

Оглавление

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., *Г.Н. Шигабаева*
 _____ Шигабаева Г.Н.
10.07.2021 2021 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
 магистерская диссертация

**Синтез новых представителей азотсодержащих производных
 эпоксибензо[7,8]оксоцина**

04.04.01 Химия

Магистерская программа «Химия нефти и экологическая безопасность»

Выполнил работу
 студент 2 курса
 очной формы обучения

Семён Юрьевич

 Чикунов Семён
 Юрьевич

Научный руководитель
 д.х.н., доцент

Иван Вячеславович

 Кулаков Иван
 Вячеславович

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

Галина Павловна

 Сагитуллина Галина
 Павловна

Тюмень
 2021

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	
Введение.....	
1. Литературный обзор	
1.1 Интегратины А и В, их аналоги.....	
1.2 Методы синтеза эпоксибензооксоцинового ядра.....	
1.3 Циннолин: строение, синтез и биологические свойства его производных	
1.3.1 Синтез циннолинового ядра	
1.3.2 Синтез ацетилметилпроизводных циннолина	
1.4 Хиноксалин: строение, синтез и биологические свойства его производных	
1.4.1 Синтез хиноксалинового ядра	
1.4.2 Синтез ацетилметилпроизводных хиноксалина	
1.5 Пиримидин: строение, синтез и биологические свойства его производных	
1.5.1 Синтез пиримидинового ядра	
1.5.2 Синтез ацетилметилпроизводных пиримидина	
2. Синтез новых представителей азотсодержащих производных эпоксибензо[7,8]оксоцина	
2.1 Конденсация метилацетилциннолинов с салициловым альдегидом	
2.2 Конденсация ацетилметилхиноксалинов с салициловым альдегидом	
2.3 Конденсация ацетилметилпиримидинов с салициловым альдегидом	
2.4 Применение методов молекулярного докинга для теоретической оценки возможной биологической активности.....	
3. Результаты и выводы	
4. Экспериментальная часть	
5. Список литературы	5
Приложение	

Введение

В 2002 г. была опубликована работа, в которой авторы описывают выделенные из грибка и из грибков вида *Ascochyta* природные соединения, представляющие собой органические гетеротетрациклические структуры с эпоксидибензооксоциновым фрагментом: интегрататин А и интегрататин В. Было установлено, что интегрататины являются мощными ингибиторами интегразы ВИЧ-1 в микромолярных концентрациях. В 2021 году нами была опубликована работа описывающая синтез азотсодержащих производных эпоксибензооксоцина, на основе пиридина.

В данной работе представлен синтез азотсодержащих производных эпоксибензооксоцина на основе циннолина, хоноксалина и пиримидана. Доказана применимость описанной ранее методики синтеза к новым исходным диазагетероциклическим производным. Полученные соединения охарактеризованы методами масс-спектрометрии, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, а так-же рентгеноструктурным анализом.

Главы изъяты автором

Список литературы

1. Singh, S.B., Fink. D.L., Quamina, D.S., Pelaez, F., Teran, A., Felock, P., Hazuda, D. J. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, p. 2351.
2. Шахгильдян В. И. Ингибиторы интегразы ВИЧ – основа эффективной и безопасной антиретровирусной терапии // *Медицинский совет.* 2017. №. 4.
3. Ингибиторы интегразы ВИЧ-1 как новый компонент противовирусной терапии / Т.А. Приказчикова [и др.] // *Успехи химии.* 2008. Т. 77. №. 5. p. 445-459.
4. Pommier Y., Johnson A.A., Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2005, vol. 4, no. 3, p.236.
5. Wang B. HIV-1 integrase: mechanism and inhibitor design. John Wiley & Sons, 2011, vol. 9.
6. Mustapha El Amrani. Biodiversity analysis of Endophytic fungi and chemical investigation of their secondary metabolites. Дис. д-ра мат. и естеств. наук. Дюссельдорф, 2016. 188с.
7. Jonathan S. Foot, Gerard M. P. Giblin, A. C. Whitwooda, R. J. K. Taylor *Org. Biomol. Chem.*, 2005, 3, 756–763.
8. I. V. Kulakov, A. L. Stalinskaya, S. Y. Chikunov and Y. V. Gatilovb. Synthesis of new representatives of 11,12- dihydro- 5H-5,11-epoxybenzo[7,8]oxocino[4,3-b]pyridines – structural analogues of integrastatins A, B. *New J. Chem.*, 2021,45, 3559-3569.
9. Jonathan S. Foot, Gerard M. P. Giblin, Richard J. K. Taylor. *Organic Letters* 2003 Vol. 5, № 23, p.4441.
10. Pamela M. Tadross, Pradeep Bugga and Brian M. Stoltz *Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9, p.5354-5357.
11. Atul A. More and Chepuri V. Ramana. Total Synthesis of Integrastatin B Enabled by a Benzofuran Oxidative Dearomatization Cascade // *Organic Letters*, 2016, 10.
12. La Kim E. et al. Corrigendum to “Cytotoxic cytochalasins from the endozoic fungus *Phoma* sp. of the giant jellyfish *Nemopilema nomurai*” [*Bioorg. Med.*

- Chem. Lett. 22 (2012) 3126–3129] //Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2012. T. 17. №. 22. p. 5752.
13. Bommagani M. B. et al. Synthesis and antibacterial activity of novel cinnoline-isoxazole derivatives //Chemical Data Collections. 2021. T. 31. p. 100629.
 14. Tonk R. K. et al. Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazolo [4, 3-c] cinnoline derivatives as potential anti-inflammatory and antibacterial agents //European journal of medicinal chemistry. 2012. T. 57. p. 176-184.
 15. Lewgond W., Stanczak A. Cinnoline derivatives with biological activity //Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry. 2007. T. 340. –№. 2. p. 65-80.
 16. Unnissa S. H., Nisha N., Reddy G. K. Synthesis and in vitro antimicrobial evaluation including anti-malarial activity of pyrazole based novel cinnoline derivatives //J. Appl. Pharm. Sci. 2015. T. 15. p. 121-126.
 17. Ryu C. K., Lee J. Y. Synthesis and antifungal activity of 6-hydroxycinnolines //Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2006. T. 16. №. 7. p. 1850-1853.
 18. V. Saxena, M. Hoque, D. Satyanarayana, A. Saxena, A. Kumar Synthesis, characterization and biological activity of substituted cinnoline benzimidazole derivatives//J. V. Parasitol., 2010. T. 24. p.101.
 19. S. Varshney, V. Saxena Design synthesis, characterization and biological evolution of some novel cinnoline piperazine derivatives//International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2014. T. 6. p. 245.
 20. Parasuraman P. et al. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some substituted 4-amino cinnoline-3-carboxamide derivatives //International Journal of Pharmacy & Life Sciences. 2012. T. 3. №. 2. p. 1430.
 21. Chopra I. et al. Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement //The Lancet infectious diseases. 2008. T. 8. №. 2. p. 133-139.
 22. Jakhar K. Synthesis of Carbethoxycinnoline Derivatives and Antimicrobial Evaluation.

23. Fischer, J.; Jahn, U.; Schatz, F.; Stammbach, C.; Thiele, K.; Wagner-Jauregg, T.W.; Zirngibl, L. U.S. Patent 4,204,998, 1980; Chemical Abstracts. – 1980. - Т. 93. – С. 186162.
24. White, W. A. Patent DE 2065719, 1975; Chemical Abstracts. – 1975. - Т. 83 - С. 58860.
25. Entwistle, I. D.; Gilkerson, T.; Barton, J. W. Patent GB 2059263, 1981; Chemical Abstracts. -1981.-Т. 95. p. 182265.
26. F. E. M. El-Baih, M. M. S. Koraa, and G. Al-Hazimi, Int. J. Appl. Chem., 2006. Т.2, №. 2-3, p. 103.
27. Wrede, Ber., 1931. p.63.
28. C. B. Kanner and U. K. Pandit, Tetrahedron, 1981. № 37, p. 3513.
29. Виноградова, О.В., Балова И.А. Методы синтеза циннолинов (обзор). Chem Heterocycl Comp, 2008. № 44, с. 501.
30. Gautam, Nidhi & Chourasia, O. Synthesis, antimicrobial and insecticidal activity of some new cinnoline based chalcones and cinnoline based pyrazoline derivatives. Indian Journal of Chemistry Section B., 2010. № 49. p. 830-835.
31. Kalyani G, Srinivas Bethi, Sastry K V, Vijaya Kuchana. Synthesis of Novel Cinnoline. Fused Mannich Bases: Pharmacological Evaluation of Antibacterial, Analgesic and AntiInflammatory Activities, International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2017. № 9(7). p. 515-520.
32. S. Hurmath Unnissa and T. K. Ravi Synthesis and screening of pyrazole based cinnoline derivatives for its antitubercular and anti-fungal activity J. Chm. Pharm. Res., 2015. №7(8). p. 957-963.
33. Vernaya, O. I., Shabatin, V. P., Shabatina, T. I., Khvatov, D. I., Semenov, A. M., Yudina, T. P., Danilov, V. S. Cryochemical modification, activity, and toxicity of dioxidine. Russian Journal of Physical Chemistry A, 2017. 91(2), p.229–232.
34. Jaso, A. Synthesis of New Quinoxaline-2-carboxylate 1,4-Dioxide Derivatives as Anti-Mycobacterium tuberculosis Agents / A. Jaso, B. Zarranz, I. Aldana, A. Monge // J. Med. Chem. – 2005. – V. 48. – P. 2019 – 2025.

35. Seitz, L.E. Synthesis and Antimycobacterial Activity of Pyrazine and Quinoxaline Derivatives / L.E. Seitz, W.J. Suling, R.C. Reynolds // *J. Med. Chem.* – 2002. – V. 45. – P. 5604 – 5606.
36. Kurasava, Y. Progress in the chemistry of quinoxaline N-oxides and N,N'-dioxides / Y. Kurasava, A. Takada, H.S. Kim // *J. Heterocycl. Chem.* – 1995. – V. – P. 1085 – 1114.
37. Эльдерфилд, Р. Гетероциклические соединения Том 6. — И.Л., 1960. — 373 с.
38. Anil Kumar, B. S. P., Madhav, B., Harsha Vardhan Reddy, K., Nageswar, Y. V. D. Quinoxaline synthesis in novel tandem one-pot protocol. *Tetrahedron Letters*, 2011. 52(22), p.2862–2865.
39. Wang, X.-Z., & Zeng, C.-C. Iron-catalyzed Minisci acylation of N-heteroarenes with α -keto acids. *Tetrahedron*, (2019). 75, p.1425-1430.
40. A. Srinivasulu, B. Shantharjun, D. Vani, K. Chinna, Ashalu, A. Mohd, J. Wencel-Delord, F.
41. Colobert, K. Rajender Reddy. Iron catalyzed Minisci type Acetylation of N-Heteroarenes Mediated by CH(OEt)₃/TBHP. *European Journal of Organic Chemistry*. 2019. №8, p. 1815 – 1819.
42. Cheng, G. C. 3 Some Pyrimidines of Biological and Medicinal Interest—I. *Progress in Medicinal Chemistry*, 1969. p. 67–134.
43. Эльдерфилд, Р. Гетероциклические соединения Том 6. — И.Л., 1960. — 196 с.
44. Mosti, L., Menozzi, G., & Schenone, P. Reaction of 2-dimethylaminomethylene-1,3-diones with dinucleophiles. III. Synthesis of 5-acylpyrimidines and 7,8-dihydroquinazolin-5(6H)-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1983. 20(3), p. 649–654.
45. Uher M., Ilavsky D., Foltín J., Skvareninova K., Reactions of carbonyl isothiocyanates with enamines of the type CH₃-C(NH₂)=CH-X. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 1981. 46(12), p. 3128–3133.

46. Goerdeler, J., & Wieland, D. Synthese von Pyrimidinthionen-(4) und Pyrazolo[3.4-d]pyrimidinen. *Chemische Berichte*, 1967. 100(1), p. 47–59.
47. Naumenko, I. I., Mikhaleva, M. A., & Mamaev, V. P. Pyrimidines. 73. Synthesis of acetylpyrimidines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1981. 17(7), p. 710–714.
48. T. Sakamoto, S. Konno, and H. Yamanaka, *Heterocycles*, 1977. 6, p. 1616.
49. Sakamoto, T., ONO, T., Sakasai, T., & Yamanaka, H. Studies on pyrimidine derivatives. Homolytic acylation and amidation of simply substituted pyrimidines. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1980. 28(1), p. 202–207.
50. Padwa, A., Beall, L. S., Heidelbaugh, T. M., Liu, B., & Sheehan, S. M. A One-Pot Bicycloannulation Method for the Synthesis of Tetrahydroisoquinoline Systems. *The Journal of Organic Chemistry*, 2000. 65(9), p. 2684–2695.
51. Magnus, P., Gazzard, L., Hobson, L., Payne, A. H., & Lynch, V. Studies on the synthesis of the indole alkaloids pauciflorine A and B. *Tetrahedron Letters*, 1999. 40(28), p. 5135–5138.
52. Mikitenko, E. K., & Romanov, N. N. Cyclazines and their analogs. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1992. 28(5), p. 591–595.
53. El-Bahaie; El-Deeb; *Assy. Pharmazie*, 1991. vol. 46, № 1, p. 26 – 28.
54. Kauffmann, T., Nürnberg, R., & Wirthwein, R. Hetaryne, XII. Konkurrenzversuche zur Klärung des Mechanismus nucleophiler aromatischer Substitutionsreaktionen; eine neue Methode. *Chemische Berichte*, 1969. 102(4), p. 1161–1176.
55. Hare, S., Vos, A. M., Clayton, R. F., Thuring, J. W., Cummings, M. D., Cherepanov, P. Molecular mechanisms of retroviral integrase inhibition and the evolution of viral resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010. 107(46), p. 20057–20062.