

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

Кафедра органической и биорганической химии

**ДИЕНОНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНА В
ПРЕВРАЩЕНИЯХ С УЧАСТИЕМ РАЗЛИЧНЫХ РЕАКЦИОННЫХ
ЦЕНТРОВ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Ланиной Софьи Игоревны

Научный руководитель
профессор, д.х.н., профессор

подпись, дата

А.П. Кривенько

Зав. кафедрой
профессор, д.х.н., профессор

подпись, дата

А. Ю. Егорова

Саратов 2024

Введение

Актуальность работы. Диеновые производные циклогексанона, обладающие различными видами биологической активности, являются полидентантными соединениями, содержащими нуклеофильные и электрофильные центры, что позволяет конструировать на их основе различные гетероорганические системы, проводя избирательные реакции по C=O, C=C группам, терминальным заместителям. Их доступность последних и использование различных синтетических модификаций представляется перспективными в построении новых веществ на их основе и исследовании практически полезных свойств.

Цель работы: направленный синтез гетероорганических соединений на основе реакций кросс-сопряженных диеновых производных циклогексана с нуклеофильными и электрофильными реагентами.

Задачи исследования:

- Синтез 4-нитрофенилгидразонов на основе 2,6-ди-(4-гидрокси-3-метокси-бензилиден)циклогексанона, 2,6-дипиридин-3-илметилиденциклогексанона.
- Синтез 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов посредством конденсации Михаэля диарилметилиденциклогексанонов с малонодинитрилом
- Бромирование циквалона под действием молекулярного брома
- Бромирование 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов N-бромсукцинимидом
- Установление состава и строения новых соединений с помощью элементного анализа и ИК-спектроскопии
- Выявление антимикробной активности полученных соединений

Основное содержание работы

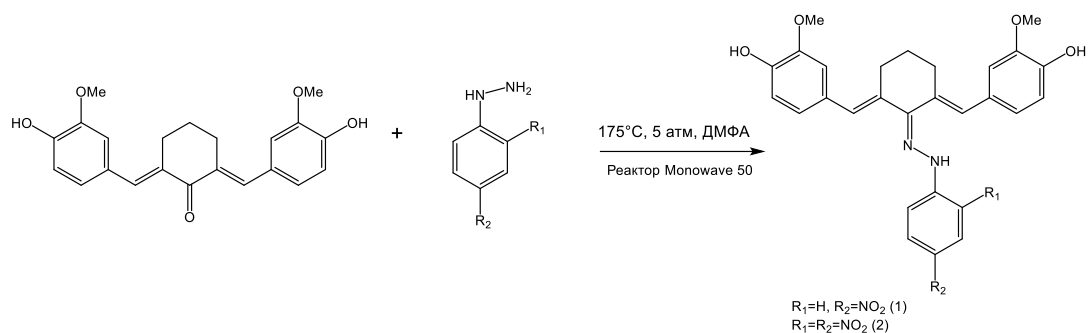
В качестве объектов исследования были выбраны диеноновые производные циклогексанона с различными терминальными заместителями (4-OMe; 4-OH, 3-OMe; 3-Py; 3-NO₂), обладающие широким спектром биологической активности. Направленный синтез гетероорганических соединений на их основе открывает возможности для последующих реакций и зачастую повышает биологическую активность.

Реакции замещения карбонильной группы. Синтез гидразонов

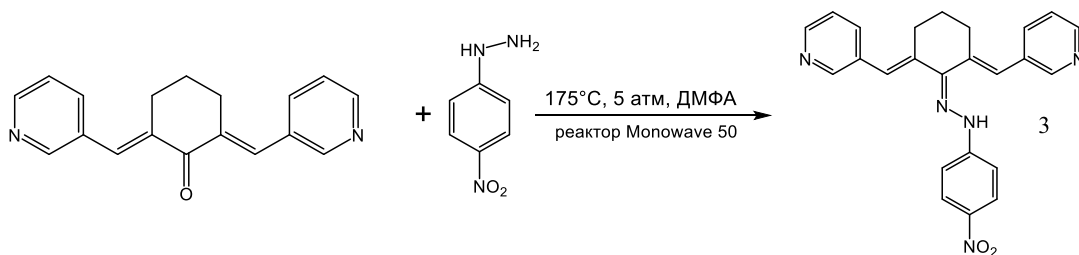
Реакция диилиденциклоалканонов с фенилгидразином протекает как присоединение по сопряженной C=C-C=O связи с образованием продуктов азогетероциклизации. Использование слабого нуклеофильного реагента 2,4-динитрофенилгидразина приводит к избирательному замещению карбонильной группы с образованием гидразонов, содержащих фармакофорный гидразонный фрагмент.

Нами в качестве субстратов были использованы циквалон¹ и 2,6-дипиридин-3-илметилиденциклогексанон. Проведение реакции циквалона с 4-нитрофенилгидразином и 2,4-динитрофенилгидразином как по известной методике (кипячение в изопропиловом спирте в кислой среде), так и при ее модификации (ультразвуковая активация в изопропиловом спирте) не дало результатов. Однако при использовании условий, предотвращающих процесс окисления (нагревание в реакторе с герметичным сосудом, ДМФА, 175 °С, 5 бар), были получены 2,6-ди-(3-метокси-4-гидроксиденилиден)-циклогексанон-4-нитрофенилгидразон (1) и 2,6-ди-(3-метокси-4-гидроксиденилиден)-циклогексанон-2,4-динитрофенилгидразон (2) с выходами 36% и 75% соответственно.

¹ Работа проведена совместно с магистром Роговым Д.А.



Нами впервые проведена реакция 2,6-дипиридин-3-илметиленциклогексанона с 4-нитрофенилгидразином (нагреванием в реакторе с герметичным сосудом, ДМФА, 175 °С, 5 бар) с образованием 2,6-дипиридин-3-илметиленциклогексанон-4-нитрофенилгидразона (5) с выходом 59%.



В ИК-спектрах полученных соединений присутствуют полосы валентных колебаний связей C=N (1264 см^{-1}), NH ($3412\text{--}3418\text{ см}^{-1}$), групп NO₂ (s, $1348\text{--}1398\text{ см}^{-1}$), NO₂ (as, $1512\text{--}1525\text{ см}^{-1}$).

В спектрах ЯМР ¹H присутствуют характеристичные сигналы протонов группы NH (с., 9.22 м.д.), нитрофенилгидразонного фрагмента (м., 7.98-8.41 м.д.) для соединений 1, 3 и сигналы группы NH (с., 9.15 м.д.), динитрофенилгидразонного фрагмента (м., 7.94-8.65 м.д.) для соединения 2.

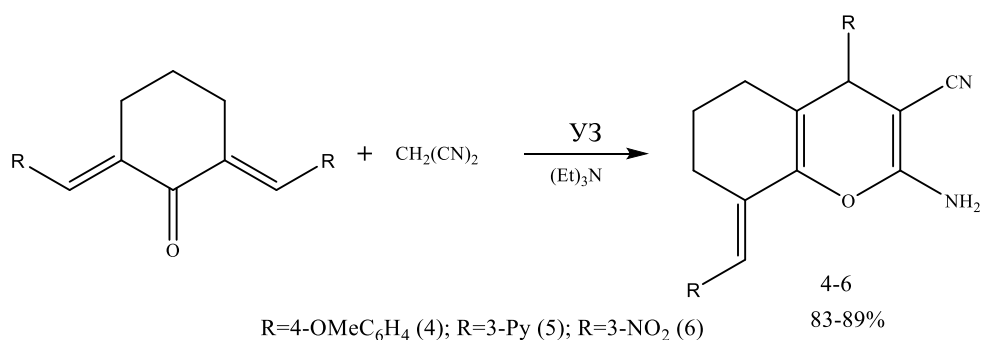
На основании спектральных данных можно сделать вывод, что реакция диалиденциклогексанонов со слабыми нуклеофильными реагентами (4-нитрофенилгидразин и 2,4-динитрофенилгидразин) протекает как избирательное замещение карбонильной группы без образования продуктов азогетероциклизации.

Реакции по сопряженной C=C-C=O связи. Синтез азот- и кислородосодержащих гетероциклов на основе бис(арилметилен)циклогексадиенонов

В литературе широко представлен синтез N- и O-гетероциклических

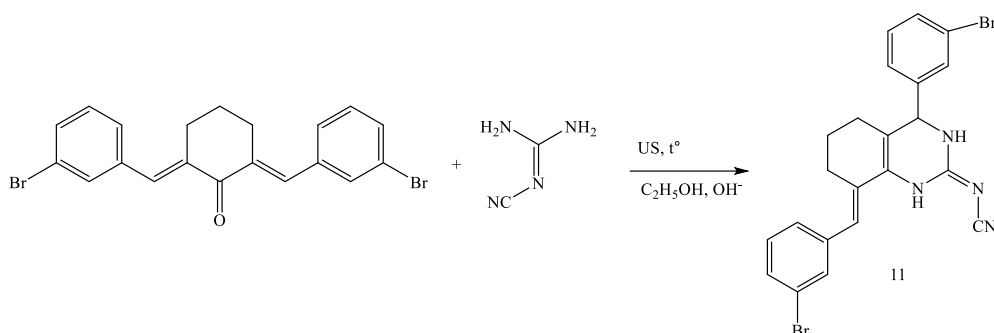
систем на основе 2,6-диарил(гетарил)метиленциклогексанонов с С- и N-нуклеофильными реагентами.

Нами получены 2-амино-8-(4-метоксибензилиден)-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (4), 2-амино-8-(дипиридин-3-илметиленден)-4-(дипиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (5), 2-амино-8-(3-нитробензилиден)-4-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (6) по модифицированной методике (ультразвуковая активация) с выходами 89%, 84% и 83% соответственно. Константы полученных соединений совпали с литературными данными.



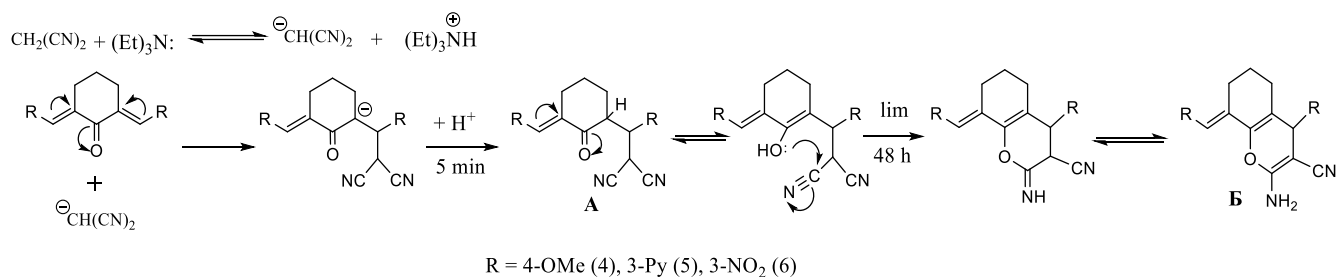
Использование ультразвуковой активации позволило уменьшить время реакции (с 3 ч до 30-40 мин) с сохранением выходов продуктов.

Нами впервые получен 2-цианоимино-4-(3-бромфенил)-8-(3-бромфенил)метиленден-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолин (11) путем взаимодействия 2,6-бис-3-бромбензилиденциклогексанона с дициандиамидом в условиях ультразвуковой активации и основного катализа с выходом 73%.



В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний групп NH (3450 см⁻¹), CN (2220 см⁻¹), связей C=N (1590 см⁻¹), C_{ar}-Br (1030 см⁻¹).

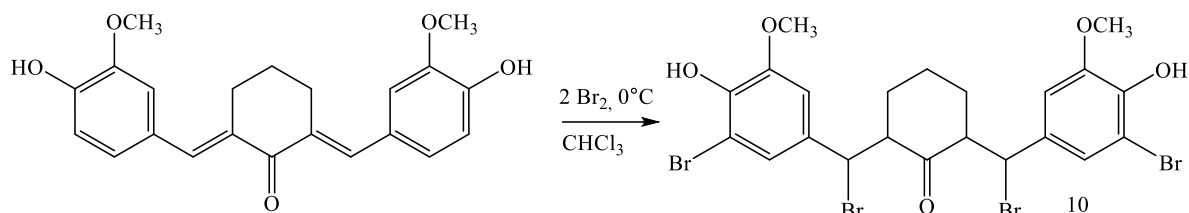
Образование 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов протекает по следующей схеме:



Бромирование циквалона

Известны реакции бромирования бис(арилметилен)циклогексадиенонов молекулярным бромом с образованием ди- и тетрабромпродуктов (0°C, CHCl₃).

Мы впервые провели бромирование циквалона бромом в тех же условиях. При этом получен ранее неизвестный 2,6-ди(3-бром-4-гидрокси-5-метоксифенилбромметил)циклогексанон (10) с выходом 36%.



С целью определения наиболее предпочтительных центров бромирования, расчетным методом [B3LYP-D3/6-31G(p,d)] были определены реакционные индексы Фукуи (рис.1)

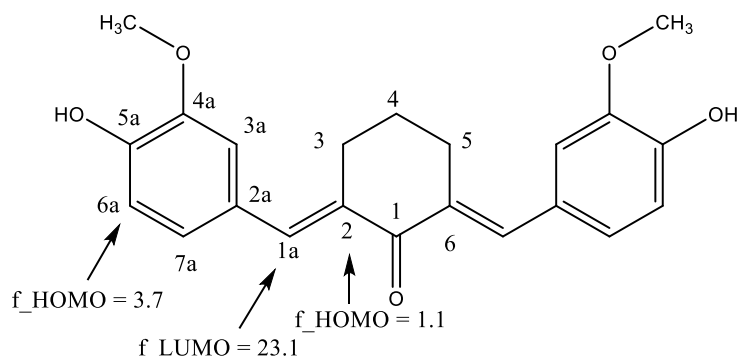
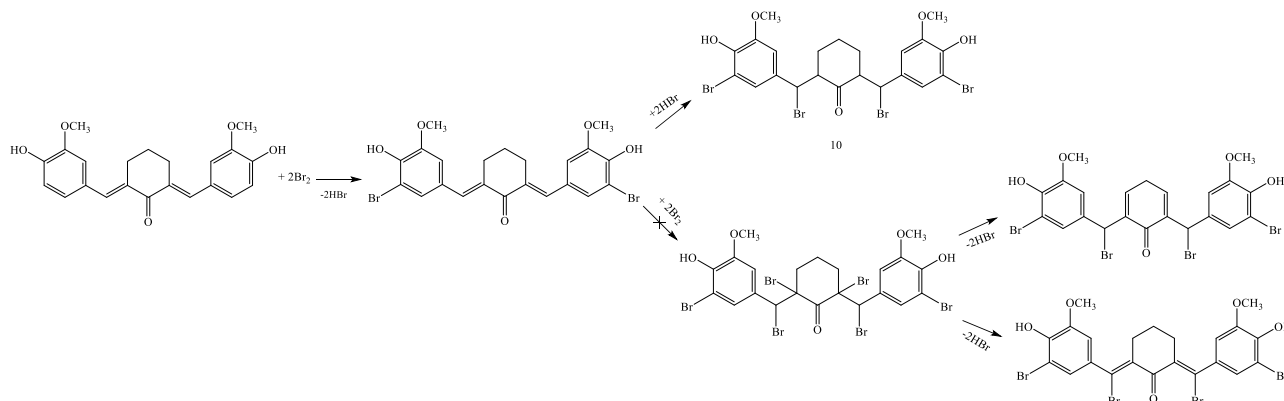


Рис. 1. Значения реакционных индексов Фукуи, конденсированных на атомах циквалона

По результатам расчетных данных установлено, что электрофильная атака молекулярным бромом протекает по доступному нуклеофильному атому бензольного цикла C_{6a} (f_{HOMO} = 3.7). Образующийся в ходе электрофильного замещения HBr присоединяется по этиленовой связи C_{1a}=C₂ с локализацией Br на более электрофильном атоме углерода C_{1a} (f_{LUMO} = 23.1) при первоначальной атаке H⁺ по более нуклеофильному атому углерода C₂ (f_{HOMO}

= 1.1).

Таким образом, схема образования продукта представляет собой первоначальную атаку по ароматическому заместителю с последующим присоединением выделившегося HBr по этиленовым связям.



В ИК-спектре соединения 10 присутствуют полосы валентных колебаний связей $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-Br}$ ($560\text{-}575\text{ см}^{-1}$) и $\text{C}_{\text{ar}}\text{-Br}$ (1025 см^{-1}) с сохранением сигнала карбонильной группы $\text{C}=\text{O}$ (1712 см^{-1}).

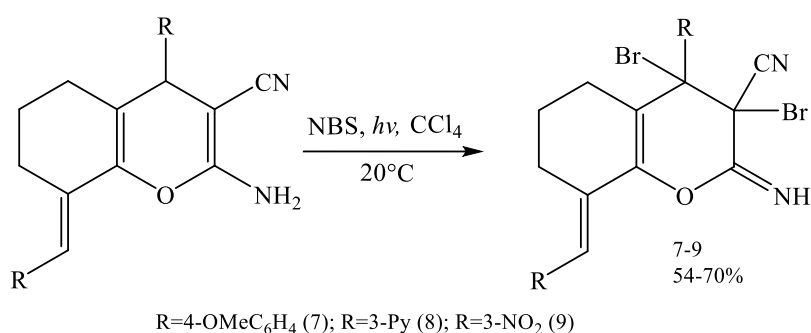
Подтверждением присоединения HBr по этиленовым связям является наличие в двумерном спектре $\text{HSQC } ^1\text{H}/^{13}\text{C}$ корреляционных пиков метильных протонов и атомов углерода (6.11 м.д./56.57 м.д. и 3.12 м.д./32.96 м.д.), в двумерном спектре HMBC корреляции метиленовых протонов с ароматическим (6.11 м.д./176.80 м.д.) и карбонильным (6.11 м.д./191.55 м.д.) атомами углерода, при отсутствии в ЯМР ^1H спектре пиков протонов эндоциклической двойной связи.

Бромирование 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов

Описано бромирование 2-аминобензохромен-3-карбонитрилов N -бромсукцинимидом в среде дихлорметана с образованием смеси моно- и дибромзамещенных продуктов. Нами проведено бромирование 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов, имеющих фармакофорный хроменовый фрагмент, для потенциального повышения биологической активности.

Нами впервые проведено бромирование 2-амино-4-(4-метоксифенил)-8-((4-метоксифенил)метилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (4), 2-амино-8-(дипиридин-3-илметилен)-4-(дипиридин-3-ил)-5,6,7,8-

тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (5), 2-амино-8-(3-нитробензилиден)-4-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (6) N-бромсукцинимидом в среде тетрахлорметана с образованием ранее неописанных 2-имино-3,4-дибром-4-(4-метоксифенил)-8-((4-метоксибензилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (7), 2-имино-3,4-дибром-4-(дипиридин-3-ил)-8-((дипиридин-3-илметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (8), 2-имино-3,4-дибром-4-(3-нитрофенил)-8-((3-нитробензилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (9) с выходами 70%, 54% и 68% соответственно.

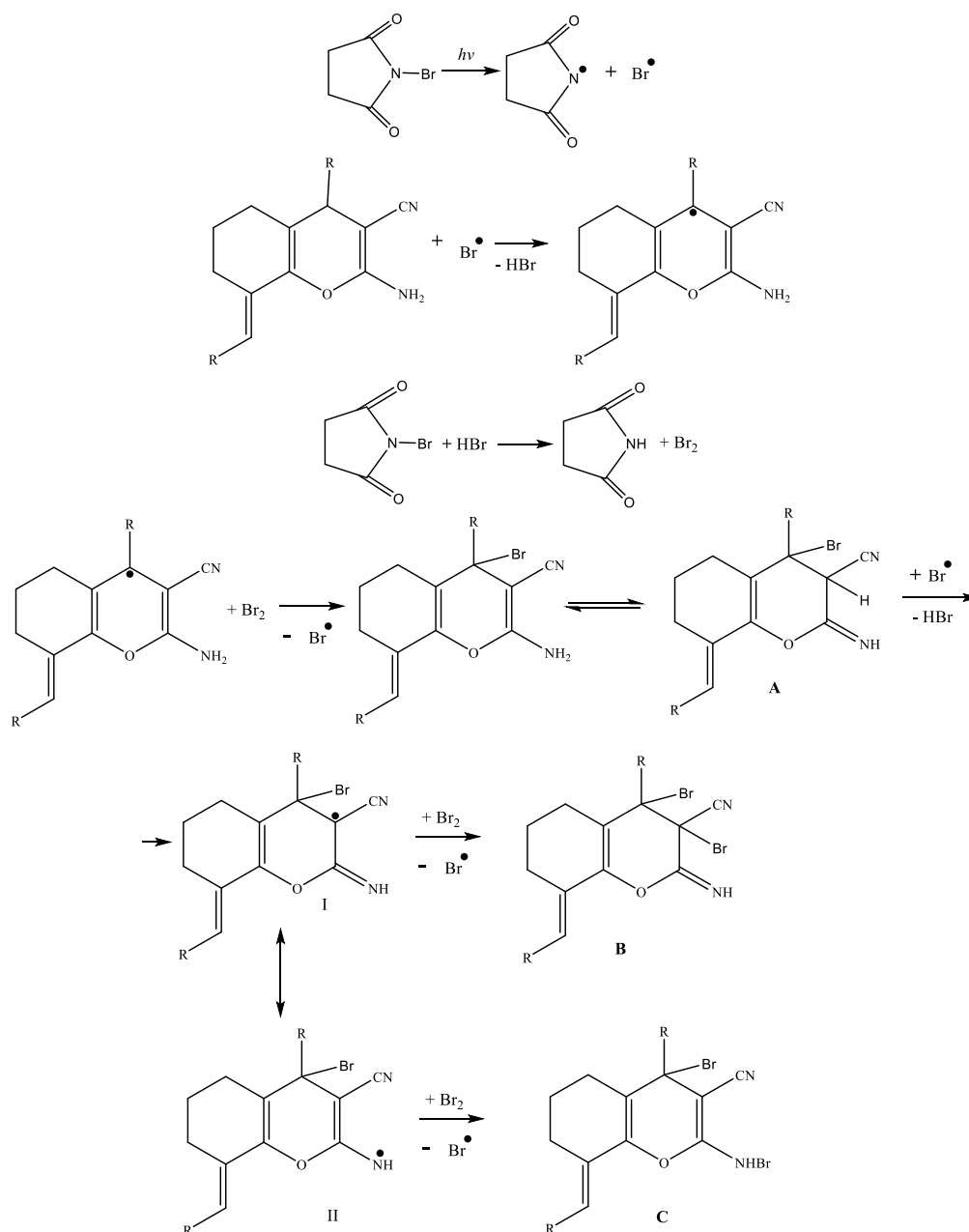


В ИК-спектрах наблюдаются полосы валентных колебаний NH-группы (3440-3470 см⁻¹), связей C=N (1679-1690 см⁻¹) и C-Br (766 см⁻¹), пропадает полоса поглощения первичной NH₂ группы (3346-3365 см⁻¹).

В ЯМР ¹H спектре появляется слабоинтенсивный сигнал протона NH (с. 9.90 м.д.). В спектре ЯМР HSQC отсутствует характеристичная корреляция H⁴/C⁴, что подтверждает замещение по бензильному атому углерода пиранового кольца.

Бромирование протекает по радикальному механизму. N-Бромсукцинимид под действием света подвергается гомолитическому разрыву с образованием бром- и сукцинимид-радикалов. Реакция первоначально протекает по более окисленному атому C4 с образованием устойчивого бензильного радикала, далее следует аминно-иминная таутомерия, радикальное замещение атома H3, приводящее к продукту В. Строение соединения В подтверждается результатами элементного анализа, наличием в ИК-спектре полосы поглощения NH-группы (3440-3470 см⁻¹) и отсутствием полосы поглощения связи N-Br (870-900 см⁻¹), характерной для альтернативного пути образования продукта С, обсуждаемого в

литературе и возможного за счет резонансных структур I, II.



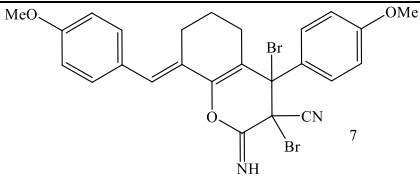
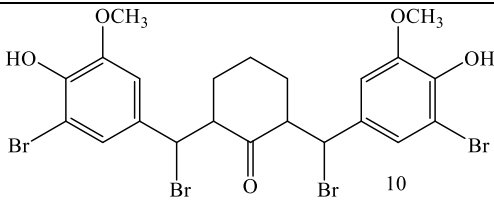
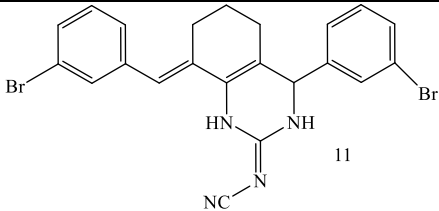
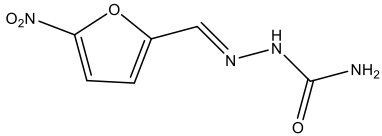
Антимикробная активность полученных соединений

Проведено изучение противомикробной активности синтезированных бромсодержащих соединений (7, 10, 11) на базе ИБФРМ РАН на стандартном штамме *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (= B-8172). В качестве препарата сравнения был выбран известный антимикробный нитрофурановый препарат – фурацилин.

Влияние на рост бактерий определяли с помощью метода измерения оптической плотности. В иммунологический планшет вносили жидкую среду

LB, содержащую инокулят микроорганизмов (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (= В-8172)), и добавляли исследуемые соединения. После инкубации проводили измерения оптической плотности роста бактерии с помощью планшетного фотометра, затем определяли EC₅₀ (мкг/мл) (таблица 1).

Таблица 1. Антимикробная активность соединений 7, 10, 11

Соединение	EC ₅₀ , мкг/мл (<i>Staphylococcus aureus</i>)
 <p>7</p>	180
 <p>10</p>	0.78
 <p>11</p>	12.5
 <p>Контроль: Фурацилин</p>	6.25

По результатам измерений, все препараты вызвали замедление бактериального роста. Соединение 11 (EC₅₀ = 12.5 мкг/мл) приближено по активности к препарату сравнения (фурацилин), соединение 10 (EC₅₀ = 0.78 мкг/мл) проявляет высокую активность, превышая значение для препарата сравнения.

Выводы

1. Синтезированы по модифицированной методике посредством конденсации диеновых производных циклогексана с N-моно- и полинуклеофильными реагентами (4-нитрофенилгидразин, 2,4-нитрофенилгидразин, дициандиаמיד), C-нуклеофильными реагентами (малононитрил) в герметичном сосуде и УЗ-активации соответствующие фенилгидразоны, хиназолин-2-илиденцианамид, 2-аминохромен-3-карбонитрилы. Впервые осуществлено бромирование под действием молекулярного брома и NBS циквалона и 2-аминохромен-3-карбонитрилов, выявлено направление реакции и получены 2,6-ди(3-бром-4-гидрокси-5-метоксифенилбромметил)циклогексанон и 2-иминохромен-3,4-дибром-3-карбонитрилы.
2. Установлено, что в зависимости от строения субстрата и нуклеофильной силы реагента реакция протекает как нуклеофильное замещение по карбонильной группе диенона (образование гидразонов), по сопряженной системе связей C=C-C=O (образование хиназолин-2-илиденцианамида, 2-аминохромен-3-карбонитрилов).
3. Особенностью бромирования циквалона под действием молекулярного брома является образование 2,6-ди(3-бром-4-гидрокси-5-метоксифенилбромметил)циклогексанон как результат электрофильного замещения по терминальным заместителям с последующим электрофильным присоединением выделяющегося HBr.
4. Впервые проведено бромирование 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов N-бромсукцинимидом, протекающее избирательно по гетерофрагменту с образованием 3,4-дибром-2-иминогексагидрохромен-3-карбонитрилов.
5. Состав и строение полученных соединений установлены с помощью элементного анализа, ИК- и одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , HMBC, HSQC).

6. При изучении антимикробной активности против *Staphylococcus aureus* выявлены соединения, сравнимые по активности или превышающие таковую для препарата сравнения (фурацилин).

Апробация работы

1. Рогов, Д. А., Ланина, С. И., Кривенько, А. П. Циквалон в синтезе азот- и кислородсодержащих гетероциклов // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: Сборник тезисов VI Всероссийской молодежной конференции, Уфа, 17–18 ноября 2022 года. – Уфа: ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "УФИМСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ НАУКИ И ТЕХНОЛОГИЙ", 2022. – С. 70-71.