

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

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

Кафедра органической и биорганической химии

**Взаимодействие N,N (S,O) – бинуклеофильных реагентов с
семициклическими ди- и трикетонами**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Барышевой Анастасии Андреевны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

доцент, к.х.н.

должность, уч. степень, уч. звание

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

подпись, дата

Я.Г. Крылатова

инициалы, фамилия

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2022

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время гетероциклические соединения широко применяются во многих отраслях. Прежде всего, это касается фармацевтической промышленности и медицины. Органические вещества, содержащие пиридиновый, хинолиновый и diaзепиновый фрагмент, входят в состав большого количества лекарственных препаратов и других соединений. Также интерес в поиске потенциальных лекарственных средств представляют 1,2- и 1,4- diaзепины. Некоторые 1,2-diazепины используются в лечении эпилепсии, злокачественной глиомы, латерального амиотрофического склероза. В связи с этим требуется получение большого числа новых гетероциклических систем со сложной структурой и их дальнейшее исследование с целью нахождения полезных свойств. Одним из подходов к синтезу новых веществ, содержащих фармакофорные фрагменты, – использование N,N(S,O)-бинуклеофилов в реакциях с ди-, трикарбонильными соединениями.

В связи с этим целью данной работы является получение гетероциклических соединений путем взаимодействия ди-, трикетонов с N,N(O,S) –бинуклеофильными реагентами.

Были поставлены следующие задачи:

- изучение имеющихся литературных данных и составление литературного обзора о взаимодействии кетонов с бинуклеофильными реагентами с целью выявления возможных оптимальных путей и условий синтеза гетероциклических соединений на их основе;

- разработка условий синтеза гетероциклических соединений на основе доступных ди-, трикарбонильных субстратов и бинуклеофильных реагентов (гидразина, этилендиамина, *o*- фенилдиамина, цистеина, серина);

- установление состава и строения полученных соединений;

- поиск путей возможного применения полученных соединений

Наличие трех электронодефицитных атомов углерода поставило вопрос об определении наиболее активного центра для нуклеофильной атаки. Для этого были проведены квантово-химические расчеты. Расчет проводился в программе GAMESS с использованием базисного набора 6 – G31*. Результаты расчетов приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Расчетные значения зарядов карбонильных атомов углерода

Номер атома	Заряд	s	Px	Py	Pz
C ₁₆	0,536948	0,00130500	-0,15248	0,1440200	0,1144490
C ₃₂	0,546478	0,0015210	-0,01325	-0,010678	-0,010962
C ₃₄	0,546478	0,0059990	0,000390	-0,004805	-0,011773

По результатам расчетов можно сделать вывод, что наиболее электрофильным центром будет атом углерода под номером 34, менее активным электрофильным центром атом углерода под номером 16.

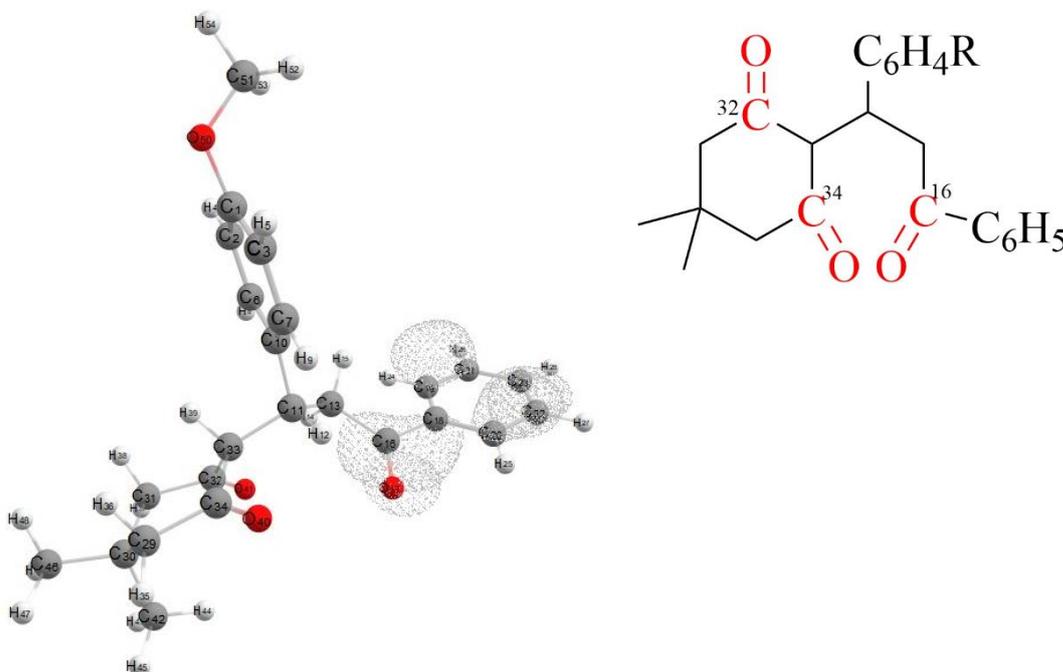
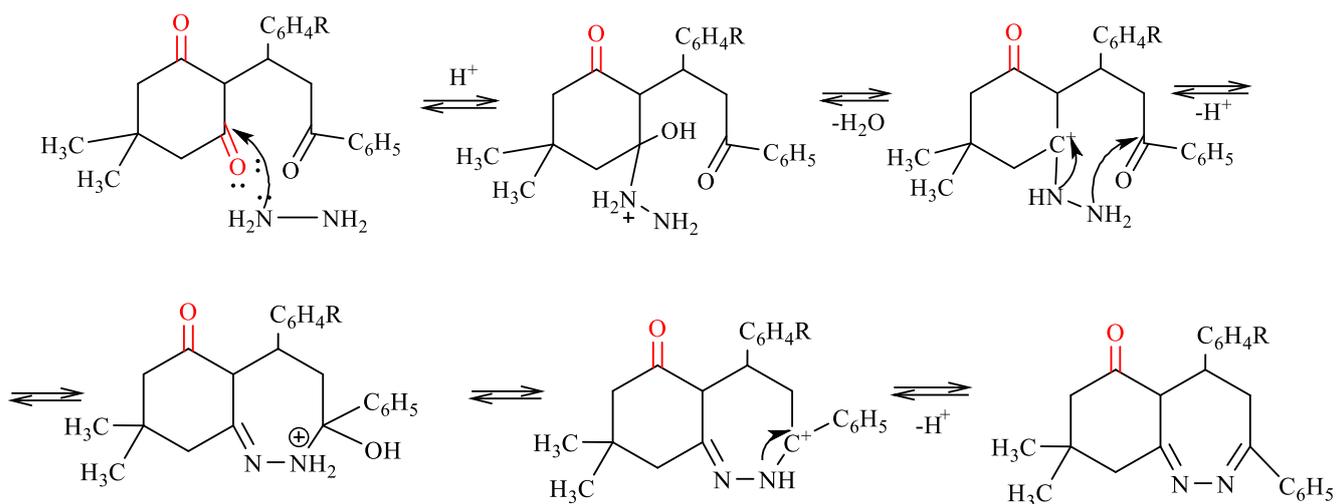


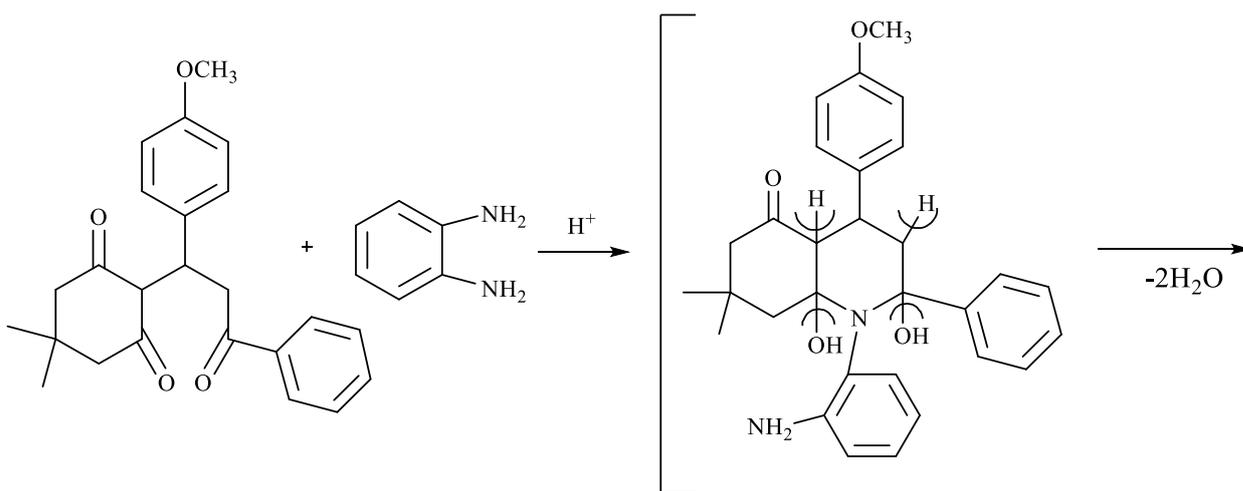
Рис. 1. – Оптимизированная молекула соединения **2a** R=OCH₃-4

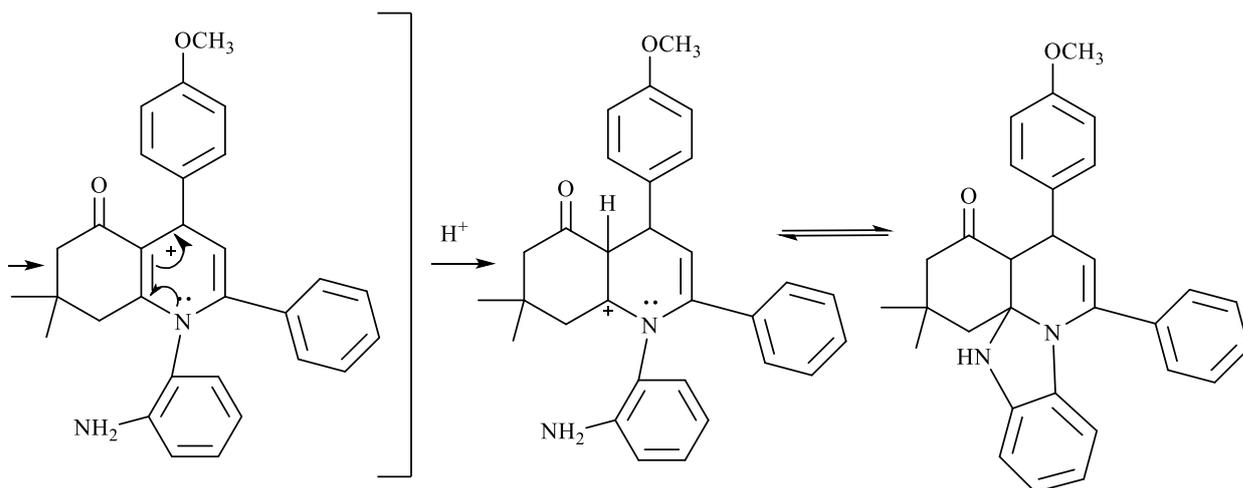
По данным квантово-механического расчета и литературным источникам была предположена следующая вероятная схема реакции:



Реакция протекает как нуклеофильное присоединение аминогруппы к карбонильной группе, в результате образуется промежуточное соединение. Затем происходит протонирование гидроксогруппы. Интермедиат претерпевает дегидратацию с образованием промежуточного соединения, которое затем депротонируется. Далее происходит присоединение второй нуклеофильной группы с образованием вещества и последующим его депротонированием.

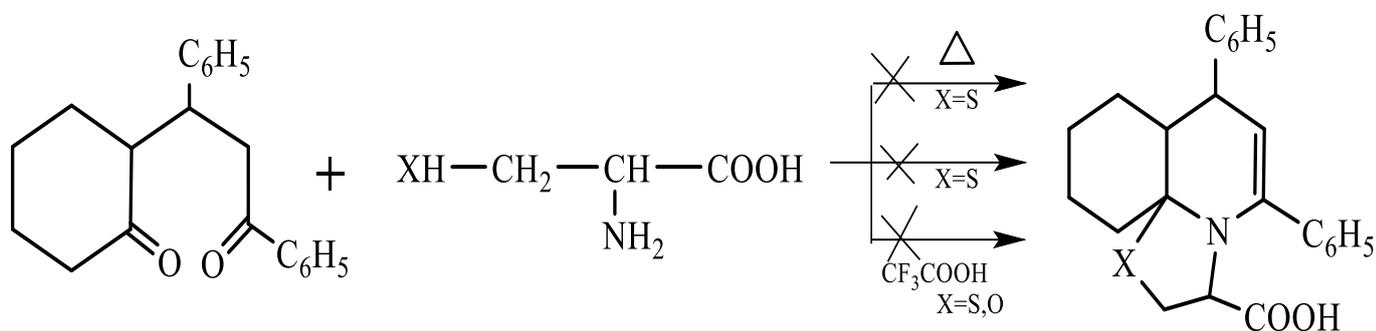
Вероятная схема реакции получения соединения **2д**:





Вначале происходит присоединение аминогруппы к обеим карбонильным группам, в результате образуется промежуточное соединение. Данное соединение далее претерпевает дегидратацию с отщеплением двух молекул воды, образуя интермедиат. Интермедиат протонируется по двойной связи и превращается в карбокатион. К данному карбокатиону присоединяется вторая нуклеофильная группа реагента.

Была совершена попытка синтеза с использованием семициклического дикетона с цистеином и серином. Были подобраны различные условия. Реакция проводилась в ксилоле соотношением (дикетон:бинуклеофил) 1:1,5. В качестве катализатора была использована трифторуксусная кислота в данном случае образовывалась трудноразделимая смесь. Затем провели реакцию без использования катализатора, однако выделить продукт так и не удалось.



Соединения **2 а,б** имеют диазепиновый фрагмент - это подтверждается данными спектра ЯМР ¹³С. В спектре присутствуют сигналы С₄ – 159,77 м. д. и С₉ - 151, 67 м. д. Расположение атома С₉ в слабом поле объясняется

взаимодействием атома с электроноакцепторным азотом. Присутствует сигнал атома углерода C_6 - 194,68 м. д., находящейся в слабом поле, из-за наличия электроноакцепторного атома кислорода.

Также подтверждается наличие двух ароматических колец сигналами в слабом поле в области 113,6 - 138,73 м. д. Наличие метоксильной группы подтверждается сигналом атома C_{28} 55, 2 м. д. в сильном поле. Также присутствие двух метильных заместителя при атоме C_2 28,36 м. д. и C_{14} 27,88 м. д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **2б** присутствует в слабом поле сигнал карбонильного атома углерода C_6 -194,68 м. д. Пик атома C_{19} -120 м. д. указывает на сохранение связи C-Br. Наличие diazepинового фрагмента подтверждается сигналами: C_4 -152,02 м. д. C_9 -159, 36 м. д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **2в** присутствует в слабом поле сигнал карбонильного атома углерода C_3 -194,68 м. д. Наличие diazepинового фрагмента доказывают сигналы атомов C_2 -159,38 м. д. и C_{13} -152,16 м. д. которые образуют связь с атомами азота. Наличие фенильных заместителей указывают сигналы атомов углерода в интервалах 145 -139 м. д. и 128 - 126 м. д. Наличие метильных групп подтверждается двумя сигналами в сильном поле C_{10} -28,34 и C_{11} -27,84 м. д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **2д** присутствует в слабом поле сигнал карбонильного атома углерода C_6 - 205,87 м. д. Наличие метоксильной группы подтверждается сигналом атома углерода C_{22} -158,13 м. д. Пики атомов углерода фенильных заместителей расположены в интервалах 139,46 - 112,01 м. д. Присутствует пик атома углерода C_6 - 54, 7 м. д. который образует связи с атомом азота и фенильным заместителем. Наличие связи C-NH доказывает пик атома углерода C_{13} -137,03 м. д. и C_{15} -134,28 м. д связи C=N. Присутствие метильных групп подтверждается сигналом в сильном поле 29,58 м. д.

В спектре ЯМР H^1 соединения 2а присутствует пик протона углерода метоксильной группы 3,67 м. д. Наличие химических сдвигов в области 7,42 – 6,64 м.д. доказывает наличие фенильных заместителей соединений 2 а-в. В области 1,13 - 1,09 м.д. присутствуют пики атомов водорода метильных заместителей соединений 2 а-в.

В спектре ЯМР H^1 соединения 2д присутствуют пики атомов водорода фенильных заместителей в области 7,80 -7,11 м. д. Наличие NH связи подтверждается сигналом 3,74 м. д. Сигналы атомов водорода метильных заместителей в находятся области 0,87 – 0,84 м. д. Метоксильной группе соответствует синглет в области 3,87 м. д.

В результате были получены гетероциклы в реакции ди-, трикарбонильных соединений с бинуклеофильными реагентами (гидразином, этилендиамином, *o*- фенилдиамином) с хорошими выходами 54-65%. В синтезе гетероциклов с участием в качестве бинуклеофилов – аминокислот (серина и цистеина) не удалось выделить продукты из смеси.

Компьютерная оценка спектра биологической активности синтезированных соединений

Мощным набором методов компьютерного прогнозирования биологической активности химических соединений являются методы, основанные на Байесовской вероятности. Программный пакет PASS – это программа, способная прогнозировать спектры биологической активности уже известных на сегодняшний день химических соединений. Она доступна как режиме онлайн, так и в свободном виде (оценка более 4000 видов биологической активности для этой связи) и в виде постоянно обновляемой лицензионной версии, для которой доступен анализ более 65 000 видов биологической активности для конкретного соединения.

Таблица 2 - Предсказание биологической активности полученных соединений

Соединение	Pa	Pi	Назначение
2б	0,786	0,003	Противоопухолевое (меланома)
	0,699	0,005	Противоопухолевое (рак молочной железы)
2б	0,731	0,004	Противоопухолевое (меланома)
	0,681	0,006	Противоопухолевое (рак молочной железы)
2в	0,721	0,004	Противоопухолевое (меланома)
	0,733	0,039	Ингибитор глюконат-2-дегидрогеназы (акцептор)
2г	0,725	0,043	Ингибитор глюконат-2-дегидрогеназы (акцептор)
	0,605	0,018	Индуктор СYP3A4
2д	0,708	0,052	Ингибитор глюконат-2-дегидрогеназы (акцептор)
	0,597	0,024	Ацетилхолин нервно-мышечный блокирующий агент

Современным методом прогнозирования биологической активности у моделируемых соединений является молекулярный докинг, который относится к молекулярному моделированию. *In silico* эксперимент позволяет с высокой достоверностью спрогнозировать определенный вид биологического действия у исследуемого соединения, а также детально изучить молекулярные механизмы реализации его действия на белковую мишень.

Объектами прогнозирования биологической активности являются полученные соединения **2а-в** имеющие diazepinový фрагмент. Данные соединения показали высокую биологическую активность как противоопухолевые препараты. В качестве препаратов сравнения были выбраны Летрозол, Фадрозол, Ворозол, Анастрозол.

Данные препараты являются ингибиторами ароматазы, используется для лечения рака молочной железы. Они связываются с ароматазой блокируя ее действие.

В качестве мишени для молекулярного докинга была использована модель молекулы белка ароматазы, полученная методом рентгеноструктурного анализа.

Таблица 3 - Экспериментальные значения энергии комплекса методом молекулярного докинга с применением программы SwissDock

Соединение	Положение	Энергия Гиббса ккал/моль	Full Fitness
Летрозол	00	-7.781017	-2004.2966
Фадрозол	00	-6.8176427	-2044.9767
Ворозол	00	-8,0340220	-2040,2252
Анастрозол	00	-8,35872	-2028,6010
2а	00	-8.389361	-2018.6538
2б	00	-8.361352	-2019.3645
2в	00	-8,244311	-2019.4944

Положение полученного соединения **2а** сходно с положением препарата сравнения (**летрозол**). Поскольку летрозол применяется в медицине как ингибитор ароматазы можно предположить, что изучаемые в работе соединения **2 а-в** также могут использоваться в этом качестве. Но так как положение лиганда похоже, но имеет отличия, возможна разная специфичность их ингибирующего действия.

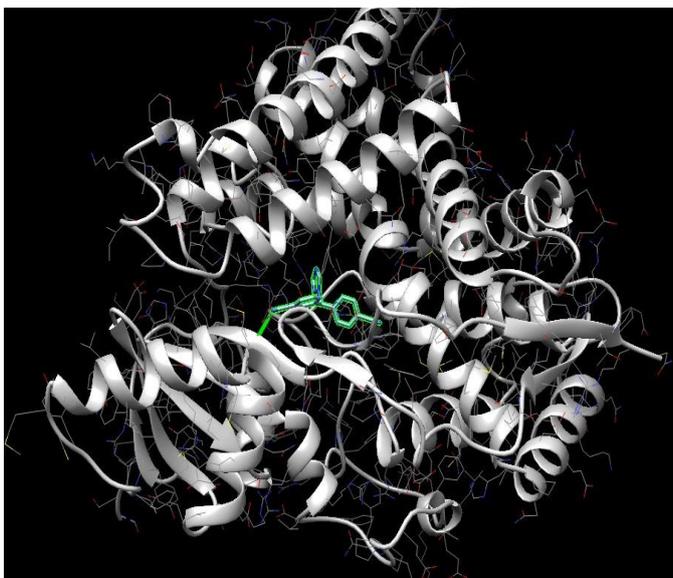


Рис 1. Положение препарата сравнения в молекуле белка

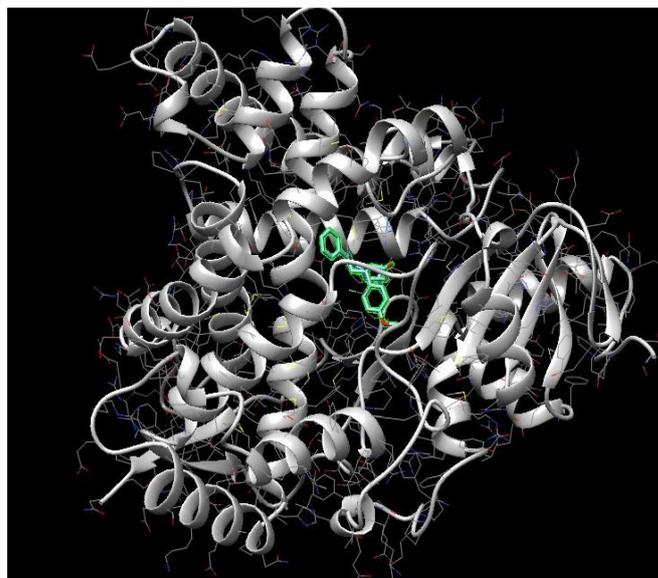


Рис 2. Положение соединения **2a** в молекуле белка

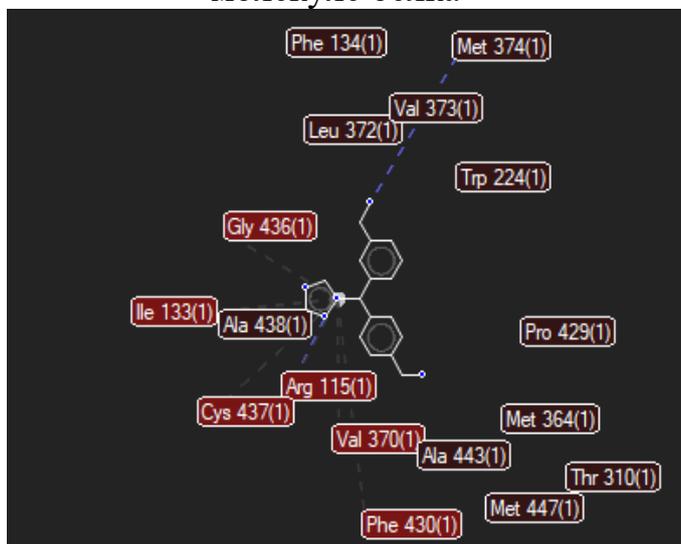


Рис 3. Взаимодействия молекулы препарата сравнения с аминокислотами белка

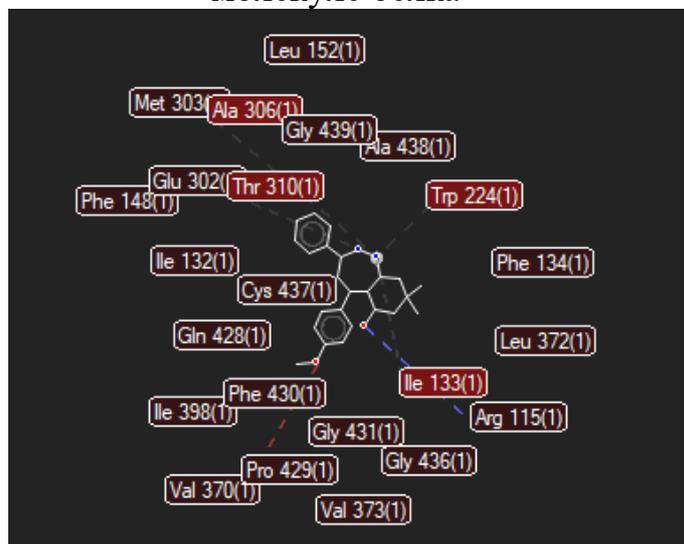


Рис 4. Взаимодействия соединения **2a** с аминокислотами молекулы белка

Были получены значения энергии связывания молекул лигандов с молекулой белка. В соответствии с расчетами в программе Molegro Molecular Viewer были установлены водородные связи между лигандом и аминокислотами, также стерические взаимодействия. По полученным данным можно сделать вывод, что препараты сравнения и полученные соединения связываются с белком в одном положении. Более низкие значения изменения энергии Гиббса по сравнению с модельными соединениями делает соединения **2a-в** перспективными для дальнейшего практического изучения

Выводы:

1. На основании обзора литературных данных было отмечено, что гетероциклические соединения, полученные на основании три-, дикетонов имеют большое практическое значение и могут применяться для лечения злокачественных новообразований, эпилепсии и атеросклероза. Их можно синтезировать из семициклических карбонильных соединений.

2. Получены ранее неизвестные гетероциклические соединения на основе карбонильных субстратов. Показано, что реакции три, дикетонов с гидразином, орто-фениледиамином, этилендиамином, протекают как нуклеофильное замещение карбонильных групп в ди-, трикетонах с образованием гетероциклических продуктов. Состав и строение полученных соединений доказаны методом элементного анализа и ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.

3. Выявлен спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений с использованием программы «PASS» (активность в лечении рака предстательной железы, молочной железы, меланомы и как ингибитор глюконат-2-дегидрогеназы).

4. Был проведен молекулярный докинг с помощью программы SwissDock полученных соединений **2 а-в** с препаратом сравнения и найдены экспериментальные значения энергий связывания молекул лиганда с белком. Также с использованием программы Molegro Molecular Viewer были определены водородные связи и стерические взаимодействия лиганда в молекуле белка.