

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

**Взаимодействие 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов с  
бинуклеофильными реагентами**

**АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ**

Студентки 4 курса 412 группы  
направления 04.03.01 – Химия  
Института химии  
Сурниной Владлены

Научный руководитель:

доцент, к.х.н.

\_\_\_\_\_

Я. Г. Крылатова

подпись, дата

Зав. кафедрой:

д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

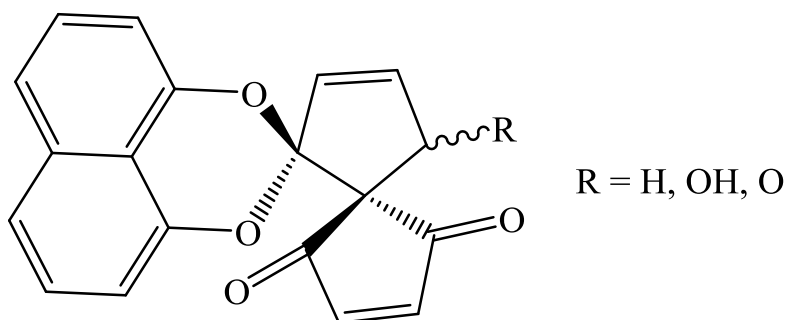
О.В. Федотова

подпись, дата

Саратов, 2018

## ВВЕДЕНИЕ

Основу биологически активных соединений встречающихся в природе часто представляет класс спиросоединений. Так, например, спиро –мамакон 1 проявляет мощные цитотоксические и противомикробные свойства [1]. Так же было отмечена высокая эффективность спиросоединений в области изучения противовирусных, противотуберкулезных, антибиотических препаратов. [2-3]



**1**

Циклические кетоны являются исходными веществами для получения важного класса органических спиросоединений, которые близки по структуре к природным веществам проявляющие биологическую активность, что делает 2,4-диарилбicyclo[3.3.1]нон-2-ен-9-оны привлекательными для получения на их основе спиросоединений.

Несмотря на активное развитие прикладных исследований химическая активность бициклононенов и их применение изучено не столь глубоко, и еще в меньшей степени были изучены их взаимодействие с бинуклеофильными реагентами и их свойства.

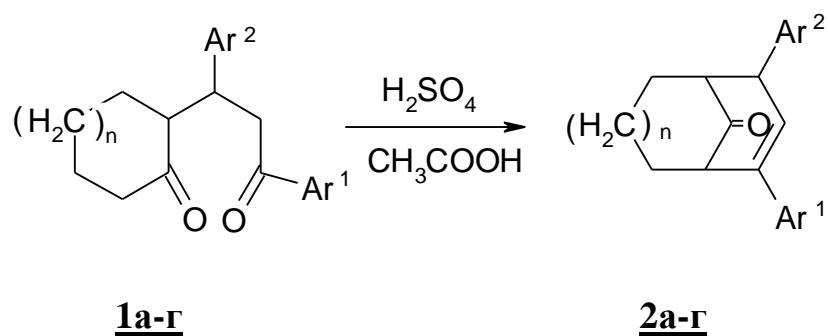
Поэтому целью работы является синтез продуктов взаимодействия 2,4-диарилбicyclo[3.3.1]нон-2-ен-9-онов с бинуклеофильными реагентами и поиск путей их дальнейшего применения.

## 2. Цель исследования и обсуждение результатов

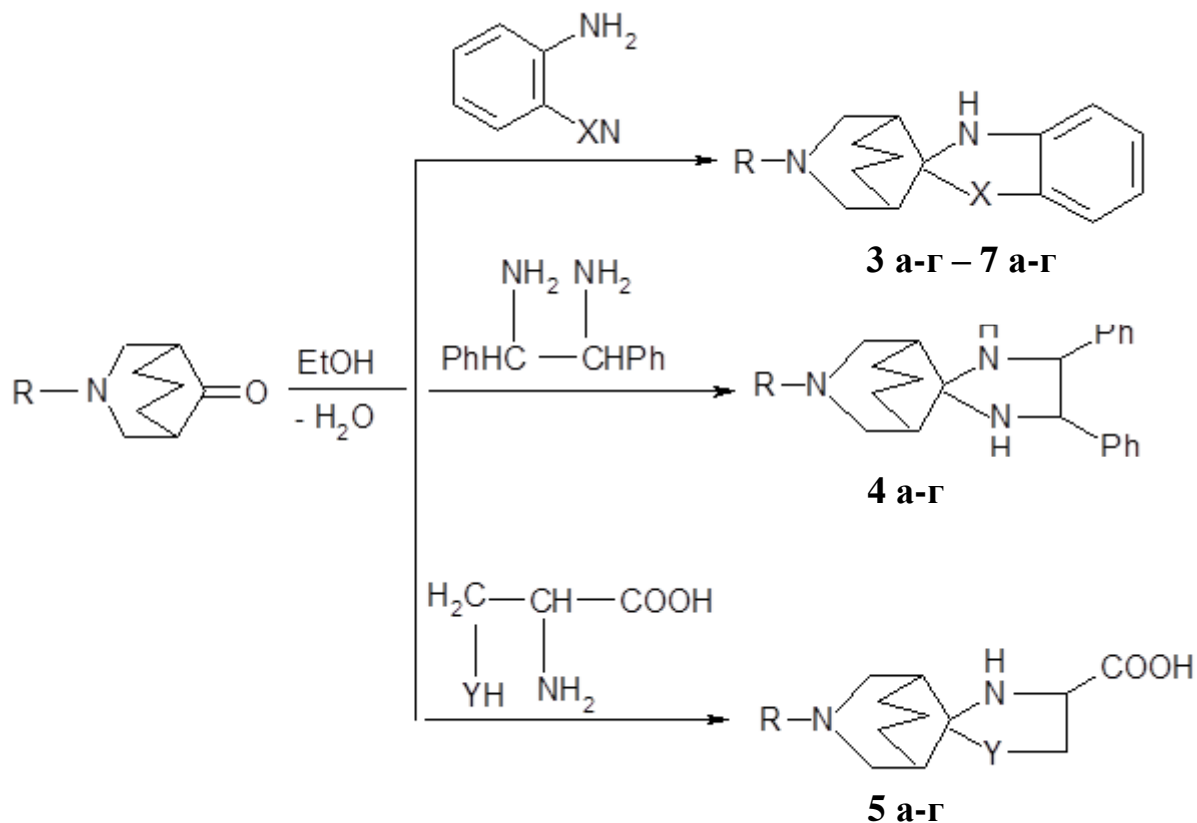
Несмотря на то, что бициклические непредельные кетоны представляют собой перспективную группу органических соединений, обладающих большим синтетическим потенциалом и возможностью получения на их основе физиологически активных соединений, N-производные на их основе крайне немногочисленны.

Синтез спиросоединений, построенных на основе 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-она, является одним из актуальных направлений, а также открывает пути к дальнейшей модификации спироструктуры и получению новых соединений, обладающих различной биологической активностью.

На первом этапе исследования нами были синтезированы исходные бициклические кетоны, исходя из полуциклических 1,5-дикетонов **1a-г**. Реакция проводилась в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии концентрированной серной кислоты. Нагревание проводили на кипящей водяной до исчезновения исходного дикетона по данным ТСХ. При охлаждении выпадают белые кристаллы 2,4-диарилбициклоалкенонов **2a-б** с выходом 89-99%, которые отфильтровывали, промывали ледяной уксусной кислотой и перекристаллизовывали из пропанола-2.



Известно, что N-замещенных 3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-оны (**3a-г**) гладко взаимодействуют с NH,NH-, NH,SH- и NH<sub>2</sub>OH-бинуклеофильными реагентами (о-фенилендиамин, 1,2-дифенилэтан-1,2-диамин, аминотиофенол, 2-аминофенол, цистеин, серин) с образованием



R = PhCH<sub>2</sub> (**a**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub> (**б**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub> (**в**), Me<sub>3</sub>COC(O) (**г**);

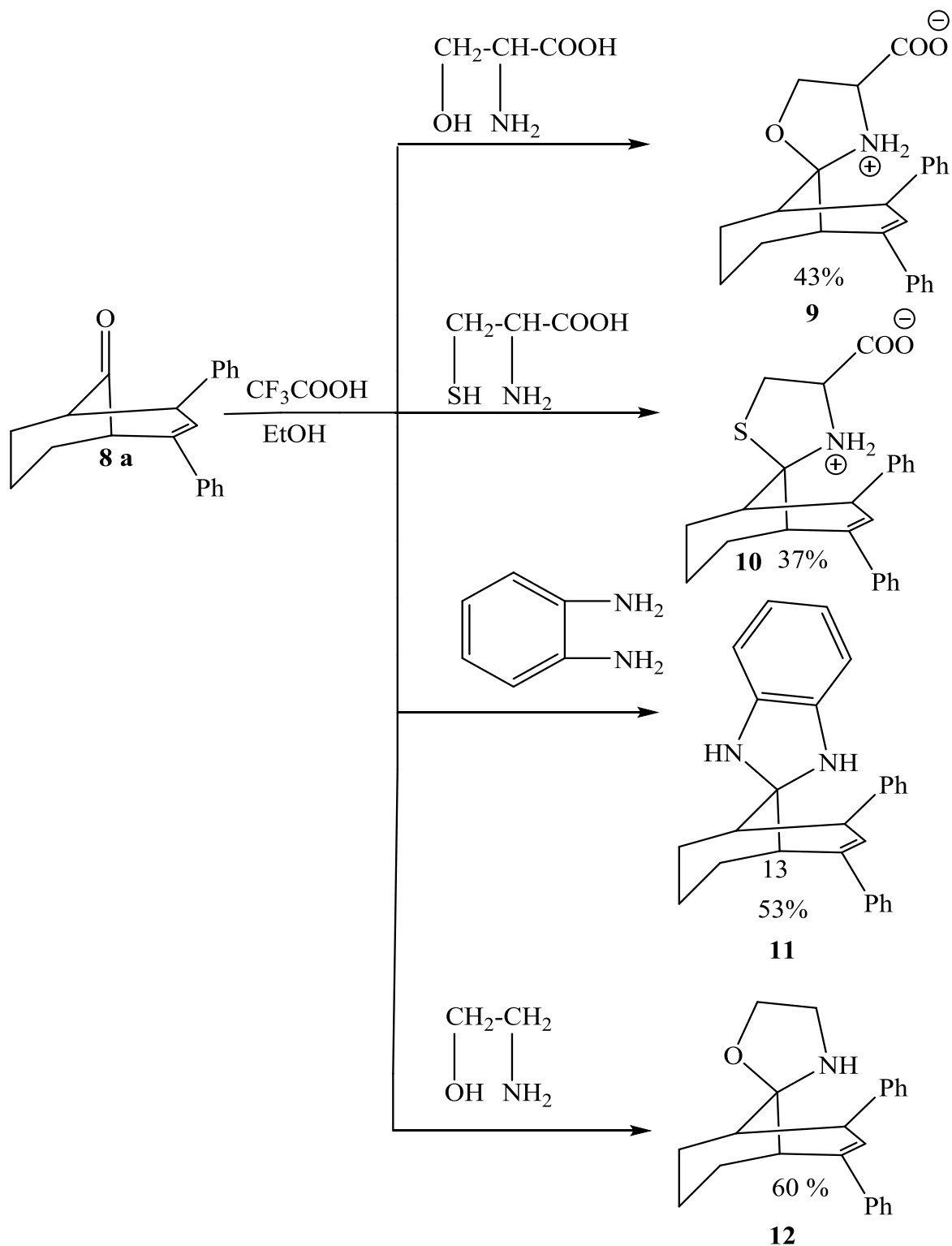
X = NH (**3**), S (**6**), O (**7**); Y = S (**4**), O (**5**).

азабициклоспиросоединений (**3a-г-7a-г**) с выходами 65-85% при кипячении в этаноле или водном этаноле (в реакциях с аминокислотами) в присутствии каталитического количества трифторуксусной кислоты.

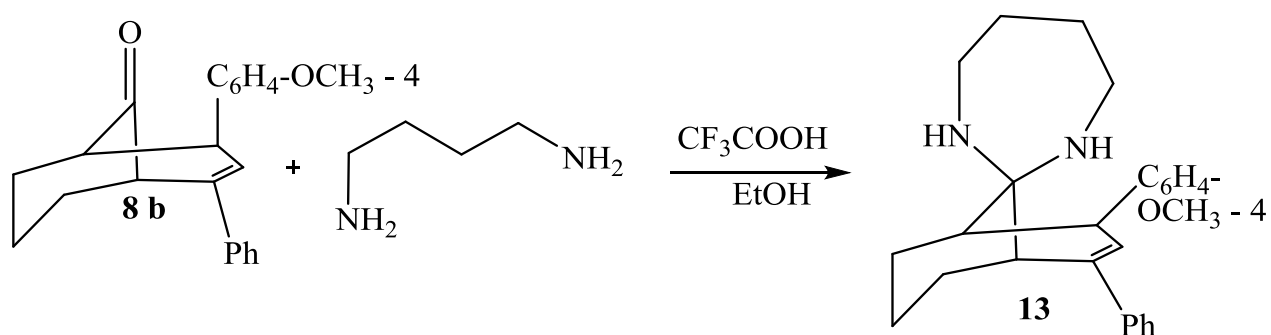
Нами при проведении реакции 2,4-дифенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-она с бинуклеофильными реагентами в мольных соотношениях 1:1 в водном **8a** этаноле без добавления трифторуксусной кислоты при нагревании до 78 °С в течение более 30 часов, что не были обнаружены продукты взаимодействия.

При добавлении каталитических количеств трифторуксусной кислоты в тех же условиях исходный кетон полностью реагирует через 10 часов (по данным ТСХ) с образованием 2,4-дифенилспиро[бицикло[3.3.1]нонен-9,2'-

оксазолидин]-2-ен-3'-иум-4'-карбоксилата **9**, 2,4-дифенилспиро-  
 [бицикло[3.3.1]нонан-9,2'-тиазолидин]-2-ен-3'-иум-4'-карбоксилата **10**, 2,4-  
 дифенил-1,3-дигидроспиро[бензол[d]имидазол-2,9-бицикло[3.3.1]нонан]-2-ена  
**11**, 2,4-дифенилспиро[бицикло[3.3.1]нонен-9,2'-оксазолидин]-2-ена **12** с  
 выходами 43% , 37% , 53% и 60% соответственно.



При взаимодействии 2-фенил-4-(4'-метоксифенил)бицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-она **8 b** с 1,4-диаминобутаном в соотношении 1:10 в абсолютном этаноле с добавлением каталитических количеств трифторуксусной кислоты полностью реагирует в течении 8 часов (по данным ТСХ) с образованием 2-фенил-4-(4'-метоксифенил)бицикло[3.3.1]нонан-9,2'-[1,3]дiazепан]-2-ена **13** с выходом 92,9 %.



Вероятная схема реакции:

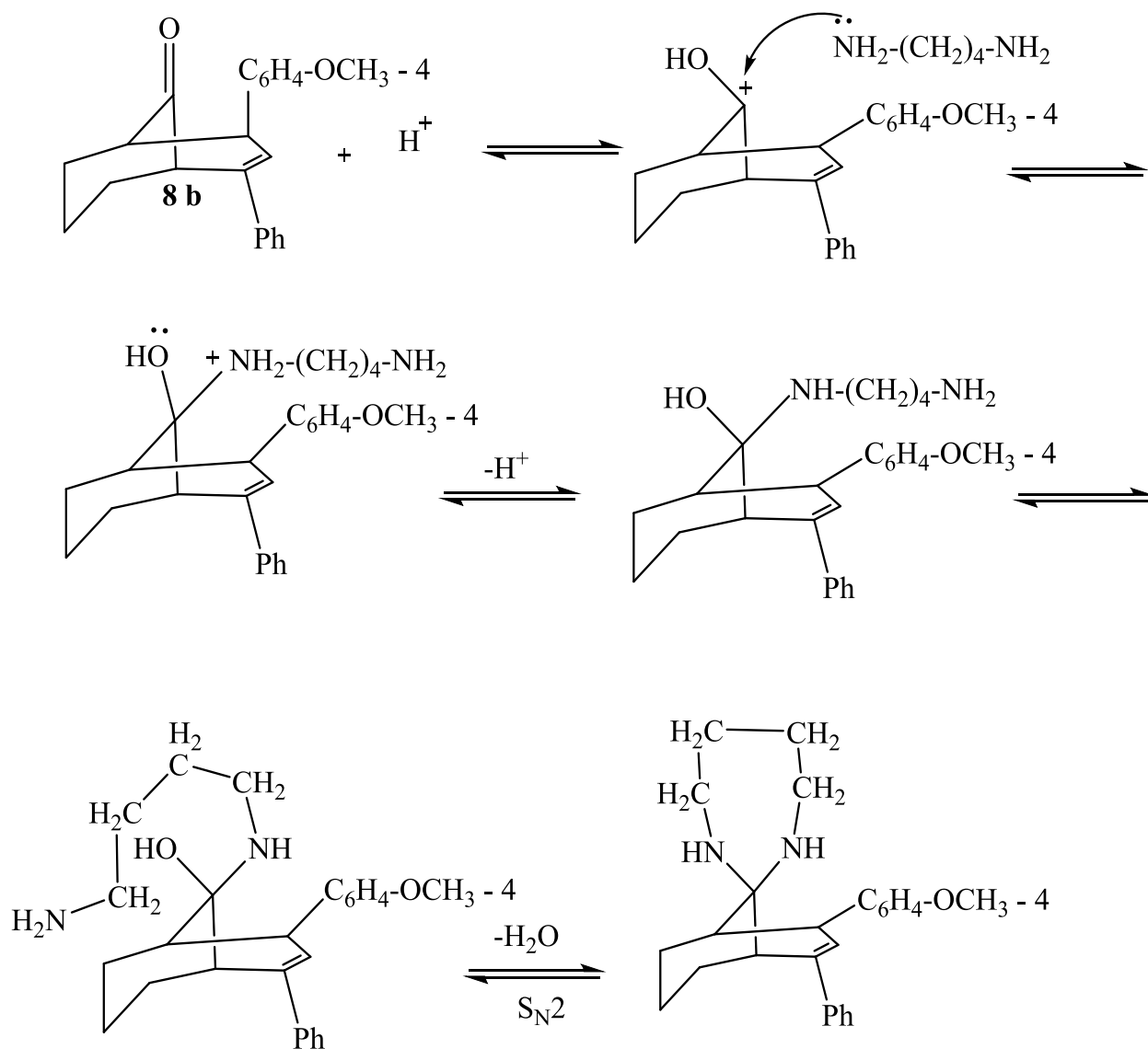


Таблица 1 – Выходы, Т плавления и  $R_f$  полученных продуктов 9-13

Соединение	$R_f$ (гексан: дихлорметан: этилацетат=3:1:1)	Т плавления, °C	Выход,%
<b>9</b>	0,78	130-135	43
<b>10</b>	0,8	175-180	37
<b>11</b>	0,9	180-182	53
<b>12</b>	0,75	137-139	60
<b>13</b>	0,85	155-157	92,9

## **Компьютерная оценка спектра биологической активности синтезированных соединений**

Поиск новых потенциальных лекарственных препаратов связан с проведением дорогостоящих и трудоемких синтезов, а также биологических испытаний, включающих доклиническую стадию, определение токсикологических характеристик, выявление сопутствующих и нежелательных побочных явлений мутагенного и канцерогенного характера и др. Зачастую эти затраты оказываются напрасными, так как новые синтезированные соединения не проявляют требуемой активности. Во избежание больших затрат времени и средств, весьма эффективным является проведение компьютерного скрининга, который был использован нами на начальном этапе изучения биологической активности полученных соединений.

Программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance) выполняет прогноз спектров биологической активности химических соединений по их структурным формулам, и работает с так называемыми лекарственноподобными (drug-like) молекулами, которые введены в обучающую выборку, база данных которой содержит более 43000 веществ. На данный момент программа прогнозирует 2468 видов активностей, с точностью прогноза в среднем 85%. При этом, если молекула имеет несколько видов биологической активности (различные "биологически активные центры"), то существующая версия PASS будет пытаться предсказать все эти виды активности независимо друг от друга. Как правило, в обучающей выборке несколько (или даже много) веществ, обладающих определенным видом активности, и программа оценивает вероятность принадлежности к классам "активных" и "неактивных". Программа была разработана в Институте биомедицинской химии РАН им. В.Н. Ореховича (г. Москва <http://www.pharmaexpert.ru/>).

С использованием программы был выполнен компьютерный прогноз биологической активности всех синтезированных соединений. На основании компьютерного прогноза были выявлены структуры с высокой степенью



вероятности ( $90\% > P_a > 50\%$ ) проявления различных видов биологической активности при отсутствии нежелательных побочных эффектов ( $P_i \text{ min}$ ). В зависимости от строения исследуемых веществ виды биологической активности и вероятности проявления ее варьируются. Установлено, что для дигидроксилактонов с наибольшей вероятностью прогнозируется гематоксичное, рвотное, противовоспалительное, противоопухолевое действия, также возможно проявление различных видов ингибирующего и активирующего действия определенных типов ферментов.

Таблица 2 – Предсказанная биологическая активность полученных веществ

Соединение	$P_a$	$P_i$	Назначение
<b>9</b>	0,799	0,034	Лечение фобических расстройств
<b>10</b>	0,732	0,062	Лечение фобических расстройств
<b>11</b>	0,865	0,013	Лечение фобических расстройств
	0,824	0,007	Антагонист никотинового рецептора $\alpha 2 \beta 2$
	0,796	0,012	Антагонист никотинового рецептора $\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha$
	0,785	0,011	Ингибитор лизазы
	0,789	0,039	Субстрат CYP2C12
<b>12</b>	0,878	0,010	Лечение фобических расстройств
	0,726	0,0027	Антагонист никотинового рецептора $\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha$
<b>13</b>	0,820	0,008	Антагонист никотинового рецептора $\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha$
	0,811	0,009	Антагонист никотинового рецептора $\alpha 2 \beta 2$
	0,819	0,027	Лечение фобических расстройств
	0,769	0,034	Тестостероновый ингибитор $17 \beta -$

			егидрогеназы(NADP+)
	0,728	0,006	Сердечно-сосудистый аналептик

Установлено, что для спиросоединений **9, 10** с наибольшей вероятностью прогнозируется активность при лечении фобических расстройств. Для соединений **11, 12, 13** прогнозируется ингибирующее и антагонистическое действие определенных типов ферментов, а также их активность при лечении фобических расстройств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основании обзора литературных данных было отмечено, что спиросоединения имеют большое практическое значение и могут применяться как антимикробные, противовирусные средства. Их можно синтезировать из карбонильных и непредельных соединений.

2. Получены ранее неизвестные спиросоединения на основе 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов. Показано, что реакции 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов с серином, цистеином, орто-фениледиамином, 1,4-диаминобутаном, аминоэтанолом протекают как нуклеофильное замещение карбонильной группы алицикла с образованием соответствующих замещенных спиросоединений.

3. Состав и строение полученных соединений доказаны с помощью элементного анализа и данных ИК, ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии.

4. Выявлен спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений с использованием программы «PASS». Установлено, что полученные соединения проявляют активность в лечении фобических расстройств, ингибирующее и антагонистическое действие к некоторым ферментам.