

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 замещенных бензоимидазолоцикланопиримидинов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

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

Института химии

Вертянкиной Екатерины Юрьевны

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 2017 год

Введение

Актуальность работы. В последнее время Большое внимание уделяется методам «зелёной химии», в частности, многокомпонентным реакциям, позволяющим получить целевые продукты без выделения промежуточных веществ. В современной химии одной из актуальных проблем является синтез биологически активных производных азолохиназолина, которые в дальнейшем могут быть использованы как лекарственные препараты при лечении онкологических больных. Кроме того, бензимидазолхиназолины также были идентифицированы как ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK) и киназы гликогенсинтазы (GSK-3). Актуальными являются и теоретические аспекты химии бензимидазолхиназолина: пути их образования, влияние электронных и стерических факторов на направление реакции, вопросы таутомерии. Теоретическая значимость и широкий спектр полезных свойств обуславливает целесообразность их изучения.

Целью нашей экспериментальной работы явился синтез замещённых азолоцикланопиримидинов и замещённых частично гидрированных азолохиназолинов и при термическом воздействии и установление их строения, выявление практически полезных свойств.

При этом ставились следующие задачи:

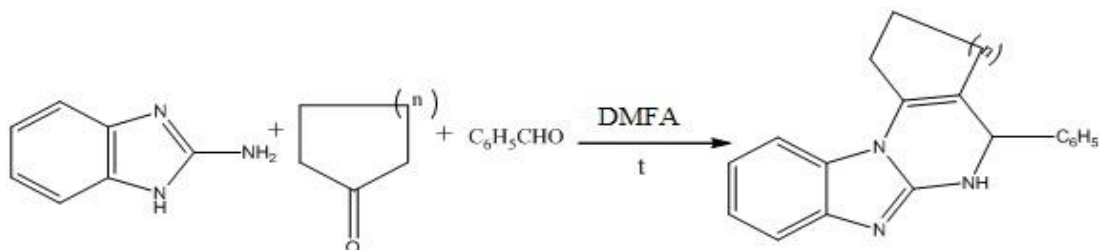
- Установление условий протекания реакции 2-аминобензимидазола с циклоалканами (C_5, C_6) и бензальдегидом или замещёнными бензальдегидами, различающимися положением и характером заместителей;
- Установление влияния заместителя в бензальдегиде и размера кольца алицикла на условия протекания реакции и выходы продукта.
- установление строения полученных веществ с помощью спектральных методов;

- изучение практически значимых свойств полученных веществ.

Научная новизна. Впервые изучены трёхкомпонентные конденсации 2-аминобензимидазола, циклоалканонов и бензальдегидов. Выделены продукты конденсации : 10-(4-хлорфенил)-6,7,8,9-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]хиназолин, 10-(2-хлорфенил)-6,7,8,9-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]хиназолин, 10-(4-метилсифенил)-6,7,8,9-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]хиназолин, 9-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[4,5]имидазо[1,2-а]циклопента [а]пиримидин, предложены пути их образования.

2. Трехкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола, циклопентнона и бензальдегида

С целью получения новых представителей в ряду бензимидазолхиназолинов, была проведена трехкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола с бензальдегидом и циклопентанонам в среде ДМФА.

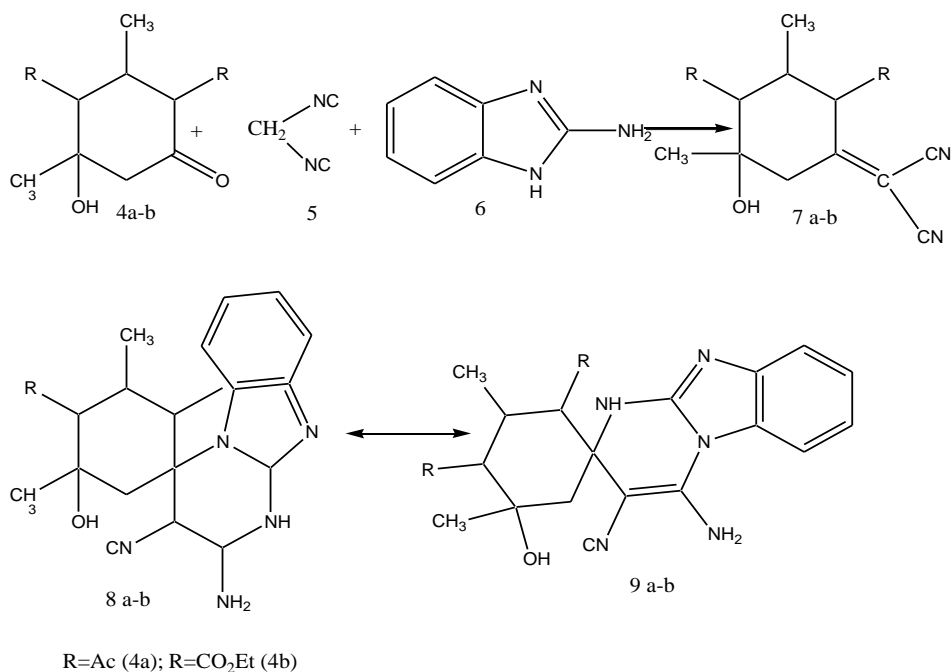


Механизм образования бензимидазоцикланопиримидинов аналогичен механизму образования бензимидазолхиназолинов **2a-f**. Строение и состав продуктов согласуется с данными элементного анализа и ЯМР.

3. Трехкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола, замещённых циклогексанонов и динитриламалоновой кислоты

С целью получения новых представителей бензимидазоцикланопиримидинов была изучена трехкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола, динитриламалоновой кислоты и диэтил-2,4-диметил-4-гидрокси-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата или 3,5-диметил-2,4-диацетил-5-гидроксициклогексанона (**4a-b**), в этаноле, который выступал в качестве растворителя. Продукт реакции не был выделен.

Предполагалось, что реакция будет может протекать по описанному ранее пути [2] с образованием спиропродукта:



В отличие от описанной реакции [2] осуществлённой с незамещённым циклогексаноном, данное взаимодействие не увенчалось успехом, вероятно из-за стерических препятствий. Возможно, для успешного осуществления взаимодействия требуются иные условия.

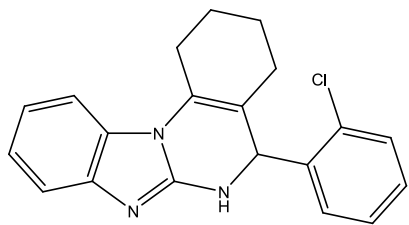
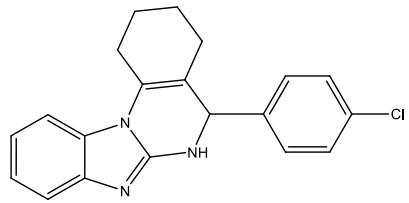
4. Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ

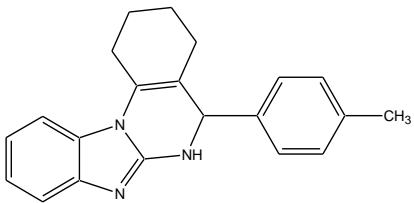
Соединения, содержащие в своем составе пиримидиновый или хиназолиновый фрагмент обладают широким спектром биологической активности. На основании этих данных можно предположить наличие биологической активности синтезированных нами бензимидазолхиназолинов и бензимидазолпиримидинов.

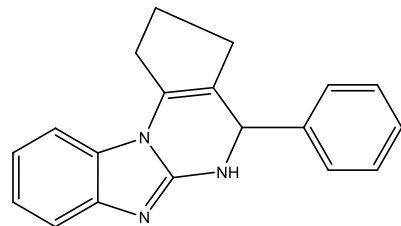
Для оценки возможной биологической активности был проведен виртуальный скрининг с помощью демонстрационного виртуального сервиса PASSOnline <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/predict.php>. Программа PASS оценивает общий биологический потенциал органической молекулы лекарственного типа, предполагая,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

Нами выявлены структуры с высокой степенью вероятности ($90\% > P_a > 45\%$). Спектр наиболее вероятной биологической активности, рассчитанный с использованием программы PASS представлен в таблице 2.

Таблица 1 - Спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений, рассчитанный с использованием сервиса PASSOnline.

| Соединение | Вероятность проявления, % | | Вид активности |
|---|---------------------------|--------------|---|
| | P_a | P_i | |
|  | 0,557 | 0,024 | субстрат CYP2A8 |
| | 0,580 | 0,079 | Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора |
| | 0,473 | 0,012 | Антипротозойная |
| | 0,471 | 0,093 | субстрат CYP3A2 |
|  | 0,553 | 0,024 | субстрат CYP2A8 |
| | 0,515 | 0,009 | Антипротозойная |
| | 0,580 | 0,079 | Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора |

| | | | |
|---|--------------|--------------|--|
| | 0,490 | 0,039 | Стимулятор 5-гидрокситриптамина |
|  | 0,546 | 0,096 | Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора |
| | 0,510 | 0,072 | Активатор кальциевых каналов |
| | 0,466 | 0,013 | Антипротозойная |
| | 0,630 | 0,058 | Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора |

| | | | |
|---|--------------|--------------|--|
|  | 0,716 | 0,023 | Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора |
| | 0,707 | 0,033 | Ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора |
| | 0,528 | 0,009 | Антипротозойная |
| | 0,444 | 0,015 | HCV IRES ингибитор |

Результаты виртуального скрининга полученных нами бензимидазолхиназолинов показали их вероятную антипротозойную и противовирусную активность.

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.

Выводы

1. Изучена трёхкомпонентная реакция 2-аминобензимидазола, циклоалканонов (циклогексанон, циклопентанон) и бензальдегидов. Показано, что продуктами конденсации являются 2-арил-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[4,5]имидоазоло[1,2-а]хиназолины и 9-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[4,5]имидазо[1,2-а]циклопента [а]пиримидин соответственно.
2. Строение продукта реакции свидетельствует об определенной стадийности реакции: образование основания Шиффа между 2-аминобензимидазолом и бензальдегидом, последующее его взаимодействие с циклогексаноном и гетероциклизация интермедиата.
3. Состав и строение вновь полученных веществ установлены с помощью элементного анализа, ИК-спектра и ЯМР.
4. Прогноз биологической активности полученных соединений свидетельствует о перспективности прикладного изучения подобных соединений с различными фармакофорными фрагментами.