

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Факультет хімії та фармації
Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

Дипломна робота

на здобуття ступеня вищої освіти магістра

на тему: «Синтез та властивості аценафтен-1,2-діолів з
електронодонорними замісниками»

“Synthesis and properties of acenaphthene-1,2-diols containing electronodonor
substituents”

Виконала: студентка заочної форми навчання
спеціальності 102 Хімія

Бородуліна Оксана Сергіївна

Керівник: к. х. н., доц. Ведута В. В. _____
(підпис)

Рецензент: д. х. н., доц. Кокшарова Т.В.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії
протокол № ____ від «__» _____ 2020 р.

Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бал)

Голова екзаменаційної комісії

_____ д. х. н., проф.Марцинко О.Е.
(підпис)

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ 5 від 30 листопада 2020 р.

Завідувач кафедри

_____ д. х. н., проф. Ішков Ю. В.
(підпис)

Одеса – 2020

РЕФЕРАТ

Дипломна робота виконана на кафедрі органічної та фармацевтичної хімії Одеського національного університету імені І.І. Мечникова і присвячена синтезу похідних аценафтен-1,2-діолу (аценафтиленгліколю), які містять електронодонорні замісники в ароматичному ядрі. Робота є частиною та логічним продовженням наукових досліджень, що проводяться в рамках держбюджетної теми № 301 “Синтез та властивості продуктів конденсації заміщених ангідридів нафталевої кислоти з ароматичними та аліфатичними діамінами” (№ держреєстрації 0120U102722, 2020-2024 рр.).

Мета роботи: синтезувати нові похідні аценафтен-1,2-діолу, що містять електронодонорні кисень- та азотвмісні замісники в положенні 5-ароматичного ядра, вивчити їх властивості.

В рамках роботи були отримані 4 нові заміщені аценафтенхінону з донорними замісниками в ароматичному ядрі, доведені їх склад та будова. Відновленням цих хінонів отримали нові заміщені *транс*-аценафтен-1,2-діолу.

Можлива область застосування: тонкий органічний синтез.

Ключові слова: нуклеофільне заміщення, відновлення, аценафтенхінон, аценафтен-1,2-діол.

Дипломна робота складається з: 55 стор. машинописного тексту, 14 рис., 3 табл., 41 використаних джерел літератури.

ЗМІСТ

	Стор.
ВСТУП	3
1. РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	5
1.1. Загальні методи отримання 1,2-діолів	5
1.2. Методи отримання аценафтен-1,2-діолів	14
1.3. Постановка задачі	19
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	20
2.1. Об'єкти дослідження	20
2.2. Методики проведення експерименту	22
2.2.1. Методики синтезу вихідних сполук	22
2.2.2. Методики синтезу 5-заміщених аценафтенхінону.....	23
2.2.3. Методики синтезу 5-заміщених аценафтен-1,2-діолу	27
2.3. Результати та їх обговорення	29
2.3.1. Синтез вихідних сполук	29
2.3.2. Синтез нових заміщених аценафтенхінону і доказ їх будови...	30
2.3.3. Синтез нових заміщених аценафтен-1,2-діолу і доказ їх будови	36
2.4. Прогнозування біологічної активності синтезованих сполук	43
ВИСНОВКИ	50
ЛІТЕРАТУРА.....	51

ВСТУП

Гідроксипохідні аценафтена (1,2-діоли) є важливими структурними елементами в біологічно активних речовинах [1] і функціональних матеріалах [2], а також широко використовуються як синтетичні інтермедіати [3]. Похідні аценафтен-1,2-діола знаходять застосування також в якості модельних сполук для вивчення механізмів реакцій. Зокрема, вони є продуктами хімічного та біохімічного окислення аценафтена і використовуються для моделювання біохімічних процесів в клітинах живих організмів [1,4]. Також вони є продуктами реакції гідролізу епоксидних сполук і використовуються при вивченні механізму розкриття епоксидного циклу [5,6]. На основі аценафтен-1,2-діолу синтезовані також макроциклічні краун-ефіри [7].

Наразі спектр відомих заміщених аценафтен-1,2-діолів обмежений похідними з акцепторними замісниками. Серед них більш доступними є *цис*-ізомери. Аценафтен-1,2-діоли з донорними замісниками залишаються важкодоступними. Попередніми дослідженнями [8] було встановлено, що *транс*-5-хлоро- і 5-бромоеценафтен-1,2-діоли можна отримати з відповідних 5-галогенозаміщених аценафтен-1,2-діону (аценафтенхінону) відновленням за допомогою натрій борогідриду. Для отримання нових заміщених аценафтен-1,2-діолу з донорними замісниками цим методом в першу чергу потрібно було синтезувати відповідні заміщені аценафтенхінону з електронодонорними замісниками, чому була присвячена наша бакалаврська робота.

Надана магістерська робота складається з двох основних розділів, висновків та списку використаних літературних джерел. Перший розділ містить короткий літературний огляд загальних методів отримання 1,2-діолів

а також аналіз наукових робіт по синтезу аценафтен-1,2-діолів, де наведені і проаналізовані відомі методи отримання цих сполук.

У другому розділі наведені методики проведених синтезів і докладно описані реакції отримання сполук, що містять донорні замісники в ароматичному ядрі: заміщених аценафтенхінону та аценафтен-1,2-діолу. В якості електронодонорних замісників ми обрали кисеньовмісні (метокси-, фенілокси, п-нітрофенілокси-) та азотвмісні замісники (диметиламіно-, піперидино-, морфоліно- та тіоморфоліно-). Склад та будову синтезованих сполук довели фізико-хімічними методами (мас-, ІЧ, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C -спектроскопія). Для оцінки перспектив застосування нових речовин проведено розрахунки їх потенційної біологічної активності за допомогою он-лайн програми PASS [9]

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що реакція нуклеофільного заміщення бромом в 5-бромаценафтен-1,2-діонів на кисень- та азотовмісні групи ефективно проходить в розчині диметилформаміду при температурі 70 – 80 °С в присутності калій карбонату. При кімнатній температурі заміщення не відбувається, а при кип'ятінні реакційної суміші разом з заміщенням відбувається окиснення хінонного фрагменту в ангідридний.
2. За допомогою розробленої методики було отримано нові заміщені аценафтенхінону: 5-диметиламіноаценафтен-1,2-діон, 5-піперидиноаценафтен-1,2-діон, 5-(п-нітрофенілокси)аценафтен-1,2-діон, 5-метоксиаценафтен-1,2-діон, 5-тіоморфоліно-аценафтен-1,2-діон. Склад та будова цих сполук підтверджені даними ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C та мас-спектрометрії.
3. Відновленням отриманих нових 5-заміщених аценафтен-1,2-діонів отримано нові заміщені аценафтен-1,2-діоли (5-диметиламіно-, 5-морфоліно-, 5-піперидино-), доведений їх склад та будова.
4. Спрогнозована потенційна біологічна активність всіх синтезованих сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mallick S. Biodegradation of acenaphthene by *Sphingobacterium* sp. strain RTSB involving *trans*-3-carboxy-2-hydroxybenzylidenepyruvic acid as a metabolite. // Chemosphere, 219 (2019) p.748-7554/
2. Tong Ch. Bisacenaphthopyrazinoquinoxaline derivatives: synthesis, physical properties and applications as semiconductors for n-channel field effect transistors / [Ch. Tong, J. Chang, J.M. Tan and other] // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2013. – № 34. – P. 5683 – 5691.
3. Kuznetsov V. V. Reaction of Acetonitrile with Cyclic Boronic Esters Derived from cis-Acenaphthenediol / V. V. Kuznetsov, V. F. Anikin, Yu.E. Brusilovskii, A.V. Mazepa // Rus. J. Org. Chem. – 2001. – Vol. 37, № 1. – P.147-148.
4. Bukharkina T.V. Catalytic Oxidation of Acenaphthene and Its Derivatives in Acetic Acid / T.V. Bukharkina, O.S. Grechishkina, N. G. Digurov, I.I. Kon'kov // Organic Process Research & Development. – 2002. – Vol. 6. – P. 394–400.
5. Zhao C. Transition State Effects in the Acid-Catalyzed Hydrolysis of 5-methoxyacenaphthylene 1,2-Oxide: Implications for the Mechanism of Acid-Catalyzed Hydrolysis of Cyclopenta[cd]pyrene 3,4-Oxide / C. Zhao, D. Whalen // Chem. Res. Toxicol. – 2006. – Vol.19, №2. – P. 217 - 222.
6. Whalen D. Mechanisms of Solution Reactions of Cyclopenta[cd]pyrene Oxide and Acenaphthylene Oxide / D. Whalen, D. Lanxuan // Polycyclic Aromatic Compounds. – 2000. – Vol.21. – P. 43 - 52.
7. Merz A. 1,2-dialkoxyacenaphthylenes and 2,3,11,12-bis(1,2-acenaphtho)-[18]crown-6 / [A. Merz, F. Dietl, R.Tomahogh and other] // Tetrahedron, 1984. - Vol. 40. №.4 – P. 665-671.
8. Тарасюк В. В. Синтез и свойства 5-бром- и 5-хлорпроизводных аценафтен-1,2-диола / В. В. Тарасюк, М. А. Китайка, И. А. Соценко, В.

В. Ведута, Н. Ф. Федько // Вісник ОНУ. Хімія. - 2017. - Том 22, вип. 3(63), - С.24-31.

9. Филимонов Д. А. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS Online / [Д.А. Филимонов, А.А. Лагунин, Т.А. Глориозова и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – Т. 46, № 3. – С. 485-499.
10. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и В.Д. Оллиса Т.2. Кислородсодержащие соединения. / Под ред. Дж. Ф. Стоддарта. – Пер. с англ. / Под ред. Н. К. Кочеткова и А. И. Усова. – М.: Химия, 1982. – 856 с.
11. Реутов О.А. Органическая химия: в 4-х т. / Реутов О.А., Курц А.А., Бутин К.П. – Издательство Московского университета – 2005. – Т. 2. – 624 с.
12. Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов: В 4-х т. Т.2. Пер. с англ. – М: Мир, 1987. – 504 с.
13. - Zhao C. Transition State Effects in the Acid-Catalyzed Hydrolysis of 5-methoxyacenaphthylene 1,2-Oxide: Implications for the Mechanism of Acid-Catalyzed Hydrolysis of Cyclopenta[cd]pyrene 3,4-Oxide / C. Zhao, D. Whalen – Chem. Res. Toxicol. – 2006. – Vol.19, №2. – P. 217 – 222
14. Homologation of Boronic Esters with Lithiated Epoxides for the Stereocontrolled Synthesis of 1,2- and 1,3-Diols and 1,2,4-Triols / [E.Vedrenne, O. A. Wallner, M. Vitale, etc.] – Org. Lett. – 2009. – №11. – P. 165 – 168.
15. Noe M. C. Asymmetric Dihydroxylation of Alkenes / M.C. Noe, M.A. Letavic, Sh.L. Snow // Organic Reactions. – 2005. – Vol.66. – Ch.2. – P.108-625.
16. Smith M.B. March's advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms, and structure / M. B. Smith, J. March // John Wiley & Sons, Inc. – 2001.– P.2083.

17. Ли Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций / пер. с англ. Демьянович В.М. / Дж. Ли, – М.: БИНOM. Лаборатория знаний. – 2006. – С. 90, 281.
18. Реутов О. А. Органическая химия Ч.1. / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин – М.: Изд-во МГУ, 1999. – 2336 с.
19. Дашевский М.М. Аценафтен / М.М. Дашевский - М. : Химия, 1966. - 460 с.
20. Ewan T. Oxidation Products of Acenaphthene / T. Ewan, J. B. Cohen // J. Chem. Soc. – 1889. – Vol. 55. – P. 578 - 582.]
21. Аникин В.Ф. 1,2-Производные аценафтилена. Синтез и свойства 4-, 3,5-, 5,6- и 3,5,6-бромпроизводных аценафтен-1,2-диола / Аникин В.Ф, Левандовская Т.И. // Журн. орган. химии. – 1988. – Т.24, вып.1. – С.174 – 181.
22. Monti L. Sull'azione dell'biossido di selenio. Ossidazione dell'acenaftene /L Monti // Gazz. Chim. Ital. – 1938. – Vol.68. – P. 608 - 612.
23. Петренко Г.П. О способности аценафтилена эпоксидироваться надбензойной кислотой / Г.П. Петренко, В.П. Иванова // Журн. орган. химии. – 1970. – Т.8, вып.5. – С.1065 – 1067.
24. Graebe C. Notiz über Acenaphtenglycol / C. Graebe, J. Jequier // Lieb. Ann.– 1896. – Bd. 290.– S.205 – 206.
25. Gunstone F.D. Fatty acids. Part V. Applications of the Woodward cis-Hydroxylation Procedure to Long-Chain Olephinic Compounds / F.D. Gunstone, L.J.Morris // J. Chem. Soc. – 1957. – P. 487 – 490.
26. Hopkins R.P. Biochemical Studies of Toxic Agents. 13. The Metabolism of Acenaphthylene / R.P. Hopkins, C.J.W. Brooks, L Yong // Biochem. J. – 1962. – Vol.82. – P.457 - 466.
27. Hayward L. D. The Conformation of 1,2-Acenaphthene Derivatives and Steric Interaction of Contiguous Nitroxy Groups / L. D. Hayward, J. G. Czismadia. – Tetrahedron. – 1963. – Vol.19. – P. 2111 - 2121.

28. Петренко Г.П. Галогенопроизводные аценафтиленгликоля. Синтез 5,6-дихлораценафтиленгликоля / Петренко Г.П., Аникин В.Ф. // Журн. орган. химии. – 1972. – Т.8, вып.5. – С.1061 - 1064.
29. Петренко Г.П. Галогенопроизводные аценафтиленгликоля. III. 3-Галогензамещенные аценафтиленгликоля / Петренко Г.П., Аникин В.Ф. // Журн. орган. химии. – 1974. – Т.10, вып.2. – С. 367 - 370.
30. Петренко Г.П. Галогенопроизводные аценафтиленгликоля. II. 5-Галогенозамещенные аценафтиленгликоля / Петренко Г.П., Аникин В.Ф. // Журн. орган. химии. – 1973. – Т.9, вып.4. – С. 786 - 791
31. Wang L. Preparation of chiral *trans*-5-substituted-acenaphthene-1,2-diols by baker's yeast-mediated reduction of 5-substituted-acenaphthylene-1,2-diones / [L. Wang, X. Wang, J. Cui and other] // Tetrahedron: Asymmetry. – 2010. – Vol. 21. – P. 825 - 830.
32. El-Bayoumy K. Identification of Mutagenic Metabolites Formed by C-Hydroxylation and Nitroreduction of 5-Nitroacenaphthene in Rat Liver // K. El-Bayoumy, S.S. Hecht. – Cancer Research. – 1982. – Vol.42. – P. 1243 - 1248.
33. Kothavale S. Novel pyrazino-phenanthroline based rigid donor- π -acceptor compounds: A detail study of optical properties, acidochromism, solvatochromism and structure-property relationship / S. Kothavale, N. Sekar // Dyes and Pigments. - Vol. 136, - 2017, P. 31-45.
34. Синтезы органических препаратов, сборник 3. - М.: Иностранная литература, 1952. - С. 82.
35. Zhang H. Fluorescence discrimination of Cancer from Inflammation by Molecular Response to COX-2 Enzymes / [H. Zhang, J. Fan, J. Wang and other] // J. Am. Chem. Soc. – 2013. – Vol. 135, № 46. – P.17469–17475.
36. Zhang Z. 3-Thiomorpholin-8-oxo-8H-acenaphtho[1,2-b]pyrrole-9-carbonitrile (S1) Based Molecules as Potent, Dual Inhibitors of B-Cell Lymphoma 2 (Bcl-2) and Myeloid Cell Leukemia Sequence 1 (Mcl-1): Structure-Based Design

- and Structure – Activity Relationship Studies. / Z. Zhang, G. Wu, F. Xie, T. Song, X. Chang // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – P.1101 – 1105.
37. Mandal S. Expeditious synthesis of diverse spiro fused quinoxaline derivatives using magnetically separable core–shell CoFe₂O₄@SiO₂-SO₃H nanocatalyst under ultrasonication / S. Mandal, S. Hazra, S. Sarkar, Ch. Bodhak, A. Pramanik // Appl. Organomet. Chem. – 2019. – Vol. 33, № 4. – P. e4702 – e4706.
38. Николенко Л. Н. Лабораторный практикум по промежуточным продуктам и красителям – М.: Высшая школа, 1965. – 343 с.
39. Глосарій термінів з хімії / Й. Опейда, О. Швайка. Ін-т фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України, Донецький національний університет - Донецьк: «Вебер», 2008. - 758 с. ISBN 978-966-335-206-0
40. Miller C. G. NADPH-dependent and -independent Disulfide Reductase Systems / C. G. Miller, A. Holmgren, E. S. J. Arnér, E. E. Schmidt // Free Radical Biology & Medicine. – 2018. – Vol.127. – P. 248–261. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.051
41. <https://www.brenda-enzymes.org/enzyme.php?ecno=1.10.1.1>