

Министерство образования и науки Российской Федерации  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и  
биоорганической химии

**Синтез, строение и свойства потенциально биологически активных  
соединений ряда азолхиназолинов и азоциклопиримидинов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента(ки) IV курса 412 группы  
направления (специальности) 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Дымолазовой Дианы Константиновны

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор  
должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

дата, подпись

Сорокин В.В.  
инициалы, фамилия

Заведующий кафедрой

профессор, д.х.н., профессор  
должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

дата, подпись

Федотова О.В.  
инициалы, фамилия

Саратов 2016 год

## Введение

**Актуальность работы.** Важным направлением органической химии является синтез новых биологически активных соединений. Большое количество биологически активных соединений и лекарственных препаратов, как природных, так и синтетических, содержат в своем составе азотсодержащие пяти- и шестичленные гетероциклические системы, в частности хиназолиновый фрагмент. Особый интерес представляют новые эффективные способы синтеза биологически активных соединений: такие как «one-pot» синтезы, мультикомпонентные взаимодействия. Считается, что мультикомпонентные реакции вплотную приближаются к «идеальному синтезу», так как отвечают критериям экологичности, безопасности, атомной и стадийной эффективности. При этом конечные продукты содержат почти все части реагирующих субстратов, и в данной реакции почти нет побочных продуктов, что делает данный синтез наиболее удобным для получения веществ с заранее заданной структурой. До настоящего времени оставались неизученными реакции конденсации 2-R-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов с 2-аминотриазолом или 2-аминобензимидазолом, либо «one-pot» трёхкомпонентные конденсации 2-аминобензимидазола, циклоалканонов, и бензальдегидов, приводящие к потенциально биологически активным азолахиназолинкарбоксилатам и азолахиназолинам.

**Целью** настоящей работы явился синтез арилзамещенных азолахиназолинов и азолахиназолинопиримидинов, установление их строения, выявление практически полезных свойств.

При этом ставились следующие задачи:

- проведение 2-х компонентной конденсации 2-аминотриазола или 2-аминобензимидазола с 2-R-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатом;
- проведение 3-х компонентной циклоконденсации 2-аминобензимидазола, циклоалканонов (циклогексанона, циклогептанона,

циклооктанона), и бензальдегидов с различными заместителями в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях;

- установление строения полученных веществ с помощью спектральных методов;

- изучение практически значимых свойств полученных веществ.

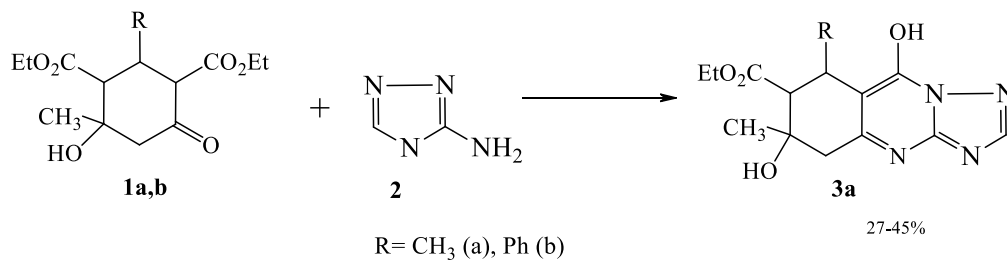
**Научная новизна.** Впервые изучены реакции конденсации 2-R-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов с 2-аминотриазолом или 2-аминобезимидазолом, а также «one-pot» трёхкомпонентные конденсации 2-аминобензимидазола, циклоалканонов, и бензальдегидов. Выделены ранее неизвестные: 6,9-дигидрокси-6-метил-8-R-5,6,7,8тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолин-7-карбоксилаты, этил 4,7-дигидрокси-4,метил-6-R-3,4,5,6-тетрагидробенз[2,3]имидазо[2,3-b]хиназолин-5-карбоксилаты, R-6,7,8,9-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]хиназолины, 10-фенил-6,7,8,9-тетрагидробензо-октагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]циклоалкано[a]пиримидины, предложены пути их образования.

**Практическая значимость.** Предложены эффективные одностадийные способы синтеза замещённых азолохиназолинкарбоксилатов азолохиназолинов, перспективных для углубленного изучения биологической активности.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

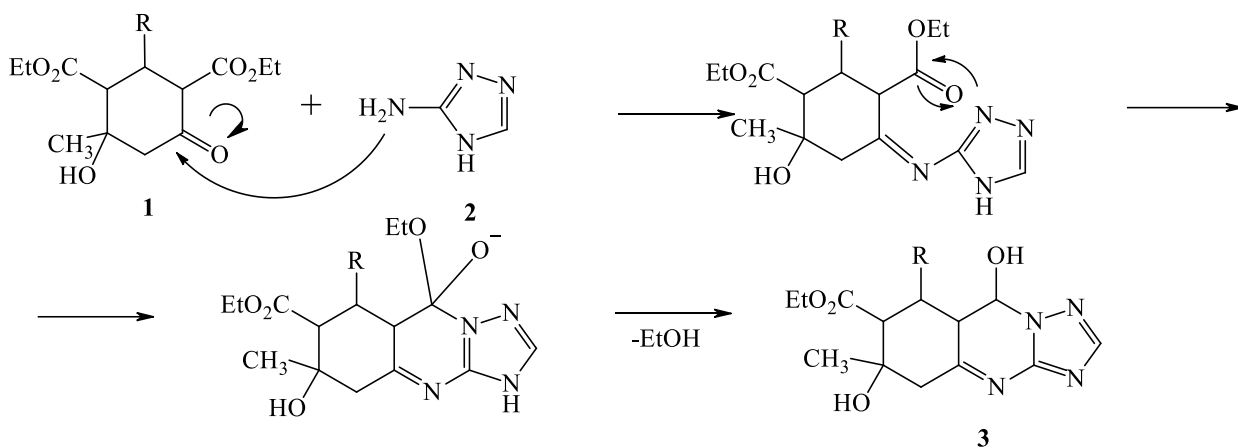
### 1. Двухкомпонентная конденсация 2-R-4- гидроксид-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов с 2-аминотриазолом или 2-аминобензимидазолом в условиях термической активации

Для получения частично гидрированных азолазинов, широко используются двухкомпонентные реакции полинуклеофилов аминоксольного типа с  $\alpha,\beta$ -непредельными оксосоединениями. Нами была проведена двухкомпонентная реакция конденсации диэтил-2-R-4- гидроксид-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов ( $R = \text{CH}_3, \text{Ph}$ ) с 3-амино-1,2,4-триазолом (кипячение в этиловом спирте либо сплавление при 120 °C) с получением 6,9-дигидрокси-6-метил-8-R-5,6,7,8 тетрагидро[1,2,4]триазоло [5,1-b]хиназолин-7-карбоксилата. Продукт реакции на основе 2-фенилзамещенного субстрата не был выделен вследствие сильного осмоления реакционной смеси. Нагревание без растворителя позволяет повысить выход **3a** с 26,97 до 45%.

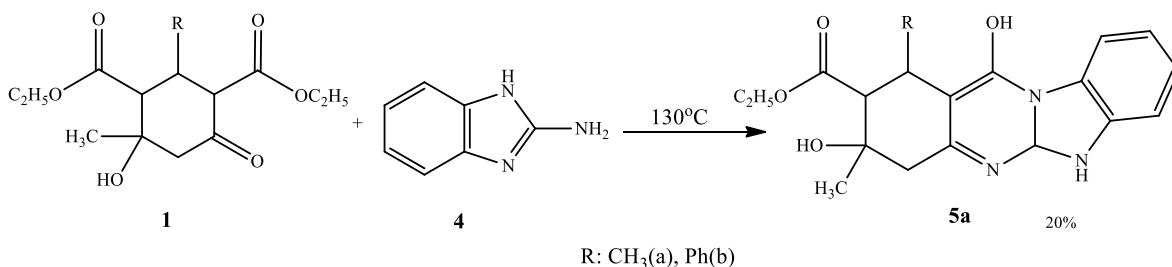


В ИК-спектре продукта **3a** присутствуют полосы валентных колебаний связей  $\text{C}=\text{O}$  ( $1730\text{-}1733\text{ см}^{-1}$ ), енольной ( $3120\text{-}3165\text{ см}^{-1}$ ) и спиртовой ( $3405\text{-}3476\text{ см}^{-1}$ ) гидроксильных групп, триазольного фрагмента ( $1643, 1590, 1511\text{ см}^{-1}$ ). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  имеются ключевые сигналы геминальных  $\text{H}^{5a}$  (3.21 м.д) и  $\text{H}^{5c}$  (2.60-2.87 м.д), вицинальных  $\text{H}^8$  (3.17-4.37 м.д),  $\text{H}^7$  (2.43-2.73 м.д) протонов,  $\text{OH}$  енольной (13.1 м.д) и спиртовой (3.70-4.81 м.д) групп. Количество и характер сигналов в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  подтверждает предложенную структуру соединения **3a**.

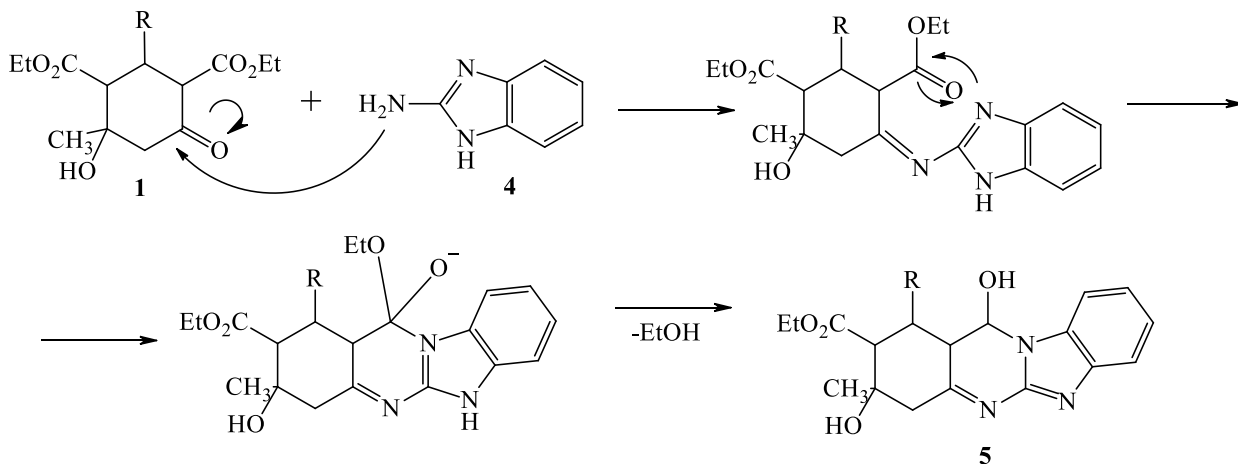
Вероятный механизм образования можно представить как первоначальное взаимодействие карбонильной группы оксоциклогександикарбоксилата с экзоциклическим атомом азота аминоазола с последующей атакой на карбонильную группу сложноэфирного заместителя эндоциклическим атомом азота и образованием продукта реакции **3**.



Также нами была проведена реакция конденсации с заменой аминирующего агента на 2-аминобензимидазол **4**. Реакция проводилась при условиях термического воздействия ( $130^{\circ}\text{C}$ ).

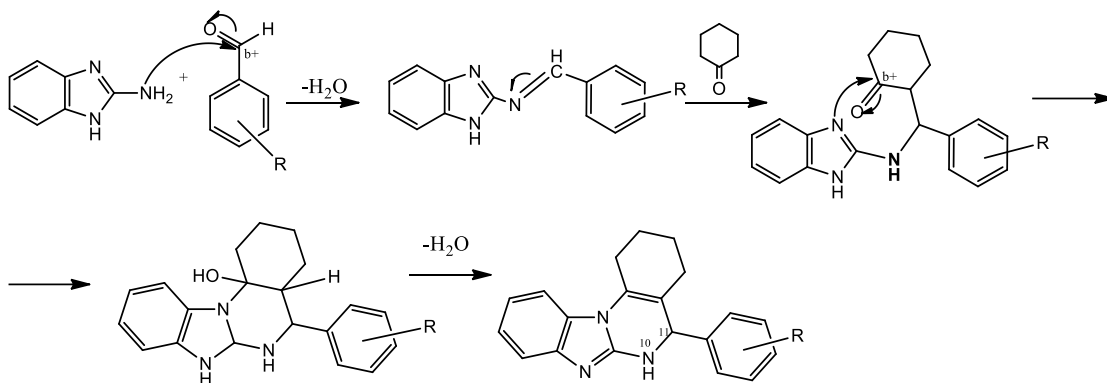


Механизм образования бензимидазолхиназолина **5** можно представить аналогично предыдущей реакции:





Вероятную схему образования бензимидазолхиназолинов можно представить как первоначальное взаимодействие аминоазолов с бензальдегидом, что приводит к азометину, его конденсацию с циклогексаноном, возникновение азолахиназолина с угловым сочленением колец и его изомеризацией.



### 3.Трехкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола, циклоалканонов (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) и бензальдегида

С целью получения новых представителей в ряду бензимидазолохиназолинов, модификации их структуры и установление влияния размера кольца циклоалканона на выход продукта была проведена трехкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола с бензальдегидом, циклопентанонем или циклооктанонем, в сравнении с циклогексаноном при добавлении 0,5-1 мл 97% уксусной кислоты.

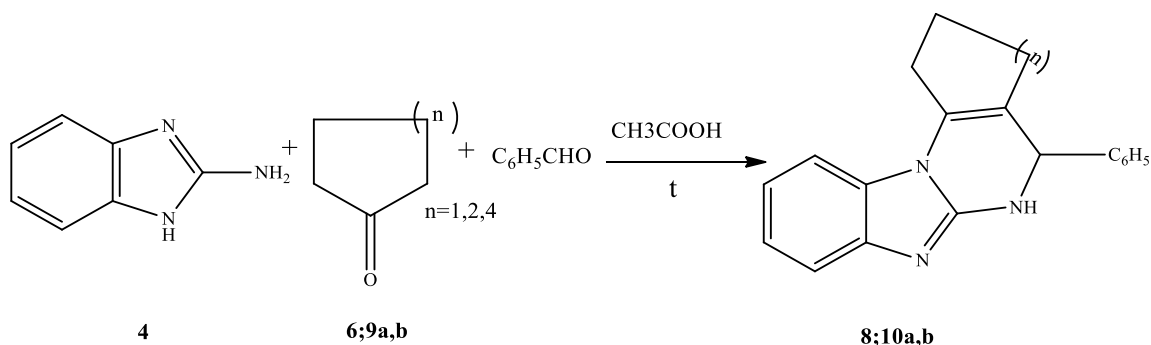
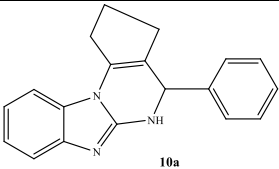
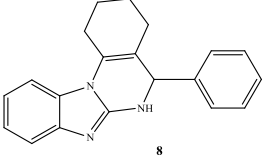
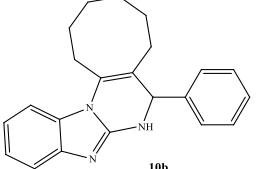


Таблица 1 -Выходы бензимидазолоцикланоимидинов в зависимости от размера алициклического кольца

№	Соединение	n	Выход %
1	 10a	1	28
2	 8	2	84
3	 10b	4	52

Механизм образования бензимидазолоцикланоимидинов аналогичен механизму образования бензимидазолхиназолинов **8a-g**. Структура и состав продуктов согласуется с данными элементного анализа и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров.

Нами установлено, что размер цикла циклоалкана оказывает существенное влияние на выход продукта. Соединения **10a** и **10b** содержащие в своем составе цикlopentановый и циклооктановый фрагмент имеют меньший выход, по сравнению с соединением **8**, имеющим в своем составе циклогексановый фрагмент. Одной из причин указанного влияния могут быть энергетические характеристики продуктов и различная конформационная подвижность циклоалкановых колец. Так, энергия образования, рассчитанная методом молекулярного моделирования MM2, для **10b** составляет 32,38 ккал/моль. Соединения **8** и **10a** обладают близкой энергией образования, 13,99 ккал/моль и 13,32 ккал/моль соответственно.



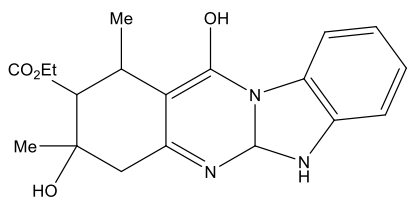
#### 4. Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ

Соединения, содержащие в своем составе имидазольный, пиримидиновый или хиназолиновый фрагмент обладают широким спектром биологической активности. На основании этих данных можно предположить наличие биологической активности синтезированных нами бензимидазолхиназолинов.

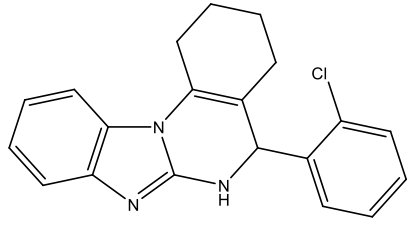
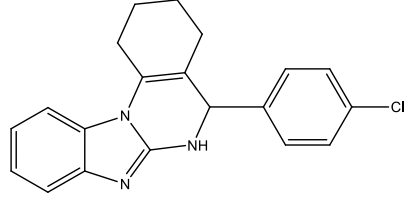
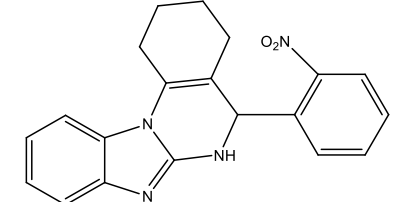
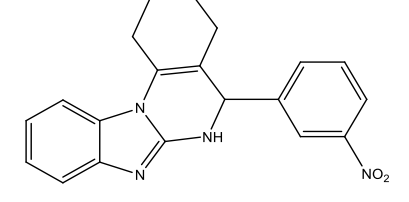
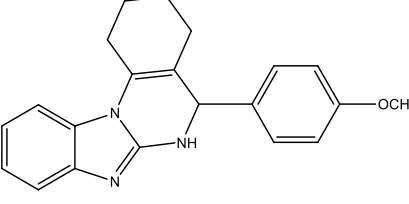
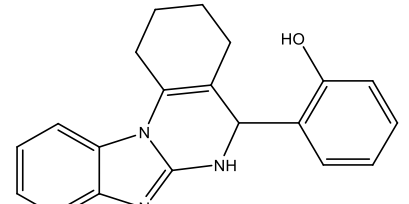
Для оценки возможной биологической активности был проведен виртуальный скрининг с помощью демонстрационного виртуального сервиса PASSOnline <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/predict.php>. Программа PASS оценивает общий биологический потенциал органической молекулы лекарственного типа, предполагая, что спектр биологической активности зависит только от строения и физико-химических свойств молекулы.

Нами выявлены структуры с высокой степенью вероятности ( $90\% > P_a > 45\%$ ) принадлежности синтезированного вещества к классу активных соединений, при низкой степени ( $0,008 > P_i > 0,095$ ) вероятности принадлежности вещества к классу неактивных. Спектр наиболее вероятной биологической активности, рассчитанный с использованием программы PASS представлен в таблице 2.

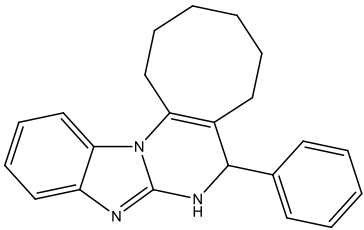
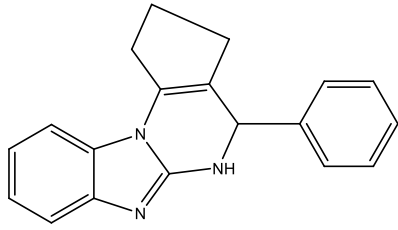
Таблица 2 - Спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений, рассчитанный с использованием сервиса PASSOnline.

Соединение	Вероятность проявления, %		Вид активности
	$P_a$	$P_i$	
	<b>0,825</b>	<b>0,014</b>	<b>субстрат CYP2H</b>
	0,654	0,063	Антиэкзематическая
	<b>0,603</b>	<b>0,018</b>	<b>Противовирусная (Коронавирус)</b>
	0,485	0,073	Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора

Продолжение Таблица 5

	<b>0,557</b>	<b>0,024</b>	<b>субстрат CYP2A8</b>
	0,580	0,079	Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора
	<b>0,473</b>	<b>0,012</b>	<b>Антипротозойная</b>
	0,471	0,093	субстрат CYP3A2
	<b>0,553</b>	<b>0,024</b>	<b>субстрат CYP2A8</b>
	<b>0,515</b>	<b>0,009</b>	<b>Антипротозойная</b>
	0,580	0,079	Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора
	0,490	0,039	Стимулятор 5-гидрокситриптамина
	<b>0,488</b>	<b>0,011</b>	<b>Антипротозойная</b>
	0,483	0,131	Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора
	<b>0,419</b>	<b>0,095</b>	<b>Противовирусная (Пикорнавирус)</b>
	0,413	0,113	Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора
	<b>0,541</b>	<b>0,008</b>	<b>Антипротозойная</b>
	0,491	0,155	ингибитор Убихинон-цитохромС
	0,462	0,029	субстрат UGT2B12
	0,635	0,098	Ингибитор глюконат-2-гидрогеназы
	0,546	0,096	Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора
	0,510	0,072	Активатор кальциевых каналов
	<b>0,466</b>	<b>0,013</b>	<b>Антипротозойная</b>
	<b>0,630</b>	<b>0,058</b>	<b>Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора</b>
	0,477	0,066	Ингибитор тиоредоксина
	0,471	0,063	Лечение облысения
	<b>0,464</b>	<b>0,013</b>	<b>Антипротозойная</b>
	<b>0,716</b>	<b>0,023</b>	<b>Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора</b>

Продолжение Таблица 5

	<b>0,528</b>	<b>0,009</b>	<b>Антипротозойная</b>
	<b>0,444</b>	<b>0,015</b>	<b>HCV IRES ингибитор</b>
	0,476	0,066	Ингибитор тиоредоксина
	0,466	0,066	Лечение облысения
	<b>0,716</b>	<b>0,023</b>	<b>Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора</b>
	0,707	0,033	Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора
	<b>0,528</b>	<b>0,009</b>	<b>Антипротозойная</b>
	0,444	0,015	HCV IRES ингибитор

Результаты виртуального скрининга полученных нами бензимидазолхиназолинов показали их вероятную антипротозойную и противовирусную активность, для всех синтезированных соединений возможно проявление ингибирующего действия на определенные типы ферментов.

Никотиновый ацетилхолиновый рецептор — подвид ацетилхолиновых рецепторов, который обеспечивает передачу нервного импульса через синапсы и активируется ацетилхолином, а также никотином. Этот рецептор входит в группу рецептор-ионных каналов вместе с ГАМК-глициновым и серотониновым 5-НТЗ рецепторами. Активность, связанная с субстратом CYP2, влияет на процессы метаболизма лекарственных препаратов и стероидов.

## Заключение

1. Впервые осуществлен синтез этил 6,9-дигидрокси-6-метил-8-*R*-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолин-7-карбоксилатов, этил 4,7-дигидрокси-4,метил-6-*R*-3,4,5,6-тетрагидробенз[2,3]имидазо[2,3-*b*]хиназолин-5-карбоксилатов, путем двухкомпонентной конденсации 3-аминотриазола или 2-аминобезимидазола с 2-*R*-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатом;
2. Осуществлен синтез *R*-6,7,8,9-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]хиназолинов, 10-фенил-6,7,8,9-тетрагидробензо-октагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]циклоалкано[*a*]пиримидинов различающихся природой замещающих групп (электронодонорные, электроноакцепторные) в бензольном кольце и их положением (*o*-, *m*-), размером алициклического фрагмента (C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>), посредством трехкомпонентной циклоконденсации в условиях термической активации; установлено, что на выходы продукта влияет размер циклоалканоновой компоненты;
3. Состав и строение вновь полученных веществ установлены с помощью элементного анализа, ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C;
4. Виртуальный скрининг полученных веществ выявил их умеренную антипротозойную активность, а также ингибирующее действие, оказываемое на определенные группы ферментов.

Основное содержание выпускной квалификационной работы изложено в следующих работах:

1. Василькова Н.О., Жубанова Э.У., Дымолазова Д.К., Сорокин В.В. Синтез и ароматизация частично гидрированных триазолохиназолинов// Межвуз. сб. науч.тр. X Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов. 2015. С.13-14.
2. Сорокин В.В., Ивонин М.А., Дымолазова Д.К. One-pot синтез новых соединений ряда бензимидазолохиназолинов// тезисы конференции «Успехи химии гетероциклических соединений», С-Пб. 2016 (в печати).