МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

«Арил-замещенные пирролопиримидины в реакции алкилирования»

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента 4 курса 412 группы

направления (специальности) 04.03.01 «Химия»

Институт химии

Крайнова Михаила Николаевича

Научный руководитель (руководитель)

Кандидат химических наук _____ В.С. Гринёв

Зав. кафедрой

Доктор химических наук _____ О.В. Федотова

Саратов 2020

ВВЕДЕНИЕ

Азотсодержащие гетероциклы представляют особенный интерес для органической химии из-за широкого спектра действия. В литературе известно много примеров применения гексагидропиримидинового кольца в качестве ключевых структурных единиц в многочисленных природных продуктах, лекарствах и биологически активных молекулах. Объединение гексагидропиримидинового и пирролидонового фрагментов могут усиливать лекарственную активность соединения или они могут обладать некоторыми новыми видами биологической активности.

До настоящего времени было разработано множество способов N-алкилирования аминов. Эти разработки, несомненно, способствовали расширению методов N-алкилирования, однако многие из них являются дорогими, либо неэффективными и характеризуются малым выходом желаемых продуктов. Нашей задачей является изучение возможностей N-алкилирования в условиях основного катализа на примере 8а-фенил- и 8а-(*n*-толил)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(2*H*)-она, которые являются относительно недорогими и доступными, что может быть важным фактором для дальнейшего использования как в сельском хозяйстве, медицине и фармакологии.

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 46 наименований. Работа изложена на 53 страницах, включает 14 рисунков и 3 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

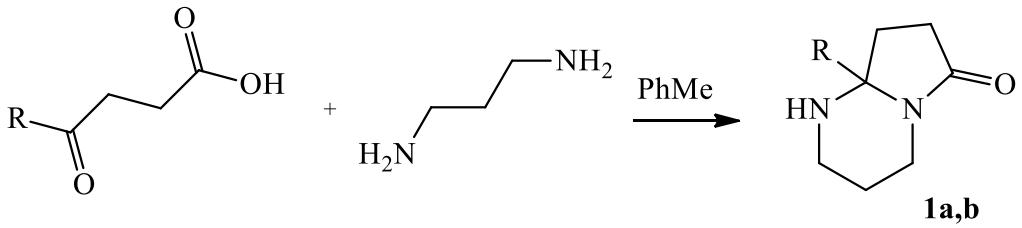
Во **введении** обоснована актуальность выбранной темы бакалаврской работы.

В **первой главе** представлен обзор научных работ, посвящённых конформационным особенностям и электронному строению изучаемых пирролопиримидинов, а также актуальным методикам и последним успехам в области алкилирования различных субстратов.

Во **второй главе** сформулирована цель работы, и обсуждаются результаты синтеза исходных пирролопиримидинов, их спектральных свойств, строения в кристалле.

В качестве исходных соединений в данной работе мы синтезировали двух представителей класса бициклических лактамов Мейерса, пергидропирролопиримидинонов, и проводили реакции N-алкилирования полученных соединений в условиях основного катализа. Исследуемые пирролопиримидиноны были получены в результате гетероциклизации 4-оксо-4-арилбутановых кислот и 1,3-диаминпропана нагреванием в течение 2 ч реакционной смеси в среде толуола при постоянном азеотропном удалении образующейся в ходе конденсации воды с последующим удалением растворителя при пониженном давлении с выходами до 42.5%.

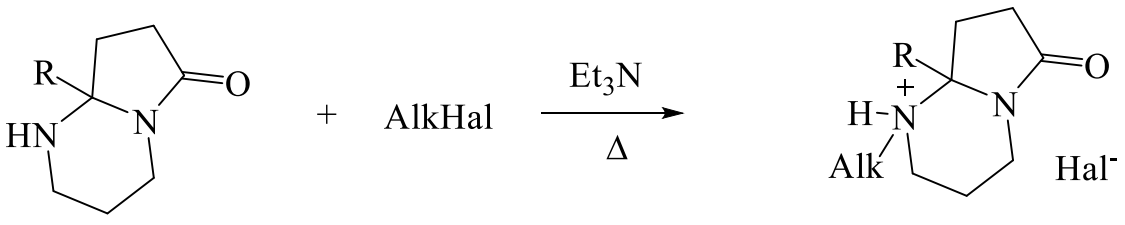
Синтез изучаемых бициклолактамов протекает согласно следующей схеме:



1a,b

R = Ph, *p*-Tol

Алкилирование проводилось в среде сухого ацетона при температуре 55 °C при постоянном перемешивании в присутствии триэтиламина:



1a,b **2-7**

R = Ph, *p*-Tol; AlkHal = CH_3I, C_2H_5Br, C_2H_5Cl, *n*-$C_8H_{17}I$, *n*-$C_9H_{19}Br$

В результате были получены вещества **2-7**, согласно данным ТСХ, коэффициенты удерживания R_f которых отличались от таковых значений для исходных соединений (**1a,b**): R_f (**1a**) = 0.4, R_f (**1b**) = 0.41; R_f (**2**) = 0.55; R_f (**3**) = 0.6; R_f (**4**) = 0.58; R_f (**5**) = 0.49, R_f (**6**) = 0.6, R_f (**7**) = 0.7.

На основании спектральных данных был сделан вывод об образовании соответствующих N-алкилгалогенпроизводных **1a,b**. Так, в спектрах ЯМР ^{1}H присутствовали дополнительные сигналы в виде мультиплетов в сильном поле, характерные для алкильных фрагментов. В то же время сигнал протона вторичной аминогруппы сохранялся в спектре, что говорит об образовании четвертичных солей бициклолактамов **1a,b**.

С целью прогнозирования возможных направлений электрофильной атаки нами с помощью программы CrystalExplorer 17 неэмпирическим методом (волновая функция рассчитывалась в рамках DFT/B3LYP/6-311G(d,p)) для полученных бициклолактамов **1a,b** были построены диаграммы электростатического потенциала и предсказаны его положительные значения для обоих атомов азота и атома кислорода, что может говорить о том, что электрофильные реакции могут проходить по этим атомам, что предопределяет вероятность получения О-алкилированного продукта наряду с N-алкилированным (Рис. 1).

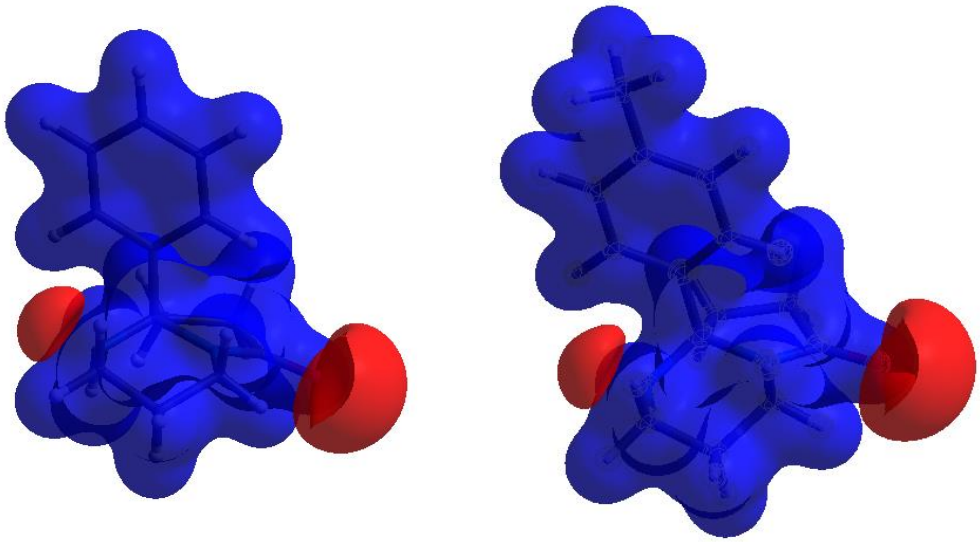
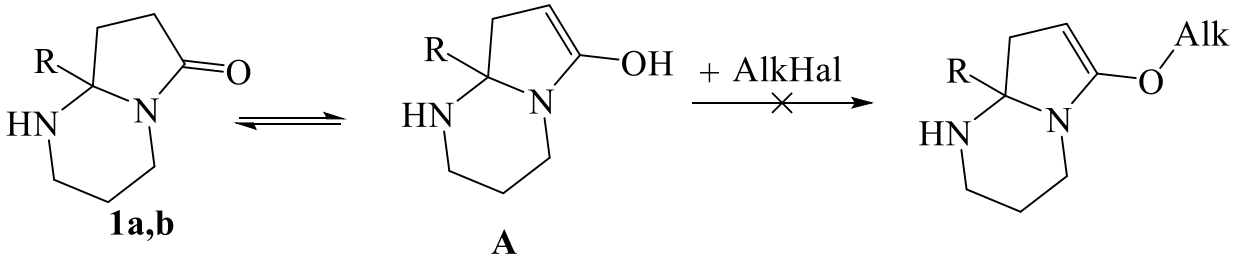


Рисунок 1 – распределение электростатического потенциала молекул 8а-фенилгексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(2*H*)-она (**1a**) и 8а-(*n*-толил)гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(2*H*)-она (**1b**)

О-алкилированию, предположительно, должна предшествовать енолизация соединений **1a,b** с образованием 8а-(фенил)- или 8а-(*n*-толил)-1,2,3,4,8,8а-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6-ола **A**.

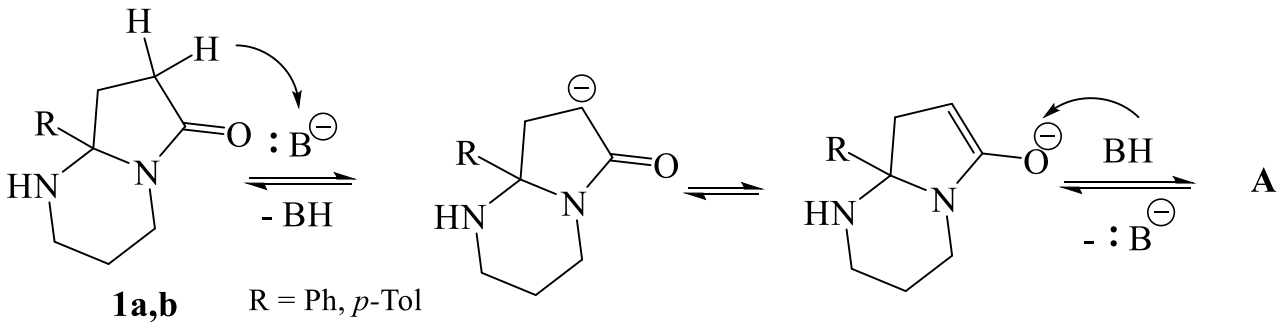


1a,b

A

R = Ph, *p*-Tol

Енолизация бициклолактамов **1a,b**, предположительно, может происходить под действием основания:



1a,b

R = Ph, *p*-Tol

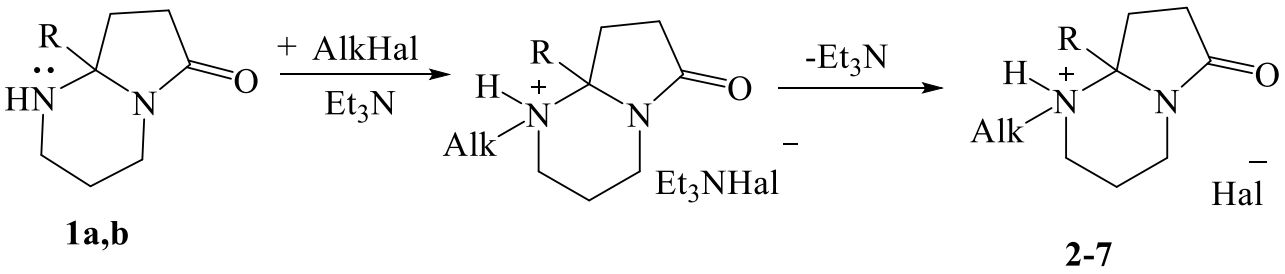
Однако О-алкильных производных выделено не было, что может говорить об относительно невысоком вкладе данных процессов при реакции **1a,b** с алкил галогенидами.

Синтезированные соединения, по данным ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии, охарактеризованы как соответствующие алкильные пирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(2*H*)-оны (**2-7**). В ЯМР ^{1}H спектрах всех соединений **2-7** протоны метильной группы *n*-толильного заместителя проявляются в виде синглета при 2.21 м.д.

В спектре ЯМР ^{1}H соединения **2** присутствует дополнительный сигнал протонов метильной группы четвертичного атома азота при 2.81 м.д. в виде синглета. Введение электронодонорного алкильного заместителя в 1-е положение пергидропиримидинового цикла вызывает некоторое смещение сигналов протонов наиболее удалённых от кватернизированного атома азота в сильное поле, а наиболее близких – в слабое, по сравнению с положением соответствующих сигналов в *n*-толилзамещенном бициклолактаме **1b**. Так, дублет дублетов протонов в 4-ом положении наблюдается при 3.87 м.д. с КССВ 13.5 и 5.0 Гц, протоны при 2-ом атоме углерода при 3.34 м.д. в виде квадруплета с КССВ 7.4 Гц, сильнопольные сигналы протонов в 3-ем положении – в виде сложного мультиплета в диапазоне 1.35-1.56 м.д., тогда как в исходном бициклолактаме **1b** соответствующие сигналы наблюдались при 4.20, 2.62-2.90, и 1.43 м.д., соответственно.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **2** наблюдаются сигналы углеродов карбонильной группы при 176.3 м.д., характеристичный четвертичный при 92.7 м.д., а также сигналы ароматических и алкильных фрагментов.

В реакции N-алкилирования циклических аминов процесс затруднен из-за стерического фактора, поэтому в реакционную массу добавляется триэтиламин, служащий катализатором реакции. Предполагаемая схема взаимодействия включает в себя электрофильную атаку алкильного карбокатиона по вторичной аминогруппе бициклических лактамов **1a,b** с образованием промежуточного карбокатиона и последующих ионным взаимодействием с анионом галогена с образованием N-алкилированных бициклолактамов:



1a,b **2-7**

R = Ph, *p*-Tol; AlkHal = CH_3I, C_2H_5Br, C_2H_5Cl, *n*-$C_8H_{17}I$, *n*-$C_9H_{19}Br$

Реакция проходит в полярной апротонной среде, способствующей хорошей сольватации исходных веществ – для этой цели мы выбрали чистый, сухой ацетон, полученный перегонкой технического ацетона при температуре 56-58 °C. В результате происходит кватернизация атома азота вторичной аминогруппы с образованием соответствующих N-алкилгалогенидов.

Для оценки биологической активности синтезированных соединений нами были использованы несколько существующих подходов, позволяющих учитывать различные аспекты образований рецептор-лигандных комплексов, обусловливающих действие органических соединений на живые объекты. Одной из первых программ, использующих подход QSAR, является PASS, прогнозирующая спектр известной биологической активности по двумерной структуре лиганда без явного учёта его стерических размеров и особенностей на основе базы данных об экспериментально известных видах активности.

На первом этапе, биологическая активность полученных галогенидов **2-7** была оценена нами при помощи программы PASS. У алкилзамещенных бициклолактамов **2-7** прогнозируются в основном ингибиторные свойства в отношении ряда ферментов, кроме того, у метилзамещенного продукта прогнозируются свойства антагонизма к никотиновому ацетилхолиновому рецептору α2β2, а также возможность выступать в качестве субстрата гена CYP2A8.

На следующем этапе исследования биологической активности нами были предприняты попытки учесть для синтезированных соединений **2-7** их стерические и конформационные особенности, помимо двумерных структурных данных, что должно привести к улучшению качества прогноза.

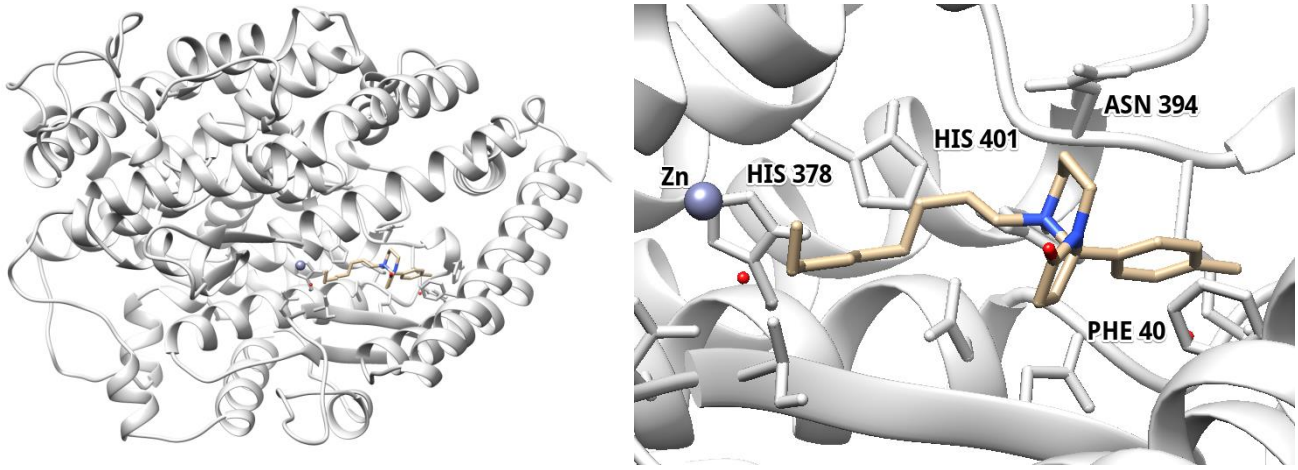
Поскольку в настоящее время накоплено большое количество структурных данных для множества рецепторов, моделирование непосредственного взаимодействия синтезированных соединений с наиболее перспективными из них позволяет не только учесть стерические, конформационные и другие факторы, но и вычислить энергию взаимодействия, а также наглядно проиллюстрировать, за счёт каких фрагментов молекул-лигандов происходит связывание в комплекс.

В качестве мишени нами был выбран ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2, международное обозначение ACE2), который является мембранным белком, катализирующим превращение ангиотензина I в ангиотензин 1-9 и ангиотензина II в ангиотензин 1-7. АПФ2 человека является рецептором и «точкой входа» в клетку некоторых коронавирусов, в частности SARS-CoV-2, вызывающего заболевание COVID-19, пандемия которого в настоящее время наблюдается по всему миру (общее число заражённых по состоянию на 21 мая 2020 г. более 5 млн. человек). Предполагается, что ингибиторы фермента АПФ2 могут обладать противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2. Структурные данные для молекулярного докинга были взяты из комплекса химерного рецептор-связывающего домена SARS-CoV-2 с АПФ2, депонированного в международной базе данных белков PDB под кодом 6VW1. Фермент АПФ2 имеет достаточно крупную полость, в которую могут входить крупные протяжённые молекулы. Электростатический потенциал фермента, в целом носит отрицательный характер, что говорит о том, что положительно заряженные лиганды могут потенциально иметь более высокое сродство к нему, по сравнению с электронейтральными.

В качестве лигандов были взяты исходные пирролопиримидины **1a,b**, а также их алкильные производные (N-метил **2**, N-этил **3, 4, 6**, N-октил **7** и N-нонил **5**) в виде катионов. В качестве лиганда-сравнения использовали антиретровирусный препарат *Маравирок (Maraviroc)*, антагонист рецептора CCR5, использующегося, в том числе, в лечении ВИЧ инфекции, имеющего некоторое структурное сходство с синтезированными нами лигандами, в

частности, имеется азациклогексановое кольцо, несущее положительный заряд на атоме азота, а также фенильный боковой заместитель.

Из полученных данных следует, что все исследованные лиганды имеют хорошее сродство к АПФ2. Введение в структуру более длинноцепочечного алкильного радикала приводит к уменьшению энергии рецептор-лигандного комплекса. Так, N-октилпроизводные **7** приближаются по энергии к лиганду сравнения, а уже N-нонилпроизводные **5** его заметно превосходят и демонстрируют наименьшую из исследованных молекул энергии комплексов.



а *б*

Рисунок 2 – Структуры энергетически наиболее выгодного комплекса с АПФ2: общий вид комплекса с лигандом **5** (*а*), увеличенная область, показывающая координацию лиганда **5** (*б*)

На рисунке 2 представлено изображение комплекса АПФ2 с лигандом **5.** Связывание происходит путём стекинговых взаимодействий *п*-толильного заместителя лиганда **5** с остатком фенилаланина, гидрофобный *н*-нонильный радикал располагается вблизи двух остатков гистидина, вероятно связывание происходит путём нековалентных С-Н···π взаимодействий.

Таким образом, нами на основе 8а-(фенил)- и 8а-(*п*-толил)гексагидропирроло[1,2-*а*]пиримидин-6(2*Н*)-онов (**1a,b**) был синтезирован его ряд N-алкилгалогенидов, представляющих собой продукты кватернизации данного бициклического лактама по атому азота вторичной аминогруппы, которые показывают выраженную аффинность к АПФ2, превосходя

антивирусный препарат Маравирок, и могут быть перспективны для дальнейших исследований противовирусной активности, и в частности, в отношении SARS-CoV-2.

В **третьей главе** приводятся экспериментальные подробности: перечень используемых реагентов, физико-химические методы анализа, синтезы конкретных соединений, молекулярного докинга.

ВЫВОДЫ

1. Предложен способ функционализации бициклолактамов 8а-фенил- и 8а-(*n*-толил)гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(2*H*)-онов – N-алкилирование в условиях основного катализатора триэтиламина, и разработаны соответствующие условия реакции.
2. С помощью квантовохимического моделирования исходных бициклолактамов неэмпирическим методом DFT выявлены потенциально активные в реакциях алкилирования фрагменты.
3. Показано, что синтезированные соединения являются продуктами реакции квантеризации бициклических лактамов по вторичной аминогруппе с соответствующими алкилгалогенами.
4. С помощью программы PASS была проведена виртуальная оценка биологической активности синтезированных продуктов, а методом молекулярного докинга была показана выраженная аффинность синтезированных соединений по отношению к рецептору АПФ2, участвующего в процессе заражения человека вирусом SARS-CoV-2.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА

Статья в рецензируемом журнале, индексируемом Scopus и Web of Science:

1. Grinev, V.S., Linkova, E.I., Krainov, M.N., Dmitriev, M.V. & Yegorova, A.Y. Crystal structures, packing features, Hirshfeld surface analyses and DFT calculations of hydrogen-bond energy of two homologous 8a-aryl-2,3,4,7,8,8ahexahydropyrrolo-[1,2-*a*]pyrimidin-6(1*H*)-ones //Acta Cryst. Sect. C, Vol. 76, P. 483-489.