

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 биорганической химии

**Синтез, строение и пути образования замещенных  
бензимидазологексагидрохиназолинов**

**АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ**

Студента 2 курса 241 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Институт химии

Аль Фахдави Абдулхамид Хуссейн Абдуллаха

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

подпись, дата

А.П.Кривенько

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

подпись, дата

О.В.Федотова

инициалы, фамилия

Саратов 2017

**Актуальность работы:** В настоящее время синтез новых биологически активных соединений по-прежнему является важным направлением органической химии. Множество лекарственных препаратов, применяемых сегодня в медицине, содержат в своем составе азотсодержащие пяти- и шестичленные гетероциклические системы, в том числе бензимидазольную, хиназолиновую и пиримидиновую. Данные структуры широко распространены в живой природе, где участвуют во многих важных биологических процессах. В частности пиримидиновый и хиназолиновый циклы, входят в состав барбитуратов 1,3,5-тригидрокси-пиримидина, обладающих снотворным, противосудорожным, наркотическим действием, а также витаминов группы В, коферментов и антибиотиков.

Синтез бензимидазолохиназолинов, представлен в литературе отдельными представителями, практически отсутствуют данные по построению систем, содержащих фенольные фрагменты, введение которых целесообразно для придания практически полезных свойств (дезинфицирующее, противогрибковое, для лечения заболеваний кожи, консервации лекарственных препаратов). Остаются открытыми вопросы путей синтеза данных соединений и изучения их фармакологической активности.

**Цель работы:** Синтез новых, потенциально биологически активных, гидроксифенилбензимидазолохиназолинов на основе доступных карбонильных соединений и 2-аминобензимидазола.

**Задачи исследования:** - проведение 3-х компонентной циклоконденсации 2-аминобензимидазола, циклогексанона и гидроксильированных ароматических альдегидов (протокатеховый, *n*-оксибензальдегид, салициловый), в условиях термического воздействия в растворе N,N-диметилформамида;

- выявление путей образования целевых веществ посредством выделения интермедиатов;

- установление состава и строения полученных веществ с помощью элементного анализа и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров;

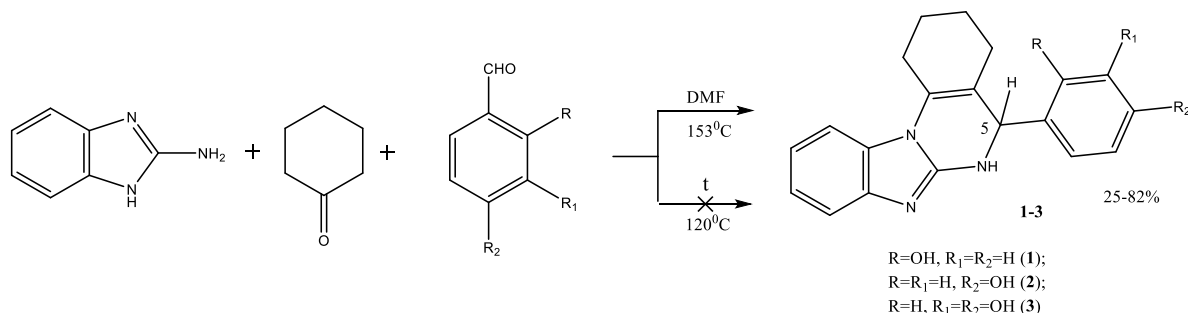
- оценка возможной биологической активности полученных соединений с помощью сервиса PASS Online.

<http://pharmaexpert.ru/PASSOnline/index.php>.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**1. Трехкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола, циклогексанона и ароматических альдегидов. Синтез гидроксифенилзамещенных бенз[4,5]имидазоло-1,2,3,4,5,6-гексагидро[1,2-а]хиназолинов**

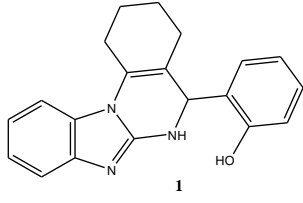
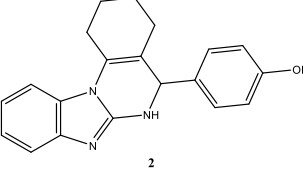
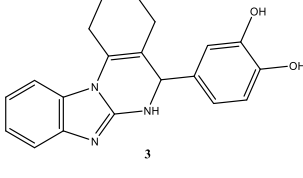
С целью получения новых представителей ряда бензимидазолохиназолинов и установления влияния положения и числа гидроксильных групп в альдегидной компоненте на выход продуктов, нами проведена трехкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола, циклогексанона и гидроксильированных бензальдегидов - протокатехового (3,4-дигидроксибензальдегида), салицилового (*o*-гидроксибензальдегида), *p*-гидроксибензальдегида.



При кипячении эквимольных соотношений реагентов в течение 3 часов в *N,N*-диметилформамиде (высокая растворяющая способность,  $T_{\text{кип.}} 153^{\circ}\text{C}$ ), получены гидроксифенилбенз[4,5]имидазоло-1,2,3,4,5,6-гексагидро[1,2-а]хиназолины **1-3**, выходы которых колеблются от 25% до 82%, характеристики последних представлены в **таблице 2.1.1**.

Таблица. 2.1.1 - Характеристики бензимидазологексагидрохиназолинов

1-3

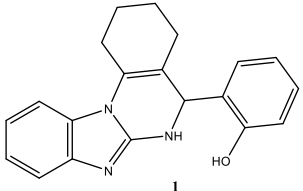
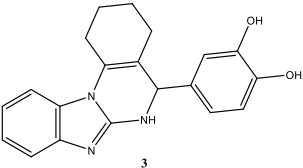
Продукт реакции	Т <sub>плав.</sub> °C	Rf*	Найдено, Вычислено, %			Выход %
			C	H	N	
 1	190-193	0,39	<u>74,25</u> 75,69	<u>5,98</u> 6,03	<u>13,53</u> 13,24	82
 2	188-192	0,21	<u>75,24</u>	<u>5,61</u>	<u>13,84</u> 13,86	25
 3	192-195	0,31	<u>72,07</u>	<u>5,71</u>	<u>12,86</u> 12,61	55

\* гексан : хлороформ : этилацетат 2:2:1

В отсутствие растворителя, даже при продолжительном нагреве (24ч) при 120<sup>0</sup>C, реакция не протекает и происходит осмоление реакционной смеси, вероятно, из-за высокой концентрации реагентов.

Состав и строение полученных гидроксифенилзамещенных бенз[4,5]имидазоло-1,2,3,4,5,6-гексагидро[1,2-а]хиназолинов **1,3** подтверждено данными элементного анализа, ЯМР <sup>1</sup>H спектров. В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах имеются синглеты метиновых протонов Н<sup>5</sup> (6.22-6.24 м.д.), NH протонов (9.02-11.91 м.д), мультиплеты протонов алицикла (1.2-2.5 м.д.), бензольных колец (6.54-7.12 м.д.) и (7.10-7.69 м.д.), гидроксильных групп (8.16-10.29 м.д), представленные в **таблице 2.1.2**. Положение двойной связи C<sub>4a</sub>-C<sub>12a</sub> подтверждается наличием синглета сигнала протона Н<sup>5</sup> (**рисунок 1**).

Таблица. 2.1.2 – Сигналы в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах бензимидазоло гексагидрохиназолинов **1,3** ( $\delta$ , м.д.)

Соединение	NH (1H, с)	OH (1H, с)	H <sup>5</sup> (1H, с)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (фен., 4H, м)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (имидаз., 4H, м)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (8H, м)
	11,91	10,29	6,24	7,40-7,69	7,12-6,87	2,54-1,89
	9,02	9,18 8,16	6,22	7,48-7,10	6,92-6,54	2,23-1,10

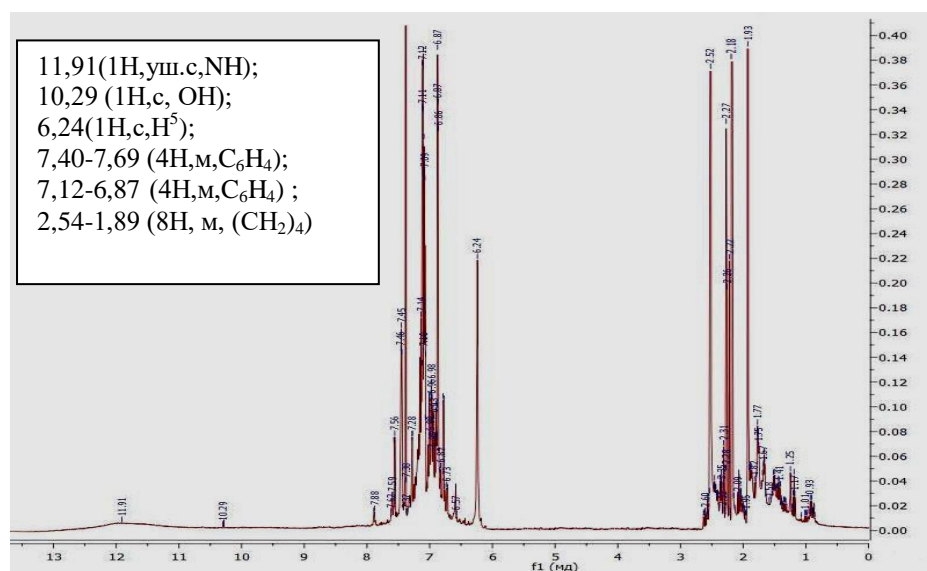


Рисунок 1 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 5-(2-Гидроксифенил)-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазоло[1,2-а]хиназолина (**1**)

Наиболее высокий выход *орто*-гидроксифенил бензимидазологексагидрохиназолина **1** (82%), можно объяснить его стабилизацией за счет внутримолекулярной водородной связи (Рисунок 2) с образованием шестичленного квази-кольца (пространственное сближение NH и OH групп) и вследствие этого понижением растворимости.

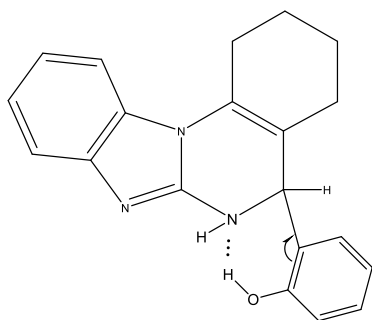


Рисунок 2 – Внутримолекулярная водородная связь в *орто*-гидроксифенилбензимидазологексагидрохиназолине **1** между гидроксильной группой и пространственно близкой NH-группой пиримидинового фрагмента

Подтверждением наличия ВВС ( $\text{HN}\cdots\text{HO}$ ), также является смещение сигнала протона NH в слабое поле в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединения **1** (11,91 м. д.) в отличие от соединения **3** (9,02 м. д.).

С помощью метода молекулярной механики (MM2), была рассчитана потенциальная энергия молекул **1-3**. Минимальной энергией обладает *орто*-гидроксифенилбензимидазологексагидрохиназолин **1** (7.19 Ккал/моль), максимальной пара-гидроксифенилзамещенный аналог **2** (12.82 Ккал/моль). В процессе оптимизации энергии молекулы **1** (MM2 Minimize), наблюдается сближение между атомом водорода гидроксильной группы и атомом азота пиримидинового кольца, межъядерное расстояние  $\text{HN}\cdots\text{HO}$  1.7 Å, что достаточно для образования водородной связи (Рисунок 3), для соединения **2** расстояние составило 6.7 Å.

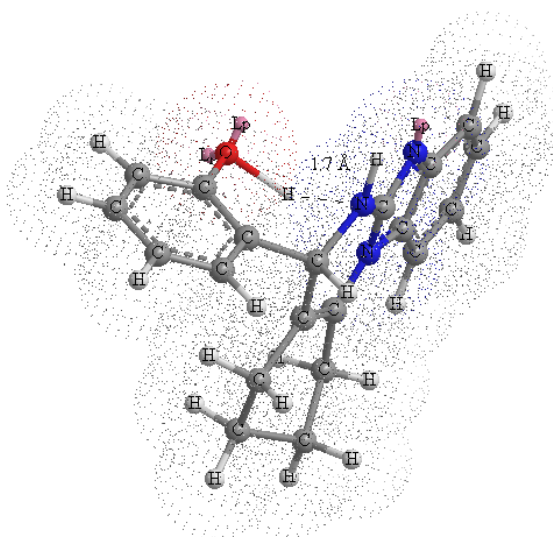
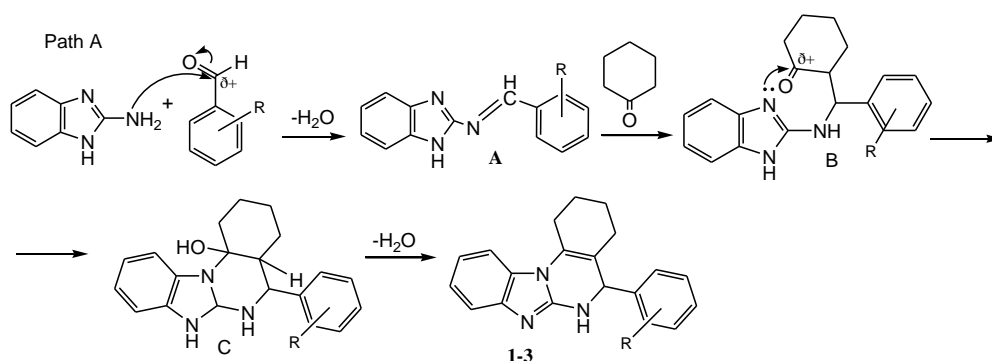


Рисунок 3 – Оптимизированная геометрия *орто*-гидроксифенилбензимидазологексагидрохиназолина **1** и межъядерное расстояние между атомом азота

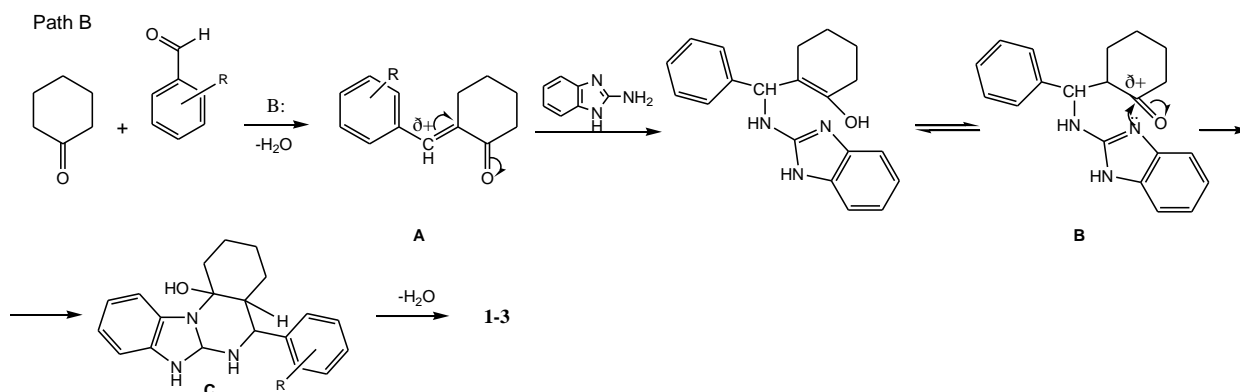
пиримидинового кольца и атомом водорода гидроксильной группы (метод молекулярной механики ММ2)

В связи с этим, наименьший выход (25%) имеет *para*-гидроксифенилбензимидазологексагидрохиназолин **2**, имеющий большую потенциальную энергию (12.82 Ккал/моль) и для которого образование ВВС невозможно ( $\text{HN}\cdots\text{HO}$  6.7 Å).

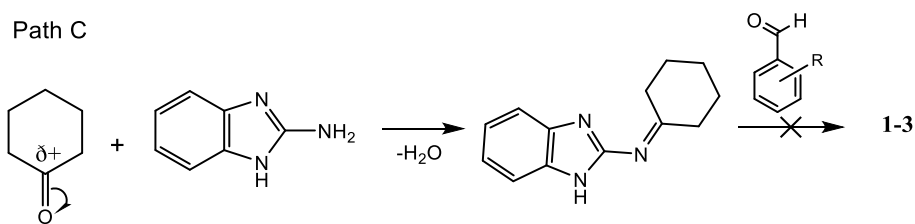
Формирование бензимидазологексагидрохиназолинов **1-3**, можно представить через первоначальное образование альдимины **A**, его последующую конденсацию с циклогексаноном, азоциклизацию возникающего аминокетона **B** и дегидратацию (транс-элиминирование) интермедиата **C** (Путь А):



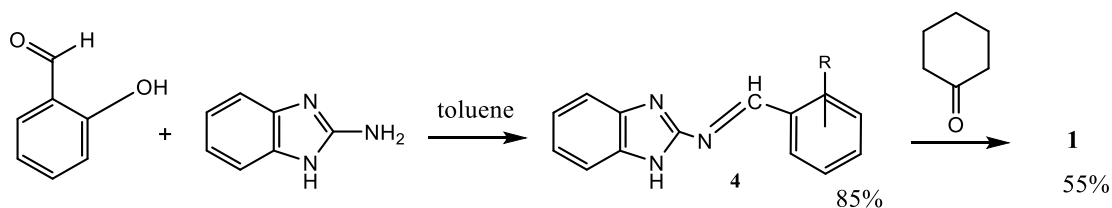
Нельзя исключать и другой путь (Путь В) через первоначальную кротоновую конденсацию альдегида и циклогексанона, катализируемую основанием (аминоазолом), с образованием  $\alpha,\beta$ -непредельного кетона **A**, его последующее взаимодействие с 2-аминобензимидазолом как 1,4-сопряженное присоединение, азоциклизацию возникающего аминокетона **B** и дегидратацию интермедиата **C**:



Возможность промежуточного образования продукта конденсации циклогексанона с аминоазолом (Путь С) мы исключаем из-за меньшей карбонильной активности циклогексанона по сравнению с альдегидами:



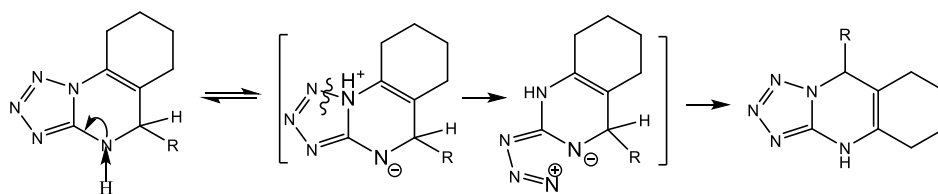
С целью установления стадийности, нами проведен, на примере соединения **1**, встречный двухстадийный синтез, посредством взаимодействия предварительно синтезированного альдимины **4** (на основе салицилового альдегида и 2-аминобензимидазола) и циклогексанона. При этом был получен ожидаемый бензимидазологексагидрохиназолина **1** с выходом 55%:



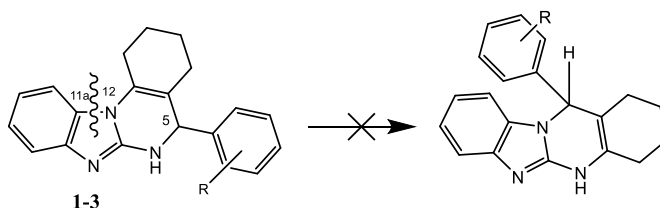
Константы продукта полностью совпали с таковыми для соединения **1**, полученного при трехкомпонентной конденсации, что свидетельствует в пользу пути А.

Следует особо отметить, что синтезированные бензимидазологексагидрохиназолины **1-3** имеют угловое сочленение колец, достаточно редко встречающееся в ряду конденсированных азолазинов, в отличие от родственно построенных тетразол-содержащих систем, которые реализуются в форме смеси позиционных изомеров (угловых и линейных). В некоторых работах, формирование линейных изомеров рассматривается через тетразоло-азидную перегруппировку их предшественников с угловым сочленением колец:





В нашем случае перегруппировка не протекает из-за трудности разрыва связи  $C_{11a}-N_{12}$  (по сравнению со связью  $N-N$  в триазол-содержащих системах), ответственной за изомеризацию, что и позволяет остановить реакцию на стадии образования соединений **1-3**:



Наличие в соединениях **1-3** фармакофорных фрагментов, создает перспективу изучения их фармакологической активности.

## 2.2 Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ

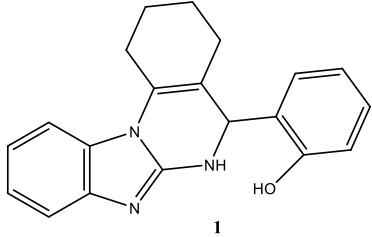
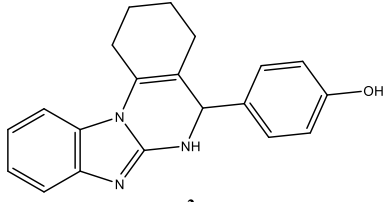
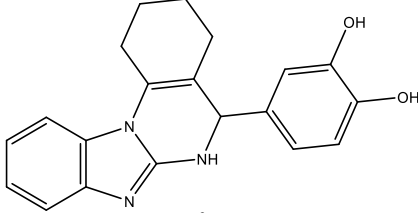
С целью выявления направления возможной биологической активности полученных нами соединений осуществлен виртуальный скрининг с помощью программы PASS.

Программа PASS выполняет прогноз спектров биологической активности химических соединений по их структурным формулам. Для компьютерного прогнозирования нами был использован демонстрационный вариант программы PASS в Интернет <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/predict.php>, который позволяет получить прогноз 319 видов биологической активности.

С помощью компьютерного прогноза в ряду бензимидазологексагидрохиназолинов были выявлены структуры с умеренной степенью вероятности ( $90\% > P_a > 50\%$ ) проявления различных видов активности при отсутствии нежелательных побочных эффектов ( $P_i$ ).

Спектр наиболее вероятной биологической активности, рассчитанный с использованием программы PASS представлен в таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1 - Спектр наиболее вероятной биологической активности гидроксифенилзамещенных бензимидазологексагидрохиназолинов **1-3**, рассчитанный с использованием программы PASS.

Соединение	Вероятность проявления		Вид активности
	Pa, %	Pi, %	
 1	63,0	5,8	Антагонист $\alpha$ , $\beta$ никотиновых рецепторов ацетилхолина
	56,4	1,3	Антипротозойная
	53,2	1,8	Противовирусная (вирус гепатита-С)
	47,7	6,6	Ингибитор тиоредоксинов
 2	63,0	5,8	Антагонист $\alpha$ , $\beta$ никотиновых рецепторов ацетилхолина
	60,4	4,0	Антипротозойная
	51,8	4,3	Лечение облысения
	54,6	7,8	Ингибитор фосфатазы
 3	59,2	7,4	Антагонист $\alpha$ , $\beta$ никотиновых рецепторов ацетилхолина
	57,4	1,2	Антипротозойная
	57,0	1,1	Противовирусная (вирус гепатита-С)
	55,3	1,1	Уменьшение проницаемости мембраны

Для соединений 1-3, наблюдается схожая вероятность проявления умеренной активности (51-63%) антипротозойной, противовирусной, ингибирующего действие на определенные типы ферментов.

### Выводы

1. Осуществлен трехкомпонентный синтез гидроксифенилбенз[4,5]имидазоло-1,2,3,4,5,6-гексагидро[1,2-а]хиназолинов, различающихся числом и положением гидроксильных групп в бензольном кольце, на основе синтетически и коммерчески доступных реагентов (2-аминобензимидазол, салициловый альдегид, 3,4 - диоксибензальдегид, *n*-оксибензальдегид, циклогексанон).

2. Высокий выход *o*-гидроксифенилбензимидазологексагидрохиназолина **1** (82%), по сравнению с *n*-гидроксифенил- *m,n*-дигидроксифенил замещенным бензимидазологексагидрохиназолинами **2-3** (25-55%), объяснен его стабилизацией за счет ВВС HN<sup>+</sup>OH (спектры ЯМР <sup>1</sup>H и MM2 расчет).
3. Обсуждены вероятные схемы образования гидроксифенилбензимидазологексагидрохиназолинов и экспериментально обоснована одна из них, посредством встречного синтеза.
4. Состав и строение вновь полученных веществ установлены с помощью элементного анализа, ЯМР <sup>1</sup>H спектров.
5. Результаты виртуального скрининга вновь синтезированных соединений, показали их вероятную умеренную антипротозойную, противовирусную активность и ингибирующее действие на определенные типы ферментов.

#### **Публикации автора**

1. Ивонин М.А., Аль Фахдави А.Х., Сорокин В.В. Трехкомпонентный синтез замещенных бензимидазолоцикланопиримидинов // Межвуз. сб. науч.тр. XI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов. 2016. С.19-20.