

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 азолахиназолинов.**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студента(ки) II курса 251 группы  
направления (специальности) 04.04.01 – «Химия»

Института химии

Барякиной 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

## **Введение**

**Актуальность работы.** Мультикомпонентные конденсации бензимидазолохиназолинов являются удобным и экологическим методом получения новых биологически активных соединений. Хиназолиновый и имидазольный фрагмент, содержащийся в составе получающихся веществ, обладает ярко выраженным спектром биологической активности и встречается в большом количестве природных соединений, таких как хиназолиновые алкалоиды, аминокислоты.

Актуальным направлением для исследования является сравнительное изучение биологической активности конденсированных систем на основе полизамещенных и незамещенных циклогексанонов. Полизамещенные циклогексаноны обладают широким спектром биологической активности, поэтому они представляют интерес для исследователей в качестве синтонов для синтеза различных конденсированных систем.

**Целью работы** явился синтез потенциально биологически активных гексагидробензимидазолохиназолинов линейного и углового строения, различающихся наличием или отсутствием заместителей в циклановом фрагменте, изучение стадийности процесса, установление строения продуктов реакции, а так же изучение практически значимых свойств полученных веществ.

**При этом ставились следующие задачи:**

- проведение трехкомпонентной конденсации 2-аминобензимидазола, циклогексанона и бензальдегидов в условиях термической активации;
- изучение стадийности процесса трехкомпонентной конденсации циклогексанона, бензальдегида и 2-аминобензимидазола в условиях термической активации;
- получение комплексов меди (II) на основе синтезированных бензимидазолхиназолинов;

- изучение реакции двухкомпонентной конденсации 2-аминобензоимидазола и 3-R-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов в условиях термической активации;
- оценка возможной биологической активности с помощью сервиса PASSOnline;
- установление практически значимых свойств полученных веществ.
- установление состава и строения полученных веществ с помощью элементного анализа и спектральных методов;

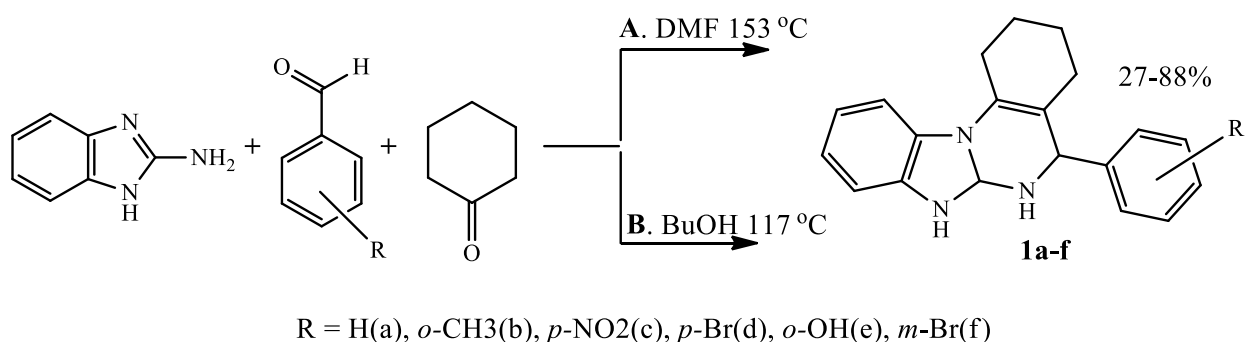
**Научная новизна.** Изучены трехкомпонентные реакции 2-аминобензимидазола, R-замещенного бензальдегида, полизамещенных и незамещенных циклогексанонов. Выделены 5-R-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазо[1,2-a]хиназолины, 2-ацетил-3-гидрокси-1-R-3,12-диметил-1,2,3,4-тетрагидробенз[4,5]имидазо[2,1-b]хиназолины, медные комплексы на основе 5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазо[1,2-a]хиназолина, предложены пути их образования.

**Практическая значимость.** Изучена цитотоксическая активность 5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазо[1,2-a]хиназолина, Целесообразно дальнейшее изучение цитотоксической активности для синтезированных нами бензимидазолхиназолинов, имеющих в орто-, мета-, пара- положении различных электронодонорных и электроноакцепторных групп, и выявление влияния данных групп на биологическую активность препаратов.

## Основное содержание работы.

### 1. Трехкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола, циклогексанона и замещенных бензальдегидов

С целью получения новых представителей в ряду фенилбензимидазолохиназолинов, модификации их структуры посредством введения электронодонорных и электроноакцепторных групп в *орто*- *пара*- и *мета*- положение фенильного заместителя, и изучения влияния различных условий реакции на выход продуктов, была проведена трехкомпонентная реакция конденсации эквимольных соотношений 2-аминобензимидазола, циклогексанона и замещенных бензальдегидов при различных условиях реакции: кипячение в ДМФА 150°C (**A**), кипячение в бутаноле 110°C (**B**).

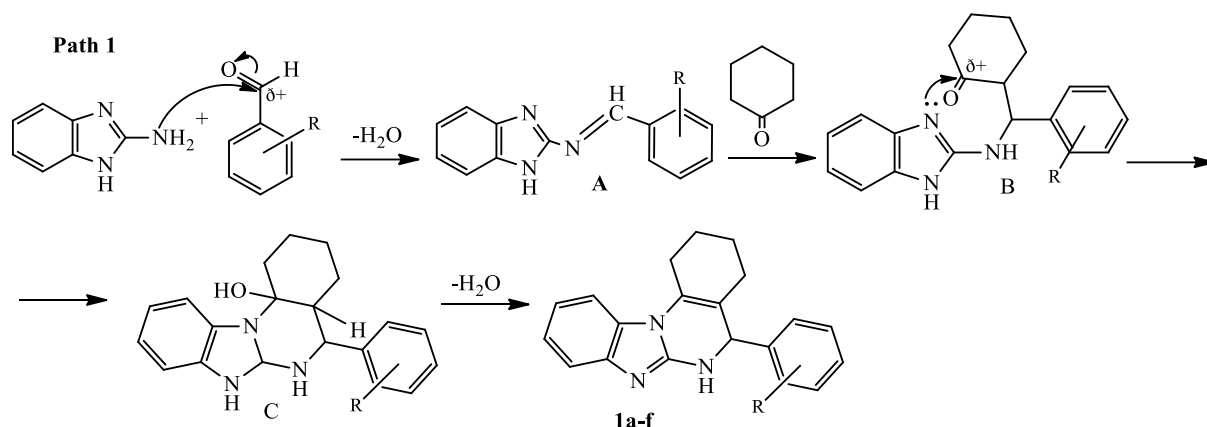


Строение синтезированных веществ подтверждено методами ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и ИК спектроскопии. В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах присутствуют синглеты протонов NH (9,59-12,64 м.д.) и H<sup>5</sup> (5,80-6,57 м.д.), мультиплеты протонов алицикла (0,81-2,94 м.д.), бензимидазольного фрагмента (7,19-6,53 м.д.).

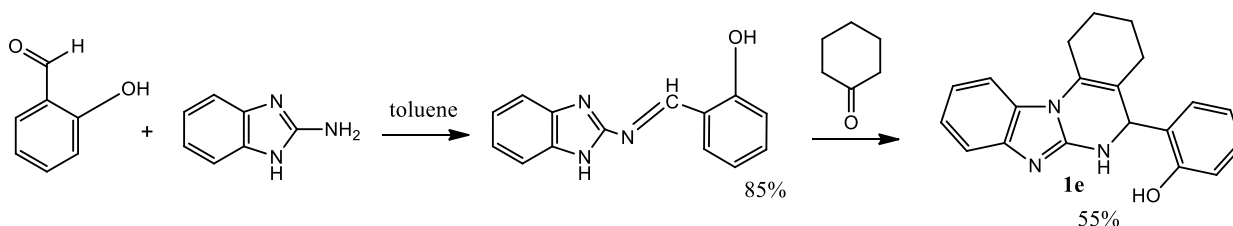
При использовании в реакции в качестве растворителя ДМФА (**A**) выходы составили 27-46%, тогда как использование бутанола (**B**) в качестве растворителя позволяет увеличить выходы реакции до 45-88%. Это связано с легкостью выделения продукта из среды реакции из-за лучшей кристаллизации по сравнению с ДМФА.

Предположительно, есть несколько путей образования бензимидазолохиназолинов. **Путь 1**: первоначальное взаимодействие 2-аминобензимидазола с бензальдегидом с образованием азометина

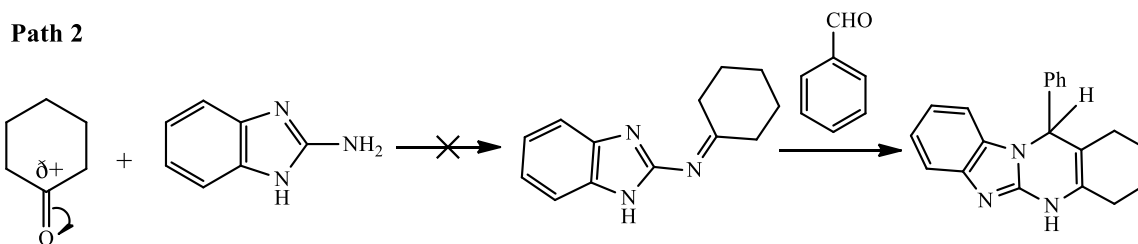
(альदिмина), конденсация его с циклогексаноном с образованием азолохиназолина с угловым сочленением колец:



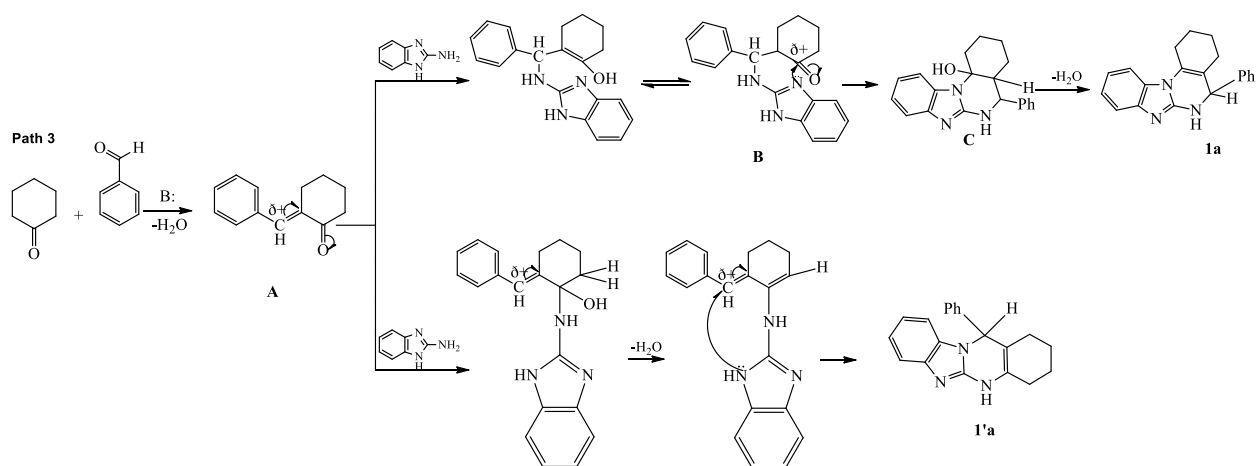
Для доказательства данного пути нами была проведена конденсация 2-амино бензимидазола с *o*-гидроксibenзальдегидом с образованием азометина с выходом 85%, и последующая его конденсация с циклогексаноном дала предположительно продукт углового строения с выходом 55%, константы и спектральные данные которого совпали с продуктом, полученным по многокомпонентной реакции.



**Путь 2** представляет собой первоначальное взаимодействие циклогексанона и 2-аминобензимидазола с образованием циклогексилилиден-1H-бензимидазол-2-амина и последующую конденсацию с бензальдегидом с образованием продуктов линейного строения. Но из-за меньшей карбонильной активности циклогексанона по сравнению с альдегидом, данный путь реакции мы исключаем.



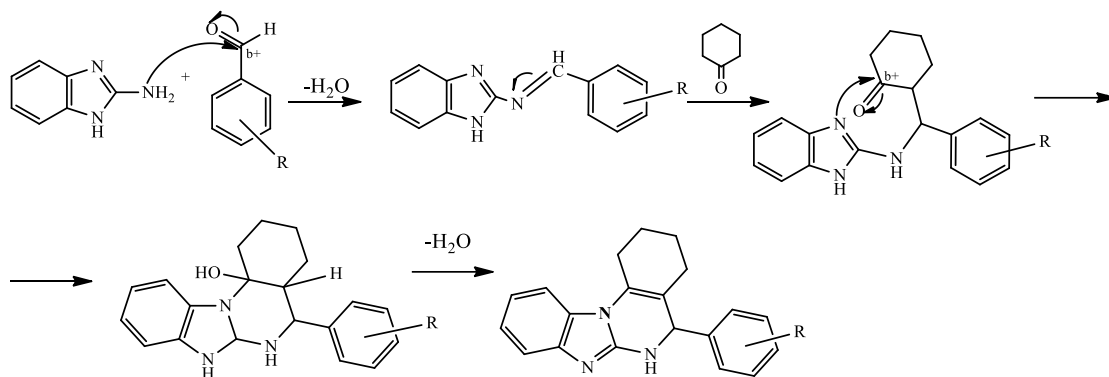
**Путь 3** основан на первоначальной кротоновой конденсации альдегида и циклогексанона, катализируемой основанием (исходным аминоазолом), с образованием бензилиденциклогексанона. Дальнейшая атака 2-аминобензимидазолом может быть по двум различным центрам: а) по кратной связи как 1,4-сопряженное присоединение, азоциклизация возникающего аминокетона **B** и дегидратация интермедиата **C** с образованием продукта **углового** строения. б) По карбонильному атому углерода с дальнейшей циклизацией с участием эндоциклического атома азота 2-аминобензимидазола с образованием **линейного** продукта.



Для доказательства данного пути нами была проведена кротоновая конденсация бензальдегида с циклогексаноном с получением бензилиденциклогексанона, и его последующая реакция с 2-аминобензимидазолом. В результате получена смесь изомеров углового и линейного строения. Примечательно, что изомеры получаются только в случае постадийного синтеза бензимидазолохиназолинов.

В спектре смеси **1-1'a** ЯМР  $^1\text{H}$  было выявлено 2 пика, соответствующих угловому **1a** 5,63 м.д. (1H,с.Н5) и линейному **1'a** 5,41 м.д. (1H,с.Н12) изомерам. В двумерном спектре HSQC имеются кросс-пики, соответствующие угловому **1a** 5,62 м.д. ( $\text{H}^5/\text{C}^5$ ) и линейному **1'a** 5,41 м.д. ( $\text{H}^{12}/\text{C}^{12}$ ) изомерам.

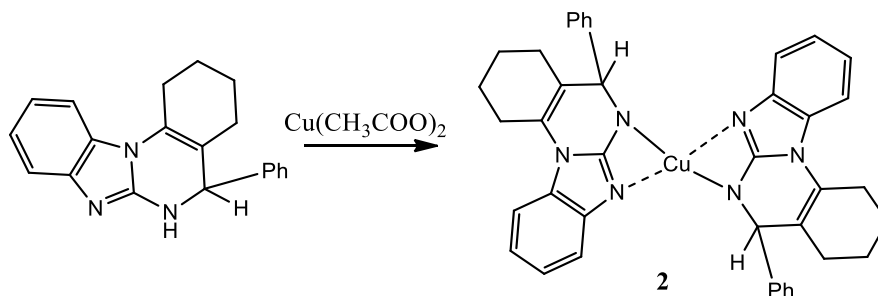
Таким образом, на основании проведенных нами встречных синтезов, предложена вероятная схема образования бензимидазолхиназолинов как первоначальное взаимодействие аминоазолов с бензальдегидом, приводящее к азометину, его конденсация с циклогексаноном, возникновение азолахиназолина с угловым сочленением колец:



## 2. Синтез медных комплексов на основе бензимидазолохиназолинов

Соединения меди (II) играют важнейшую роль во многих фундаментальных процессах в организме. Однако концентрация большого количества ионов  $\text{Cu}^{2+}$  в организме связана с различными заболеваниями. Поэтому изучение новых комплексных соединений актуально в плане синтеза медь селективных сенсоров для аналитической и органической химии, а так же для медицины и ветеринарии.

Комплексообразующие свойства полученных бензимидазолохиназолинов, нами изучены на приме реакции 5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазо[1,2-а]хиназолина с ацетатом меди II.



Наблюдалось изменение окраски с бежевого на сине-зеленый цвет, что предположительно свидетельствуют об образовании комплекса. На УФ

спектре имеется батохромный сдвиг ключевой полосы поглощения бензимидазольного фрагмента по сравнению с исходным бензимидазолохиназолином из-за увеличения сопряжения: с 281 нм до 368 нм.

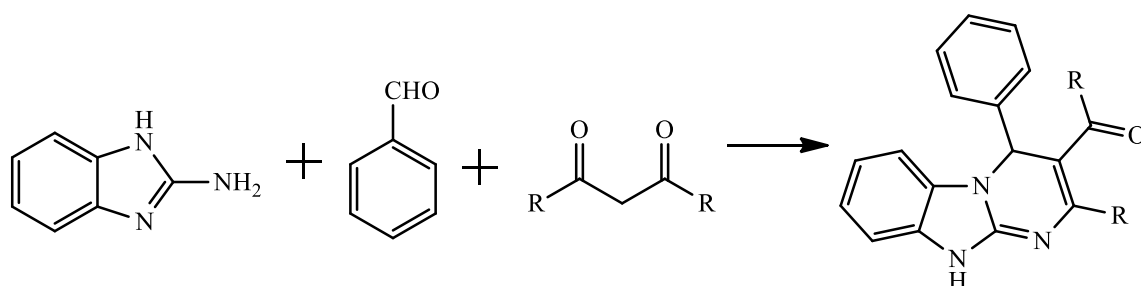
Таким образом, реакции комплексообразования новых полученных нами бензимидазолхиназолинов может стать предметом дальнейших исследований.

### 3. Двухкомпонентная конденсация 3-R-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов с 2-аминобензимидазолом

Синтез полициклических систем на основе замещенных циклогексанонов является отличным методом получения биологически активных соединений, поскольку даже сами исходные субстраты обладают высокой биологической активностью.

В ходе изучения литературных источников, нами было выявлено, что имеется большое число исследований, посвященных трехкомпонентной конденсации ацетилацетона, бензальдегидов и 2-аминобензимидазолом с получением пиримидо[2,1-b]бензимидазола, что является модифицированной реакцией Биджинелли.

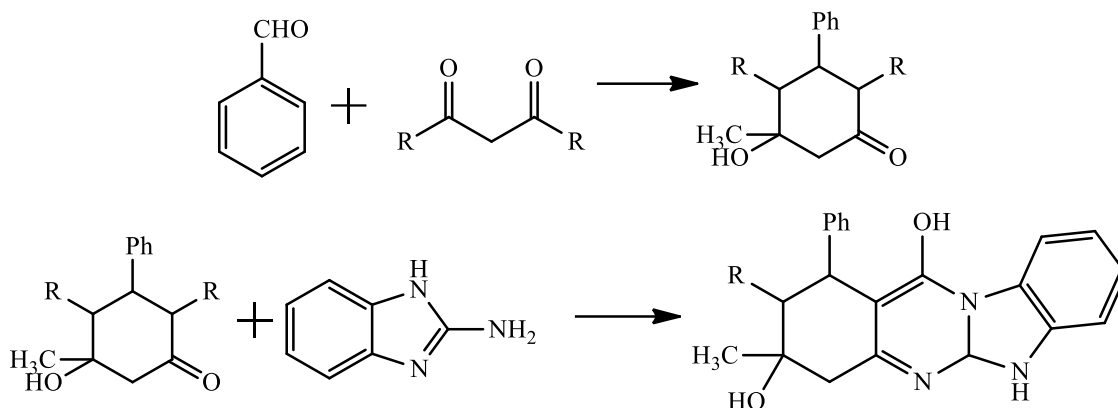
При проведении трехкомпонентной конденсации 2-аминобензимидазола, R-замещенных бензальдегидов и этилацетоацетата получают трициклический 4H-пиримидо[2,1-b]бензимидазол с выходами 68-83%.



Однако, предварительное получение полизамещенных циклогексанонов конденсацией ацетилацетона с бензильдегидом и

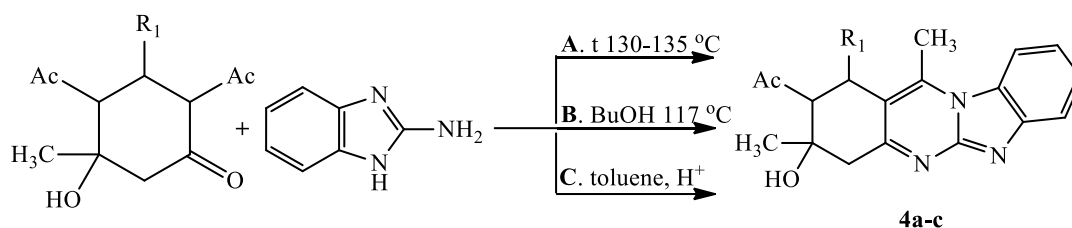


последующей конденсацией с 2-аминобензимидазолом может привести к получению тетрациклических продуктов.



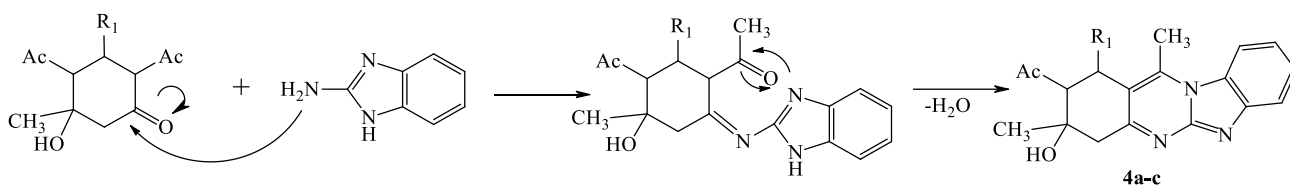
Поэтому в настоящей работе, с целью получения тетрациклических бензимидазолхиназолинов, нами была проведена двухкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола с замещенными циклогексанонами.

В настоящем исследовании нами впервые проведена двухкомпонентная реакция конденсации R-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов с использованием аминирующего агента 2-аминобензимидазола в условиях термической активации с использованием различных условий реакции: сплавление при 130 °С (**A**), кипячение в бутаноле (**b**) и кипячение в толуоле в кислой среде (**c**):



R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub> (**a**), Ph (**b**), Ph-OCH<sub>3</sub> (**c**)

Вероятный механизм образования можно представить как первоначальное взаимодействие карбонильной группы оксоциклогександикарбоксилата с экзоциклическим атомом азота аминоазола с последующей атакой на карбонильную группу ацетильного заместителя эндоциклическим атомом азота и образованием конечного продукта 4.



В ИК спектре соединения **4a** присутствуют полосы валентных колебаний связей C=C ( $1608\text{ см}^{-1}$ ), C=O ( $1687\text{ см}^{-1}$ ), NH группы ( $3244\text{ см}^{-1}$ ). В ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют пики 1,53-1,55 (2H, д.д. H4a-H4b), 7,66-8,33 (4H, м, C6H4), 2,77 (1H, с, CH<sub>3</sub>), 3,20 (1H, с, CH<sub>3</sub>), 3,46 (1H, с, CH<sub>3</sub>).

На выход продуктов реакции большое влияние оказывает условия проведения конденсации. Предположительно, более высокие выходы продуктов **4a-b** в случае кипячения в бутаноле обусловлены легкостью кристаллизации продуктов из среды реакции, по сравнению с ДМФА. Значительное увеличение выходов реакции при проведении конденсации (С) связано с катализирующим действием уксусной кислоты.

Таким образом, двух- и трёхкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола с карбонильными соединениями является удобным способом получения разнообразных соединений ряда азолохиназолинов.

#### 4. Изучение цитотоксической активности 5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазо[1,2-a]хиназолина

Цитотоксическим действием называется повреждающее действие веществ формированием структурных и функциональных изменений в клетке, приводящей к её гибели. В основе действия лежит прямое или косвенное поражение внутриклеточной структуры, сопровождающееся повреждением генетического аппарата клетки, процессов дыхания и других видов пластического обмена.

Бензимидазолохиназолины представляют собой интересные структуры для исследования биологической активности, так как имеют в своем составе хиназолиновый, имидазольный фармакофорные фрагменты, которые входят в состав многих природных высокоактивных веществ, таких как природные алкалоиды и аминокислоты (гистидин).

В ИБФРМ была исследована\* цитотоксическая активность полученного 5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазо[1,2-а]хиназолина, содержащего различные фармакофорные фрагменты: хиназолиновый, имидазольный, фенольный.

Исследование цитотоксической активности проводилось на линии клеток *Vero* – культуре клеток почки Африканской зеленой мартышки. Влияние различных концентраций испытуемого вещества на жизнеспособность клеток проверяли с помощью колориметрического теста для оценки метаболической активности клеток с использованием реагента AlamarBlue. Абсорбция AlamarBlue в отсутствие испытуемого препарата устанавливается как 100% контроль. Клетки культивировали в 96-луночном планшете в питательной среде DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*) в течение 24, 48, 72 часов.

По графику определен показатель ингибирования  $EC_{50}$  - при котором 50% клеток перестают дышать, по этому значению можно судить о степени проявления цитотоксической активности полученных веществ по отношению к клеткам *Vero*.

Таким образом, 5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазо[1,2-а]хиназолин проявляет умеренную цитотоксическую активность ( $EC_{50} \approx 100$  мкг/мл) к линии клеток *Vero*. Целесообразно дальнейшее изучение цитотоксической активности синтезированных нами бензимидазолхиназолинов, имеющих в *орто*-, *мета*-, *пара*- положении различные электронодонорные и электроноакцепторные группы, и выявление влияния данных групп на биологическую активность препаратов.

## Выводы

1. Осуществлен синтез R-5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазо[1,2-a]хиназолинов, различающихся природой замещающих групп (электроноакцепторные, электронодонорные) в бензольном кольце и их положением (-орто, -мета, -пара) посредством трехкомпонентной конденсации 2-аминобензимидазола, незамещенного циклогексанона и R-замещенного бензальдегида;
2. Подтверждена стадийность образования бензимидазолхиназолинов путем проведения встречных синтезов с выделением интермедиатов. Реакция протекает через стадию образования азометина с последующей конденсацией с циклогексаноном;
3. Изучена двухкомпонентная конденсация полизамещенного циклогексанона с 2-аминобензимидазолом. Реакция завершается с образованием 2-метокси-1-R-3,12-диметил-1,2,3,4,5а,6-гексагидробенз[4,5]имидазо[2,1-b]хиназолина;
4. Получен медный комплекс на основе 5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазо[1,2-a]хиназолина;
5. Виртуальный скрининг полученных веществ выявил их умеренную антипротозойную активность, а так же ингибирующее действие, оказываемое на определенные группы ферментов;
6. В результате изучения цитотоксической активности выявлено, что 5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазо[1,2-a]хиназолин проявляет умеренное цитотоксическое действие к линии клеток *Vero*.
7. Состав и строение вновь полученных веществ установлены с помощью элементного анализа, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ .

Основное содержание выпускной квалификационной работы изложено в следующих работах:

1. Ивонин М.А., Дымолазова Д.К., Сорокин В.В. *One-pot синтез замещенных бензимидазолохиназолинов* / XI Всероссийская интерактивная конференция молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» Санкт-Петербург. 27 июня – 1 июля 2016 г. С. 344.
2. Ивонин М.А., Дымолазова Д.К., Сорокин В.В. *СИНТЕЗ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ АЗОЛОХИНАЗОЛИНКАРБОКСИЛАТОВ* // Межвуз. сб. науч.тр. XI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов. 2016.
3. Ивонин М.А., Дымолазова Д.К., Сорокин В.В. *СИНТЕЗ ОРТО-R-ФЕНИЛ БЕНЗИМИДАЗОЛОГЕКСАГИДРОХИНАЗОЛИНОВ С УГЛОВЫМ СОЧЛЕНЕНИЕМ КОЛЕЦ* // Изв. Саратовского университета 2016. Вып. №4. С. 12-17
4. 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.
5. Colorimetric evaluation of the biological activity of the new azoloquinazolines and azolociklanopyrimidines. Ivonin M.A., Vasilkova N.O., Dymolazova D.C., Safarova N.V., Matikenova A.A., Krivenko A.P., Sorokin V.V., Burygin G.L., Prilepskii A.Y., Golubev A.A. // Saratov Fall Meeting 2016: International Symposium «Optics and Biophotonics-IV». 2016. September 27–30, 2016, Saratov, Russia.