

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биорганической химии

Реакция трифторацетилирования
(бензо)пирролодиазациклоалканонов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента 4 курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии
Барабанов Никита Александрович

Научный руководитель

доцент, к.х.н.

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

В.С. Гринёв

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание
фамилия

подпись, дата

О.В.Федотова

инициалы,

Саратов 2019 г.

Введение

Атом азота в гетероциклах и фторсодержащий фрагмент являются очень важными структурными единицами многих биологически активных соединений, включающих в себя современные фармацевтические препараты, средства защиты растений.

В реакцию ацилирования вступают первичные (R – углеводородный радикал, $R' = H$) и вторичные амины (R, R' – углеводородные радикалы), амины, содержащие предельные, непредельные и ароматические радикалы, третичные амины не ацилируются, они образуют соли.

Усиление электрофильности карбонильной группы в галогенангидридах кислот обусловлено отрицательным индуктивным эффектом атома галогена, доминирующим над положительным мезомерным эффектом.

Очень вероятно, что реакция ацилирования начинается с присоединения молекулы ацилирующего агента к молекуле амина за счет неподеленной электронной пары азота.

Таким образом, введение в молекулу еще одного активного центра в виде галогенсодержащей ацильной группы должно усилить её биологическую активность.

Объем и структура бакалаврской работы.

Работа состоит из введения, 3 глав (1 глава – обзор литературы по теме исследования, 2 глава – цель исследования и обсуждения результатов, 3 глава – экспериментальная часть), выводов и списка литературы из 50 наименований.

Работа изложена на 66 стр., включает 6 рисунков и 4 таблицы.

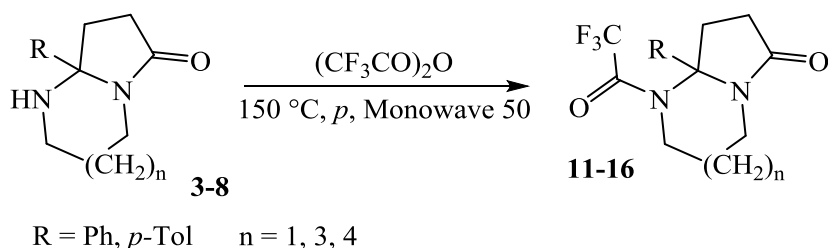
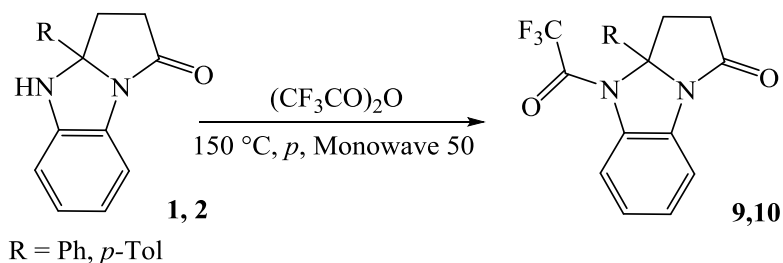
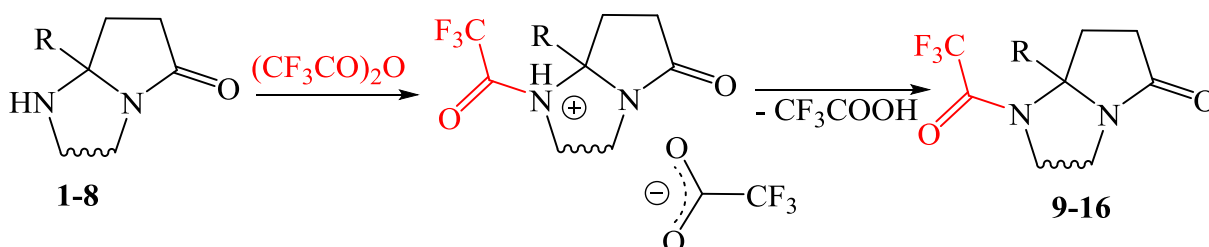
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность выбранной темы бакалаврской работы.

В **первой главе** представлен обзор научных работ, посвящённых фторорганической химии, использованию трифторуксусного ангидрида в различных целях, рассмотрению свойств веществ, родственным исходным би- и трициклическим пирролодизациклооктанонам, в том числе и бензаннелированным, а также виртуальному скринингу биологической активности и молекулярному докинг.

Во **второй главе** сформулирована цель и обсуждаются результаты реакции трифторацилирования (бензо)пирролодизациклоалканонов:

Предполагаемая обобщённая схема взаимодействия включает электрофильную атаку молекулой трифторуксусного ангидрида по вторичной аминогруппе субстрата с образованием промежуточной соли 2,2,2-трифторацетата, которая стабилизируется элиминированием молекулы трифторуксусной кислоты с образованием соответствующего соединения **9-16**:



С целью выявления среди синтезированных соединений наиболее перспективных биологически активных структур в отношении широкого ряда различных мишеней нами был проведён виртуальный скрининг в программе PASS. В работе риведены пять наиболее вероятных видов биологической активности.

Для оценки липофильности (индекс $MI\text{-}\log P$) синтезированных трифторацетильных производных и исходных соединений в работе использовался метод QSAR, доступный онлайн Molinspiration Cheminformatics 2019 по адресу: <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>. Помимо этого, в работе рассчитывали индекс липофильности по эмпирическому уравнению:

$$\log P = 1,015 \times MI\text{-}\log P - 0,234,$$

выведенному в работе Михалика М. и Лукеша В.

По результатам полученных данных можно видеть, что при введении трифторацетильного заместителя во всех случаях наблюдается значительный прирост – от 14,63% до 36,17% .

Таблица 1. Результаты расчёта индексов липофильности соединений **1-16**.

В-во	1	9 (прирост, %)	2	10 (прирост, %)
$\log P$	2,415	2,912 (+20,59)	2,872	3,369 (+17,32)
$MI\text{-}\log P$	2,61	3,1 (+18,77)	3,06	3,55 (+16,01)
В-во	3	11 (прирост, %)	4	12 (прирост, %)
$\log P$	1,41	1,92 (+36,17)	1,87	2,36 (+26,20)
$MI\text{-}\log P$	1,62	2,12 (+30,86)	2,07	2,56 (23,67)
В-во	5	13 (прирост, %)	6	114 (прирост, %)
$\log P$	2,20	2,70 (+22,73)	2,66	3,16 (+18,80)
$MI\text{-}\log P$	2,40	2,89 (+20,42)	2,85	3,34 (+17,19)
В-во	7	15 (прирост, %)	8	16 (прирост, %)
$\log P$	2,71	3,22 (+18,82)	3,17	3,66 (+15,46)
$MI\text{-}\log P$	2,9	3,4 (+17,24)	3,35	3,84 (+14,63)

Таким образом, введение в структуру би- и трициклических пирролодизацклоалканонов **1-8** трифторацетильного заместителя по вторичной аминогруппе позволяет существенно увеличить липофильность субстрата, что позволяет ожидать от модифицированных таким образом соединений **9-16** увеличения биодоступности при сохранении гетероциклического фармакофорного фрагмента.

С целью оценки степени аффинности синтезируемых соединений **1-16** к мишеням, структура которых известна из данных PCA и депонирована в базе данных структур белков (PDB), доступной онлайн по адресу www.rcsb.org нами были проведены эксперименты по моделированию комплекса рецептор-лиганд методом молекулярного докинга с помощью программы Hex 8.0.0. Одним из наиболее перспективных рецепторов для оценки степени аффинности к нему лигандов **1-16** оказался фермент циклин-зависимая киназа 2, PCA данные для которой депонированы в PDB под кодом 1DM2.

Полученные оценочные величины энергий комплексов рецептора циклин-зависимой киназы 2 и лигандов **1-16** представлены в табл. 3.

Таблица 2. Результаты молекулярного докинга. Энергия представлена во внутренних единицах программы Hex 8.0.0. Жирным выделены энергетически наиболее выгодные комплексы.

В-во	Общая энергия		В-во	Общая энергия		Разница энергий*	
	1**	2***		1**	2***	1**	2***
1	-205.03	-334.69	9	-243.45	-403.55	38.42	68.86
2	-210.49	-361.45	10	-232.61	-425.97	22.12	64.52
3	-183.71	-270.29	11	-210.79	-412.10	27.08	141.81
4	-195.37	-307.75	12	-204.05	-419.33	8.68	111.58
5	-203.61	-309.52	13	-199.58	-371.49	-4.03	61.97
6	-170.37	-347.52	14	-190.86	-398.84	20.49	51.32
7	-223.91	-363.65	15	-234.97	-383.54	11.06	19.89
8	-192.89	-391.39	16	-220.98	-315.06	28.09	-76.33

Разница энергий* - между комплексами с трифторацетилованным и исходным лигандом;

1* – энергия с учётом только стерического объёма лиганда;

2** – энергия с учётом как стерического объёма лиганда, так и электростатических взаимодействий, а также подхода DARS.

Как следует из полученных данных, все исследованные лиганды имеют хорошее сродство к ферменту циклин-зависимой киназе 2. Можно видеть, что введение трифторацетильного заместителя в молекулу лиганда, как правило, понижает энергию комплекса, а учёт дополнительных взаимодействий, чаще всего, позволяет получать комплексы с ещё более низкой общей энергией. Наименьшую энергию комплекса наблюдали при взаимодействии соединения **10** с учётом всех рассматриваемых взаимодействий. На рисунке 6 представлены изображения комплексов с лигандами **8** и **10**.

Конформационная подвижность молекул со средним размером сочленённого цикла позволила гибко подстраиваться под размеры карманов фермента, что в целом находится в согласии с данными авторов, исследующих биологическую активность систем, содержащих среднеразмерные циклы. Так, фенил и толил-замещённые пергидропирроло[1,2-*a*][1,3]дiazонин-9-оны в отсутствие трифторацетильного заместителя демонстрируют минимальные энергии при взаимодействии с рецептором 1DM2. Введение трифторацетильного заместителя по вторичной аминогруппе выводит в лидеры трициклические бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны, которые способны дополнительно задействовать π -стэкинговые взаимодействия с остатками аминокислот рецептора.

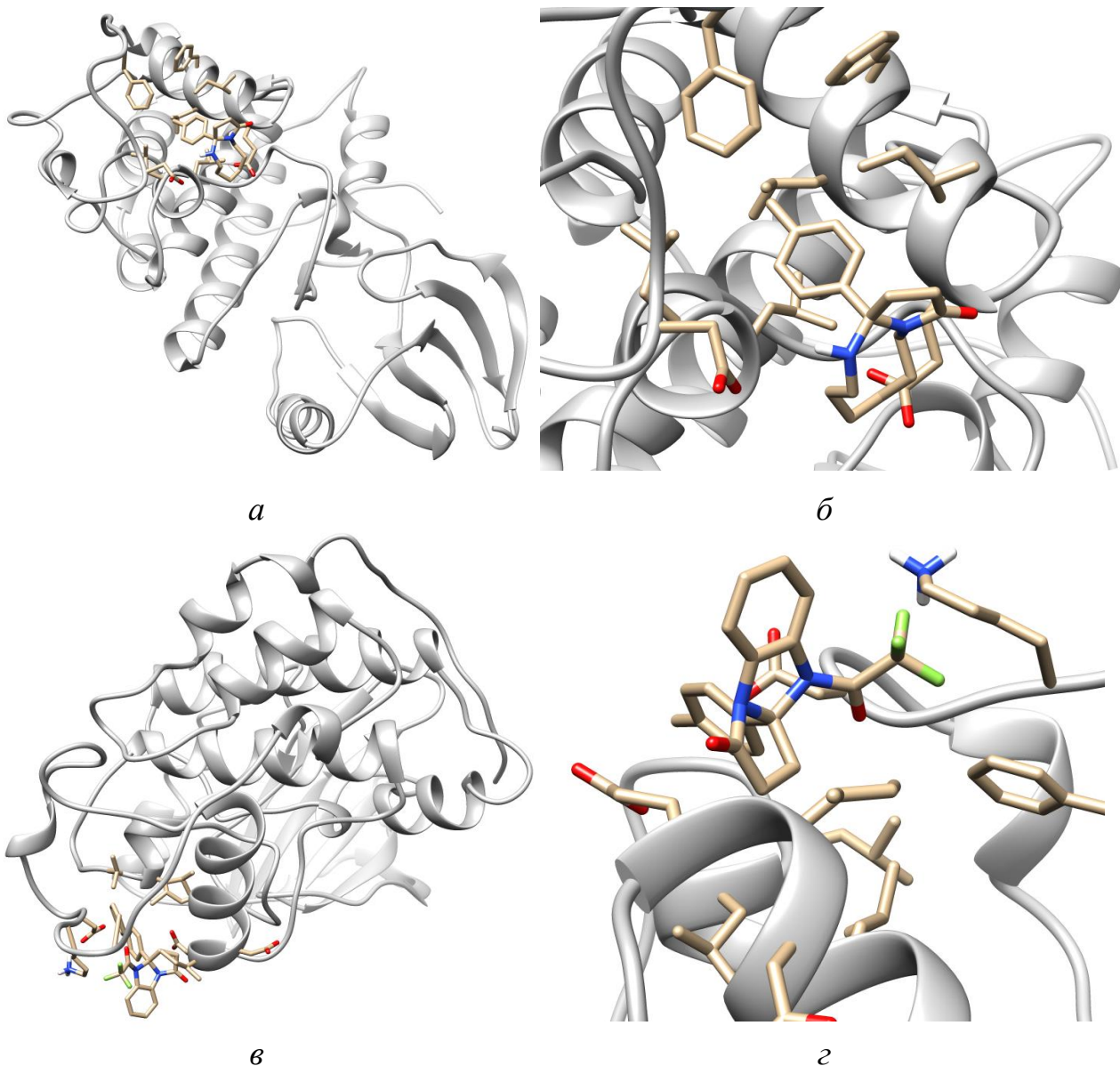


Рисунок 1 – Структуры энергетически наиболее выгодных комплексов с циклин-зависимой киназой 2: общий вид комплекса с лигандом **8** (а), увеличенная область, показывающая координацию лиганда **8** (б), общий вид комплекса с лигандом **10** (а), увеличенная область, показывающая координацию лиганда **10** (г).

Суперпозиция полученных комплексов в случае интактных и модифицированных лигандов, позволяет констатировать, что молекулы всех субстратов занимают разные положения при взаимодействии с рецептором. Сравнение комплексов, полученных с учётом разного количества

взаимодействий, приводит к такому же выводу – исходные параметры эксперимента существенно влияют на позицию лиганда в комплексе.

Таким образом, результаты молекулярного докинга в отношении циклин-зависимой киназы 2 показывают потенциальную возможность связывания исследованных лигандов, как модифицированных, так и интактных и имеющих разную конформационную подвижность и стерический объём.

Для оценки антимикробной активности соединений 10а-фенил-октагидропирроло[1,2-а][1,3]диазоцин-8(2H)-она и 10а-фенил-1-(2,2,2-трифторацетил)октагидропирроло[1,2-а][1,3]диазоцин-8(2H)-он нами был использован диско-диффузионный метод, поскольку он относится к старейшим и наиболее распространенным методам определения чувствительности бактерий к антимикробным препаратам различной природы. Данный подход основан на способности исследуемого вещества диффундировать из пропитанного им бумажного диска в плотную питательную среду, подавляя рост микроорганизмов, посеянных по поверхности агаризованной среды.

Для экспериментов были выбраны непатогенные штаммы грамотрицательных *Escherichia coli* K-12 и грамположительных *Bacillus subtilis* 26D бактерий, поскольку они отличаются строением клеточной стенки, и восприимчивость к препаратам данных бактерий может существенно отличаться.

Таблица 3. Результаты экспериментов по изучению антимикробной активности веществ **5** и **13**.

В-во	Конц-я в ДМСО, %	<i>Bacillus subtilis</i> 26D	<i>Escherichia coli</i> K- 12
		Зона ингибирования, мм	
ДМСО	-	0	0
Km	-	40 ± 2	48 ± 3
5	1.0	7 ± 1	0
13	1.0	13 ± 1	0
5	0.1	10 ± 1	0
13	0.1	12 ± 1	0

Наблюдаемые зоны ингибирования устанавливались в течение первых суток и далее в течение всего остального времени наблюдения оставались постоянными по величине.

На основании экспериментальных данных можно сделать вывод о том, что исследуемые соединения проявляют активность в отношении грамположительных бактерий рода *Bacillus* и не оказывают заметного влияния на грамотрицательных бактерий. Введение трифторацильного фрагмента увеличивает антимикробную активность исходного соединения 10а-фенил-октагидропирроло[1,2-*a*][1,3]дiazоцин-8(2*H*)-она. Причём, 10а-фенил-1-(2,2,2-трифторацетил)октагидропирроло[1,2-*a*][1,3]дiazоцин-8(2*H*)-он проявлял более высокую активность при всех изученных концентрациях, по сравнению со своим предшественником.

Это позволяет сделать вывод о перспективности дальнейшего исследования антимикробной активности соединений ряда бициклопирролодизаалканонов, и особенно их трифторацетильных производных, т.к., как и ожидалось, введение фтор-содержащей группировки в структуру исходных субстратов позволило несколько увеличить биологическую активность последних.

В третьей главе приводятся экспериментальные подробности: перечень используемых реагентов, физико-химические методы анализа, синтеза конкретных соединений, молекулярного докинга и антимикробной активности.

Выводы

1. Предложен способ функционализации синтезированных 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов, 8а-*R*-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(2*H*)-онов, 10а-*R*-октагидропирроло[1,2-*a*][1,3]дiazоцин-8(2*H*)-онов и 11а-*R*-декагидро-9*H*-пирроло[1,2-*a*][1,3]дiazонин-9-онов с помощью реакции трифторацетилирования трифторуксусным ангидридом в отсутствие катализатора с целью повышения биодоступности.

2. Показано, что (бензо)пирролодиазацicloалканоны подвергаются трифторацелированию в отсутствие катализатора по вторичной аминогруппе.

3. На основании полученных расчетных индексов $\log P$ показано, что введение трифторацетильной группы в молекулы (бензо)пирролодиазацiclo-алканонов приводит к относительному повышению липофильности на 14,63–36,17%.

4. С помощью молекулярного докинга показана потенциальная возможность связывания синтезированных лигандов, как модифицированных, так и интактных, имеющих разную конформационную подвижность и стерический объём с циклин-зависимой киназой 2.

5. Испытания антимикробной активности показали, что 8а-фенилгексагидропирроло[1,2-а]пиримидин-6(2H)-он и его 1-(2,2,2-трифторацетильный) аналог ингибируют рост грамположительных бактерий рода *Bacillus* и не оказывают заметного влияния на грамотрицательных бактерий рода *Escherichia*, причём введение трифторацетильного фрагмента увеличивает антимикробную активность исходного соединения.

Список публикаций автора

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

1. В.С. Гринёв, Н.А. Барабанов, Е.И. Линькова, А.Ю. Егорова. Реакции (трифтор)ацелирования бензопирролоимидазолонов в различных условиях // Известия Саратовского университета. Серия Химия. Биология. Экология. 2019. Т. 19, вып. 3. (в печати).

Статья в сборнике научных трудов

2. Н.А. Барабанов, С.С. Евстигнеева, В.С. Гринёв, А.Ю. Егорова. Антимикробная активность N-трифторацетилпергидропирроло[1,2-а][1,3]диазоцин(диазонин)онов // Мат-лы II Всеросс. конф. "Химия биологически активных веществ" с междунар. уч. (ХимБиоАктив-2019). Саратов, 21-25 октября 2019. 2 стр. (В печати).

Тезисы докладов

3. В.С. Гринёв, Н.А. Барабанов, Е.И. Линькова, Е.А. Кривощёкова, А.Ю. Егорова. Трифторацелирование бензопирролоимидазолонов в условиях реактора герметичных сосудов // Сб. тез. V Всеросс. конф. с междунар. уч. по орг. химии. Владикавказ. 10-14 сентября 2018. С. 306.
4. Барабанов Н.А., Гринёв В.С. Введение (трифтор)ацильного фрагмента в структуру бензопирролоимидазолонов // Мат-лы XXVI Междунар. науч. конф. студ., аспирант. и молод. уч. «Ломоносов-2019», секц. «Химия». Москва, 8-12 апреля 2019. М.: Изд-во «Перо», 2019. С. 493.