

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ
Кафедра органической и экологической химии

РЕКОМЕНДОВАНО К ЗАЩИТЕ В ГЭК
Заведующий кафедрой

к.т.н., доцент

Г. Н. Шигабаева


15 июня 2022 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
магистерская диссертация

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
5*H*-5,11-ЭПОКСИБЕНЗО[7,8]ОКСОЦИНО[4,3-*B*]ПИРИДИНА
04.04.01 Химия

Магистерская программа «Химия нефти и экологическая безопасность»

Выполнил работу

студент 2 курса

очной

формы обучения

Научный руководитель

Профессор кафедры органической
химии, д.х.н., доцент

Рецензент

Доцент кафедры органической химии
ОмГУ им.Ф.М. Достоевского, к.х.н



Подпись

Мартыненко Надежда
Васильевна



Подпись

Кулаков Иван
Вячеславович



Подпись

Сагитуллина Галина
Павловна

Тюмень
2022 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И МЕТОДЫ СИНТЕЗА ИНТЕГРАСТАТИНОВ А И В

1.2. СИНТЕЗ, МОДИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНО- И ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

1.2.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МОНОКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С N-НУКЛЕОФИЛАМИ

1.2.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С N,N- И N,O-БИНУКЛЕОФИЛАМИ

1.2.3. ПРИМЕНЕНИЕ ДИКАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ В СИНТЕЗЕ ПИРИДИНОВ ПО ГАНЧУ

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСОЦИНО[4,3-В]ПИРИДИНА

2.1. ЦИКЛИЗАЦИЯ 5Н-5,11-ЭПОКСИБЕНЗО[7,8]ОКСОЦИНО[4,3-В]ПИРИДИНА С САЛИЦИЛОВЫМ АЛЬДЕГИДОМ

2.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОКСОЦИНО[4,3-В]ПИРИДИНА С N-НУКЛЕОФИЛАМИ

2.3. ВОССТАНОВЛЕНИЕ АЦЕТИЛЬНОЙ ГРУППЫ ОКСОЦИНО[4,3-В]ПИРИДИНА

2.4. СИНТЕЗ 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСОЦИНО[4,3-В]ПИРИДИНА И ИХ МОДИФИКАЦИЯ

2.5. ПРИМЕНЕНИЕ 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО В СИНТЕЗЕ ПИРИДИНА ПО ГАНЧУ

2.6. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

2.6.1. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ШТАММА *Mycobacterium bovis* 14

2.6.2. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

2.6.3. ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ШТАММА SARS-COV-2

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

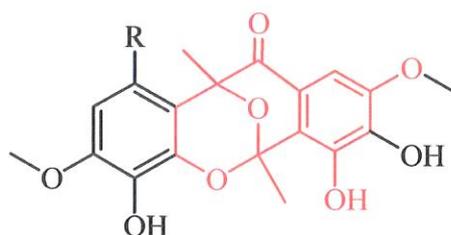
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является этиологическим агентом сложного заболевания, которое включает прогрессирующее разрушение иммунной системы и дегенерацию центральной и периферической нервной системы. Известно, что некоторые противовирусные соединения, которые действуют как ингибиторы репликации ВИЧ, являются эффективными агентами при лечении СПИДа.

Начиная с 2000 – х годов к синтезу ингибиторов интегразы ВИЧ сильно возрос интерес.

В 2002 году была опубликована статья (Singh B.S., 2002), авторы которой описывают способы получения интегразы ВИЧ – 1. Путем выделения из экстрактов безымянного грибка (ATCC74478) и из грибков вида *Ascochyta* удалось получить два рацемических соединения интегратин. А и В 1.1 (рисунок 1.1).



R=CH₂OH Интегратин А
R=CHO Интегратин В

1.1

Рис.1.1. Структурная формула интегратина А и В

В связи с важностью указанной проблемы поиск новых методов синтеза потенциально биологически активных веществ, в том числе и на основе синтетических структурных аналогов природных соединений, является актуальной задачей.

Значение тетрациклического интегратинового каркаса также было подчеркнуто в статьях (Talontsi, 2013) (El Amrani M, 2014), авторы которых подтвердили у соединений эпикокколидин А и эпикокконигрон А (рисунок 1.2) антибактериальные и противовоспалительные свойства.

Строение соединения **1.4** было подтверждено помимо ЯМР ^1H , ^{13}C -спектрального исследования, в том числе двумерными НМВС, НМҚС-спектрами, и методом рентгеноструктурного анализа (рисунок. 1.3).

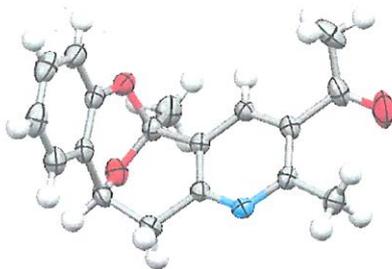


Рис. 1.3. Пространственное строение оксоцино[4,3-*b*]пиридина **1.4** по данным рентгеноструктурного анализа

Таким образом, обнаруженный и предлагаемый метод синтеза структурного аналога интегратинового тетрациклического ядра, не только является одностадийным и простым в методическом исполнении, но и, кроме того, позволяет ввести вместо бензилированного ядра самого интегратина, конденсированное пиридиновое кольцо, что, согласно многочисленным литературным данным по лекарственным препаратам на основе пиридина, может существенно усилить его биологическую активность.

Работа изъята автором.