и ортоэфиры играют важную роль в синтезе гетероциклов. Трикетоны обладают высокой реакционной способностью благодаря присутствию трех электрофильных карбонильных групп. Трикетоны являются важными исходными соединениями для синтеза различных гетероциклов, таких как пиразолы, пиримидины, триазолы и многие другие [2].

Ортоэфиры используются в качестве нуклеофилов в различных реакциях, таких как реакция Манниха и реакция Кневенагеля, для получения различных гетероциклических соединений, таких как пиридины, пиразины и пиримидины [3].

Таким образом, использование трикетонов и ортоэфиров в синтезе гетероциклов позволяет получать разнообразные гетероциклические соединения с потенциальными биологическими свойствами.

В связи с этим целью выпускной квалификационной работы является получение трехкомпонентной конденсацией β -аминокарбонильных соединений.

Были поставлены следующие задачи:

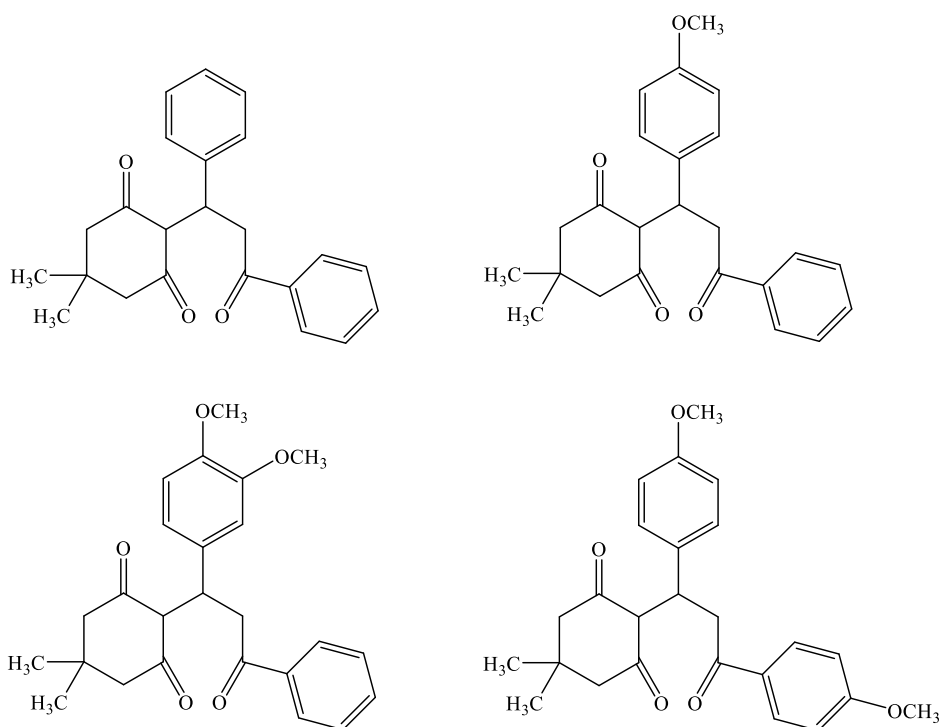
- 1) провести обзор и анализ литературных данных о взаимодействии кетонов с нуклеофильными реагентами и ортоэфиром с целью выявления возможных оптимальных путей и условий синтеза гетероциклических соединений на их основе;

- 2) провести трехкомпонентную конденсацию трикетонов с ортоэфиром (параформом) и N-нуклеофильных реагентов;
- 3) установить состава и строения полученных соединений;
- 4) провести виртуальный скрининг биологической активности посредством онлайн программы PASS.

Основное содержание работы

Соединения, содержащие две или три карбонильные группы, представляют собой перспективную группу органических соединений, которые обладают огромным синтетическим потенциалом и возможностью получения на их основе биологически активных веществ, включая разнообразные гетероциклические соединения.

Используемые 5,5-диметил-2-(3-оксо-1,3-диарилпропил)циклогексан-1,3-дионы содержат три карбонильные группы, что делает их структуры еще более перспективными.



Синтез на основе данных кетонов является до сих пор одним из актуальных путей получения новых гетероциклических систем.

Наличие трех электронодефицитных атомов углерода делает подвижными атомы водорода у α -углеродов. Можно выделить три различных положения для нуклеофильной атаки. Для определения положения будущего заместителя были проведены квантово-химические расчеты. Расчет проводился в программе GAMESS с использованием базисного набора 6 – G31*. Результаты расчетов приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Рассчитанные атомные заряды и атомные орбитальные коэффициенты НСМО для карбонильных атомов углерода.

Номер атома	Заряд	s	Px	Py	Pz
C ₁₆	0.536948	0.00130500	-0.15248	0.1440200	0.1144490
C ₃₂	0.546478	0.0015210	-0.01325	-0.010678	-0.010962
C ₃₄	0.546478	0.0059990	0.000390	-0.004805	-0.011773

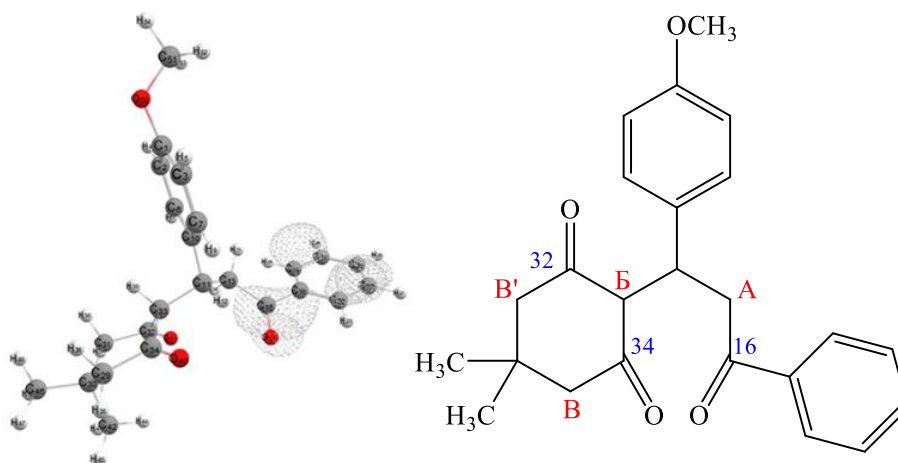
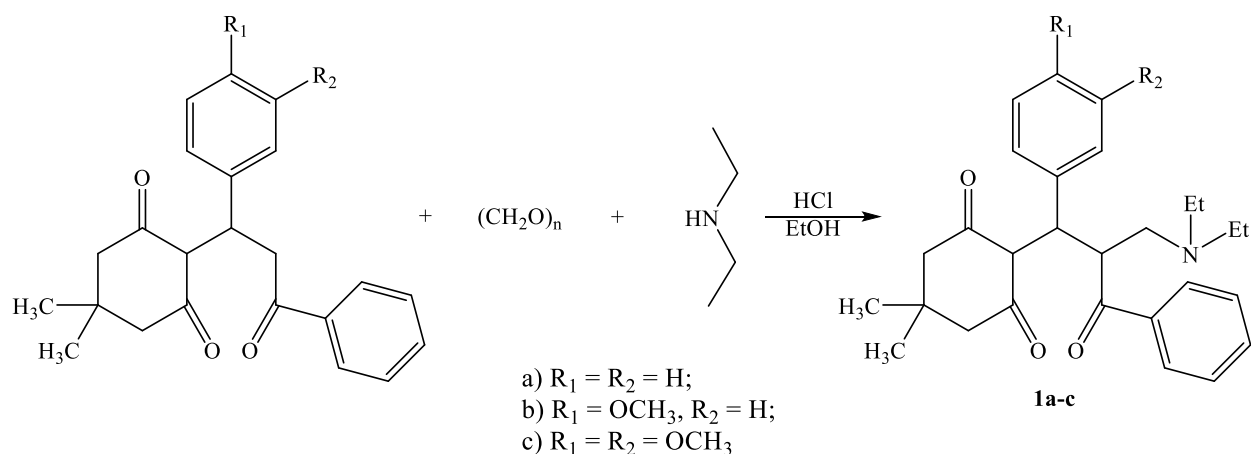


Рисунок 1 – Оптимизированная молекула

Наиболее подвижным должно быть положение Б, но из-за стерических затруднений предполагаемая атака маловероятна. Наиболее вероятна атака по положению А, так как рядом с ним находится более электронодефицитный атом углерода.

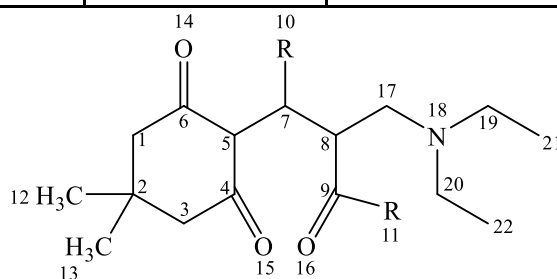
С целью получения новых гетероциклических соединений, нами был проведен трехкомпонентный синтез трикетонов, параформа и диэтиламина. Реакция проводилась при нагревании в этиловом спирте в присутствии каталитических количеств соляной кислоты, при этом были получены ранее неизвестные соединения: 2-(2-((диаэтиламино))метил)-3-оксо-1,3-дифенилпропил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион **1a**, 2-(2-((диаэтиламино))метил)-1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-дифенилпропил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион **1b**, 2-(2-((диаэтиламино))метил)-1-(3,4-диметоксифенил)-3-оксо-3-дифенилпропил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион **1c**.



Состав и строение полученных соединений установлены с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР- спектроскопии (табл. 2, 3)

Таблица 2 - Характеристика соединений 1a-c

Соединение	Тпл, °С	Брутто-формула	Выход, %	Вычислено/ Найдено, %
1a	139-140	$C_{28}H_{35}NO_3$	67	C 77.56 / 78.23 H 8.14 / 7.73 N 3.23 / 2.56
1b	202-203	$C_{29}H_{37}NO_4$	71	C 72.99 / 73.62 H 7.96 / 7.31 N 2.84 / 2.29
1c	178-179	$C_{30}H_{39}NO_5$	68	C 75.13 / 75.47 H 8.04 / 7.62 N 3.04 / 3.11



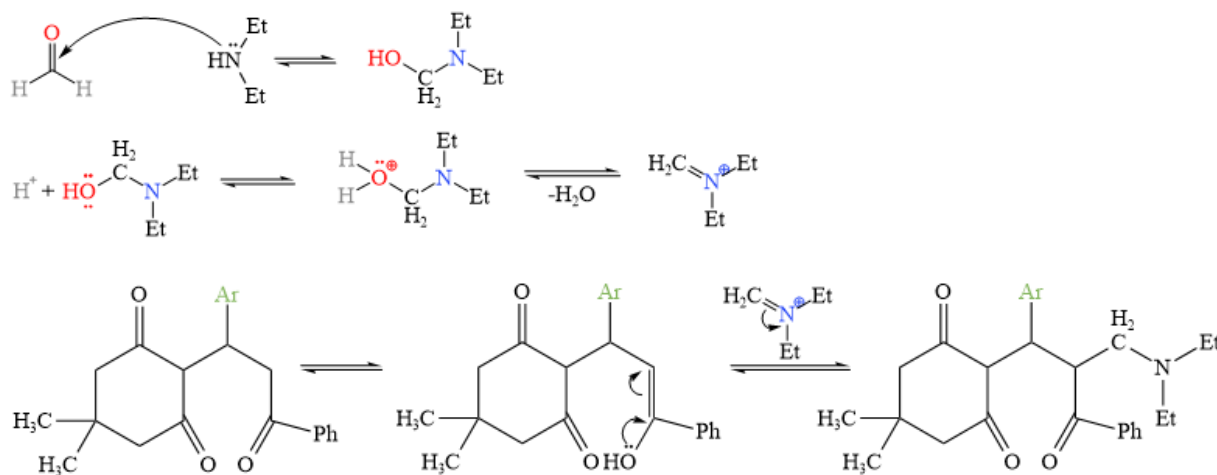
Спектр 1H ЯМР показал появление пиков, характерных для протонов 19 и 20, а также усиление сигнала пика CH_3 -группы, что свидетельствует об увеличении их количества. В спектре ^{13}C ЯМР сохраняются все пики, характерные для карбонильного углерода, и появляется пик, соответствующий

C¹⁷. Все это говорит о получении продукта в результате аминометилирования исходных соединений.

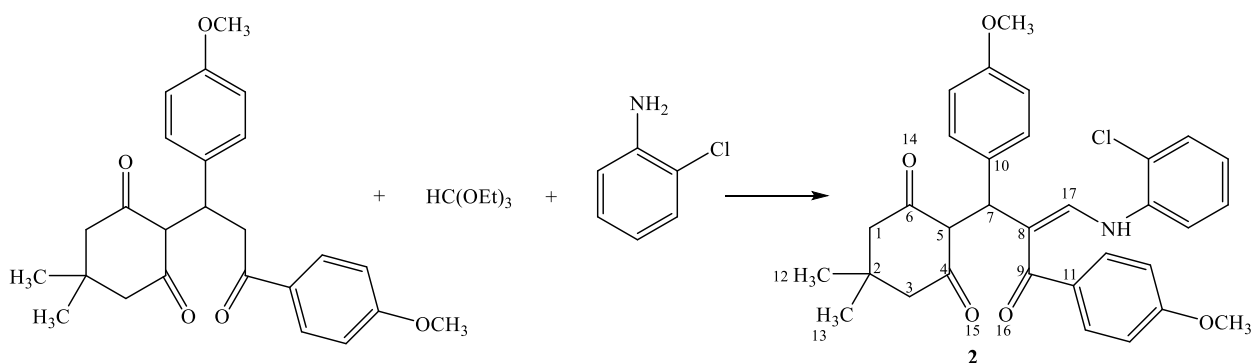
Таблица 3 - Спектральные характеристики соединений 1a-с

Соединение	ЯМР ¹ H спектр δ, м.д	ЯМР ¹³ C спектр δ, м.д.
1a	1.14 (д., 12H, 4CH ₃), 2.25 (с., 2H, H ¹), 2.40-2.56 (м., 2H, H ³), 3.88-3.98 (м., 4H, H ^{19,20}), 4.36 (ддд., 1H, H ⁷), 4.44 (д., 1H, H ⁵), 4.48 (с., 1H, H ⁸), 4.59 (д., 2H, H ¹⁷), 6.73-7.90 (м., 10H, ArH)	28.39, 28.65 (CH ₃), 37.99 (C ⁷), 42.39 (C ^{19,20}), 44.41 (C ^{1,3}) 50.71 (C ⁸), 63.81 (C ¹⁷), 127.19-129,18 (Ar), 169.73, 197.11, 198.41 (C=O)
1b	1.26 (д., 12H, 4CH ₃), 2.05 (с., 2H, H ¹), 2.33-2.40 (м., 2H, H ³), 2.50-2.70 (м., 4H, H ^{19,20}), 3.70 (с., 3H, OCH ₃), 3.90 (дт., 1H, H ⁸), 4.35 (ддд., 1H, H ⁷), 4.41 (т., 1H, H ⁵), 4.57 (д., 2H, H ¹⁷), 6.64-7.91 (м., 9H, ArH)	20.95 (C ^{21,22}), 28.69 (CH ₃), 36.97-37.28 (C ^{1,2,3,5}), 44.58 (C ⁸), 55.04 (C ⁷), 63.72 (C ¹⁷), 113.32 (OCH ₃), 128.44-136,52 (Ar), 158.52, 171.26, 196.32, 196.57 (C=O)
1c	1.12 (д., 12H, 4CH ₃), 2.24 (с., 2H, H ¹), 2.41 (д., 2H, H ³), 2.68-2.72 (м., 4H, H ^{19,20}), 3.70 (кв., 1H, H ⁵), 3.84 (д., 6H, OCH ₃), 4.18-4.29 (м., 1H, H ⁸), 4.38-4.40 (м., 1H, H ⁷), 4.42 (дд., 2H, H ¹⁷), 6.76-7.86 (м., 8H, ArH)	28.19 (C ^{21,22}), 28.54 (CH ₃), 32.09 (C ⁷), 35.47 (C ²), 42.27 (C ⁸), 47.67 (C ^{1,3}), 50.74 (OCH ₃), 55.88 (C ^{19,20}), 55.91 (C ¹⁷), 64.16 (C ⁵), 128.25-149,12 (Ar), 169.80, 196.47, 198.60 (C=O)

Возможный механизм реакции трикетона, параформа и диэтиламина может быть представлен через последовательно протекающие реакции: конденсация трикетона и параформа с последующей дегидратацией и образованием α,β-непредельного соединения, нуклеофильное присоединение диэтиламина.



Для получения α,β -непредельного фрагмента был осуществлен трехкомпонентный синтез с использованием трикетона, ортоэфира и *o*-хлоранилина без использования растворителей и катализаторов. В результате был выделен продукт красного цвета - 2-(3-((2-хлорфенил)амино)2-(4-метоксибензоил)-1-(4-метоксифенил)алил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион **2**.



Идентификация соединения **2** осуществлялась посредством записи элементного анализа и ЯМР-спектроскопии, результаты которых представлены в таблице 4.

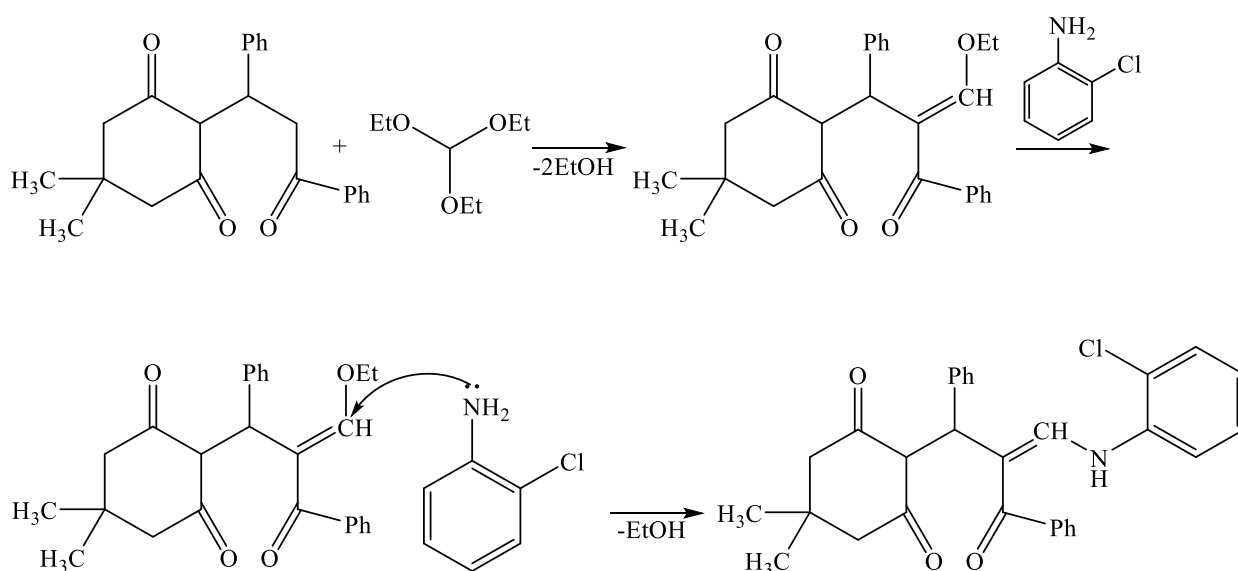
Таблица 4- Характеристика соединений **2**

Тпл, °С	η , %	Вычислено/ Найдено, %	ЯМР ^1H спектр δ , м.д	ЯМР ^{13}C спектр δ , м.д.
140-142	64	C 74.46 / 73.94 H 6.05 / 6.61 N 2.80 / 2.23	0.99 (с., 6H, 2CH ₃), 2.21 (с., 4H, H ^{1,3}), 3.44-3.57 (м., 1H, H ¹⁷), 3.81 (дд.,	28.89 (C ⁷), 30.52, 31.11 (CH ₃), 33.42, 55.16-55.56 (C ^{1,2,3,5}), 40.21 (C ⁷), 70.53

			6H, OCH ₃), 4.19 (дд., 1H, H ⁷), 6.81-7.30 (м., 12H, ArH), 8.03 (д., 1H, NH)	(OCH ₃), 113.35-113.91 (Ar-Cl), 116.99 (C ⁸), 128.75-134.00 (Ar), 134.00 (C ¹⁷), 157.62, 164.20, 200.81 (C=O)
--	--	--	--	---

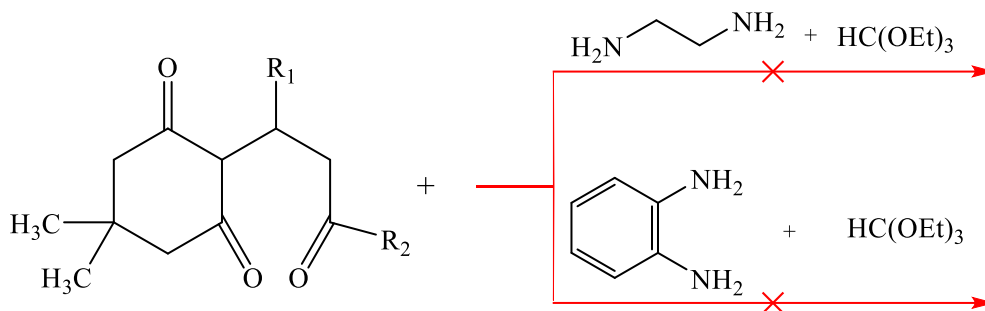
Спектр ¹H ЯМР показал появление пиков, характерных для группы NH и протона H⁷, а также отсутствие пика характерного для протона H⁸. В спектре ¹³C ЯМР сохраняются все пики, характерные для карбонильного углерода, но появляются пики, характерные для винильных углеродов C⁸ и C¹⁷. Все это говорит о получении продукта в результате аминотилирования исходных соединений.

Возможный механизм формирования конечных продуктов реакции между трикетоном, ортоэфиром и *o*-хлоранилином представлен через последовательно протекающие реакции: взаимодействие ортоэфира и трикетона с образованием этоксиметилиденпроизводного, после чего происходит нуклеофильное присоединение *o*-хлоранилина к образовавшемуся промежуточному продукту, и, наконец, происходит отщепление молекулы этанола с образованием конечного продукта 2.



Была совершена попытка синтеза с использованием трикетона, ортоэфира, этилендиамина или *o*-фенилендиамина. Были подобраны различные условия. Реакция проводилась в изопропиловом спирте,

соотношение трикетон : бинуклеофил : ортоэфир = 1 : 1 : 9. Провели реакции без использования катализатора, однако выделить продукт так и не удалось.



Полученные вещества предполагают наличие вероятной биологической активности. Был проведен виртуальный скрининг с помощью программы PASS online. Была установлена вероятность ожидаемого типа активности (Pa) с вероятностью обратного действия (Pi). Прогноз её проявления приведен в таблице 5.

Таблица 5 - Результаты виртуального скрининга биологической активности

В-во	Вероятность		Активность
	Pa	Pi	
<u>1a</u>	0.986	0.001	<i>Спазмолитическое средство для мочеиспускания</i>
	0.801	0.016	Ингибитор глюконат-2-дегидрогеназы (акцептора)*
	0.703	0.008	Спазмолитическая
	0.727	0.045	Слизисто - мембранозный протектор
<u>1b</u>	0.981	0.001	<i>Спазмолитическое средство для мочеиспускания</i>
	0.838	0.009	Ингибитор глюконат-2-дегидрогеназы (акцептора)
	0.718	0.007	Спазмолитическая
	0.670	0.006	Ацетилхолиновый нервно - мышечный блокирующий агент
<u>1c</u>	0.980	0.001	<i>Спазмолитическое средство для мочеиспускания</i>
	0.817	0.013	Ингибитор глюконат-2-дегидрогеназы (акцептора)
	0.755	0.005	Спазмолитическое
	0.672	0.022	Антидискинетическое
<u>2</u>	0.722	0.002	<i>Ингибитор дигидрооротазы**</i>
	0.714	0.049	Ингибитор глюконат-2-дегидрогеназы (акцептора)

*Ингибирование глюконат-2-дегидрогеназы может приводить к нарушению нормального функционирования клеток и тканей, что может использоваться в медицинских

целях для лечения некоторых заболеваний, например, диабета или онкологических заболеваний.

**Ингибиторы дигидрооротазы могут использоваться как противовирусные, противоопухолевые и противоревматические средства.

Полученные соединения также могут обладать побочными и токсическими эффектами. Данный прогноз основан на клинических проявлениях, наблюдаемых у некоторого количества пациентов. Прогноз приведен в таблице 6.

Таблица 6 - Результаты виртуального скрининга токсического эффекта

В-во	Вероятность		Эффект
	P_a	P_i	
<u>1a</u>	0.969	0.004	<i>Гипотензия</i>
	0.672	0.021	Зависимость
	0.710	0.074	Дрожь
	0.611	0.030	Гипотермический
<u>1b</u>	0.967	0.004	<i>Гипотензия</i>
	0.639	0.025	Гипотермический
	0.609	0.030	Зависимость
	0.598	0.052	Гипотония
<u>1c</u>	0.976	0.004	<i>Гипотензия</i>
	0.677	0.018	Гипотермический
	0.617	0.046	Гипотония
	0.545	0.043	Зависимость
<u>2</u>	0.473	0.098	<i>Диарея</i>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. Обзор и анализ литературных данных показал, что взаимодействие кетонов с нуклеофильными реагентами и ортоэфиром в условиях трехкомпонентного синтеза позволяет получить с высокими выходами различные N,N-содержащие гетероциклические соединения.
2. Были синтезированы ранее неизвестные соединения посредством трехкомпонентной конденсации: 2-[2-(диэтиламинометил)-3-оксо-1,3-дифенилпропил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион, 2-[2-(диэтиламинометил)-1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион, 2-[2-(диэтиламинометил)-1-(3,4-диметоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион, 2-(3-((2-хлорфенил)амино)2-(4-метоксибензоил)-1-(4-метоксифенил)алил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион.
3. Состав и строение полученных соединений установлены данными элементного анализа, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.
4. Выявлен спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений с использованием программы «PASS» (спазмолитическое средство для мочеиспускания, слизисто-мембранозный протектор и как ингибиторы глюконат-2-дегидрогеназы и дигидрооротазы). Также выявлен возможный побочный эффект, такой как гипотензия и диарея.