АНОТАЦІЯ

Сметанін М.В. Синтез та реакції анельованих піридинів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія. – Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпро, 2021.

Дисертаційна робота присвячена синтезу, хімічним властивостям та прогнозуванню біологічної активності анельованих піридинів, а саме гідрованих хінолінів та галогенпохідних гідрованих акридинів. Отримання таких продуктів взаємодією електрофільних агентів та гетероциклічних сполук з гемінальним розташуванням атомів нітрогену та оксигену є перспективним напрямком сучасних досліджень і стає актуальним напрямком фундаментальної органічної хімії. Дослідження перегрупування шестичленних та п’ятичленних гетероциклічних систем під дією електрофільних реагентів є важливою та актуальною проблемою, адже це шлях до отримання не лише сполук з широким потенціалом фармакологічних властивостей, а також нових білдінг-блоків, що дозволять розширити напрямок пошуку нових субстанцій для фармакології та науки загалом.

Раніше на кафедрі Ф та ТОР ДВНЗ УДХТУ було відкрито нетривіальне перегрупування 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону шляхом його взаємодії з реагентом Вільсмайєра-Хаака, що привело до утворення 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу та 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу. Отримання таких результатів привело до дослідження подібного перегрупування не лише на прикладі гемінальних азинів, а також використання в як прекурсорів 1,3-бензоксазинів, 3,1-бензоксазинів та 1,3-бензодіоксинів, що в результаті привело до отримання нових похідних ксантенів, акридинів та хіназолонів.

В роботі проведено синтез похідних 1,4-діазаспіро[4.5]декан-2-ону, як нових модельних гетероциклічних п’ятичленних сполук з гемінальним розташуванням атомів нітрогену, шляхом кип’ятіння протягом 18 годин аміду гліцину з відповідними кетонами при додаванні еквімольної кількості триетиламіну в метанолі. Досліджено їх взаємодію з реагентом Вільсмайєра-Хаака. Встановлено, що при використанні трикратного надлишку формілюючого агента відбувається перегрупування вихідних сполук шляхом розривання імідазолідинового циклу та наступне приєдання еквіваленту формільної групи з подальшою рециклізацією та утворенням раніше невідомих анельованих 3-амінопіридинів.

Для встановлення закономірностей перегрупування похідних 1,4-діазаспіро[4.5]декан-2-онів під дією електрофільних реагентів проведено реакцію з заміною хлорокису фосфору на PBr_3 у реагенті Вільсмайєра-Хаака. Було отримано аналогічні продукти реакції але вже не хлор-заміщені, а бром-заміщені анельовані піридини. Запропоновано схему нового перетворення, згідно якої спочатку проходить формілювання проміжної солі імідоілхлориду по атому нітрогену аміно групи та подальший розрив зв’язку N^1-C^2 з наступним перегрупуванням до похідних амінохінолінів.

Ключовою відмінністю в реакційній здатності похідних 1,4-діазаспіро[4.5]декан-2-онів від 5',6',7',8'-тетрагідро-1'H-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'H)-ону є не розмір гетероциклічного фрагменту, а гібридизація атому нітрогену N^1. В похідних 1,4-діазаспіро[4.5]декан-2-онах атом нітрогену N^1 знаходиться в sp^3-гібридизованому стані, тоді як у 5',6',7',8'-тетрагідро-1'H-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'H)-оні – у sp^2-гібридизованому стані. Це означає, що НЕП атому нітрогену у 1,4-діазаспіро[4.5]декан-2-онах має більшу енергією ніж НЕП атому нітрогену піримідин-4-ону, яка знаходиться на p-орбіталі і спряжена з подвійним зв’язком. Це приводить до формілювання атому нітрогену у випадку сполук 1,4-діазаспіро[4.5]декан-2-онах з формуванням позитивного заряду на цьому

атомі. Саме це приводить до розкриття за зв’язком N^1-C^2, чого не відбувається у випадку сполуки піримідин-4-ону.

Третій розділ роботи присвячено перегрупуванню 3,1-бензоксазинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака ($POCl_3$, DMF або PBr_3, DMF) з утворенням відповідних хлор- та бромакридинів. Встановлено, що при використанні еквімольної кількості електрофільного агенту в реакціях відбувається лише утворення похідних акридонів, а при трьократному надлишку формілюючого реагенту відбувається перегрупування з виділенням галогенакридинів.

Подальше дослідження хімічних властивостей галогенакридинів полягало в їх функціоналізації акцепторами Міхаєля такими як N-арилмалеімідами по sp^3 C-H зв’язку. Така модифікація можлива за рахунок наявності імін-єнамінної таутомерії у вихідних галогенакридинах. Реакція проводилась нагріванням вихідних субстратів у ДМСО при температурі 100-120°C протягом 4 годин без додавання каталізаторів. В результаті вза’ємодії галогенакридинів з N-арилмалеімідами в продуктах реакції, завдяки наявності двох хіральних центрів, відбувається утворення дзеркальної пари діастереомерів у співвідношенні 1:1 (S,R/R,S), що було доведено за допомогою ^{1}H ЯМР спектроскопії та ренгеноструктурного дослідження.

В результаті аналізу мас-спектрометричних даних встановлено, що основним напрямком фрагментації є ретрореакція Міхаєля, яка супроводжується відщепленням 1-(2-нітрофеніл)-1H-піролу-2,5-діону і приводить до утворення іону m/z 231. Висока інтенсивність піків цих фрагментних іонів (100%) пояснюється високою стабільністю кон'югованої структури парної електронно-нейтральної частинки, яка відщеплюється. Така картина фрагментації спостерігається також для інших сполук.

Відомо, що протягом останніх років з'являється багато інформації про синтез, будову, фармакологічні властивості та використання у медичній практиці сполук, що містять у своїй структурі акридиновий (хіноліновий) фрагмент. Такі речовини мають широкий спектр терапевтичної дії, що викликає до них підвищений інтерес. Похідні піролідин-2,5-діонів відомі

своєю біологічною активністю: протираковою, анальгізуючою, антибактеріальною, протитуберкульозною, протизапальною та нейропротекторною. Піролідин-2,5-діон та його 1,3-заміщені похідні виявляються попередниками фармакологічної активності.

Розроблено методи синтезу нових речовин, що містять у своєму складі акридиновий трицикл та піролідин-2,5-діоновий фрагмент та проведено пошук на їх основі нових речовин з необхідною біологічною активністю.

Для прогнозування біологічної активності методом молекулярного докінгу було обрано отримані сукциніміди, що містять у своїй структурі фрагменти акридину та піролідину. Для порівняння показників біологічної активності також було обрано структуру N'-гідрокси-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксимідамід – похідне акридину без піролідинового фрагмента синтезоване шляхом взаємодії 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу з гідроксиламіном.

В результаті дослідження молекулярного докінгу ацетилхолінестерази для двох сполук було виявлено зв’язування лише з одним із трьох необхідних амінокислотних залишків (His440) та (Ser122). А чотири сполуки вже продемонстрували блокування двох амінокислотних залишків Ser200 (122) та His440. Також одна сполука має вищий показник вільної енергії зв’язування (-13,7 ккал/моль).

Аналіз дослідження молекулярного докінгу бутирилхолінестерази показав, що найкраща вільна енергія зв'язування була продемонстрована 3-(11-хлор-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-циклогепта[b]хінолін-6-іл)-1-(3-нітрофеніл) піролідин-2,5-діоном, а також наявністю взаємодії з амінокислотним залишком His438.

В результаті дослідження молекулярного докінгу синтезованих сполук з ЦОГ-2, як протизапальних засобів – встановлено, що отримані сполуки показали вільну енергію зв’язування в діапазоні від -7,9 до -9,7 ккал/моль; і вони зв'язуються з амінокислотним залишком Gln192. Найкращий показник

вільної енергії зв’язування досліджуваних сполук дорівнює -9,7ккал/моль, а також наявність водневого зв'язоку з амінокислотою Gln192.

При дослідженні молекулярного докінгу отриманих сполук з ГАМК-амінотрансферазою, як протисудомних засобів встановлено, що відповідно до вільної енергії зв’язування, лише одна сполука буде найбільш перспективною для подальших біологічних випробувань.

Ключові слова: перегрупування, реагент Вільсмайєра-Хаака, 1,4-діазаспіро[4.5]декан-2-он, 9-бром-1,2,3,4-тетрагідроакридин, акцептор Міхаєля, молекулярний докінг, ацетилхолінестераза, бутирилхолінестераза.

ABSTRACT

Smetanin MV Synthesis and reactions of annulated pyridines.– Qualifying scientific work, the manuscript.

Thesis for a PhD degree in specialty 102 Chemistry (10 Natural sciences). – State Higher Education Institution “Ukrainian State University of Chemical Technology”, Dnipro, 2021.

The dissertation is devoted to the synthesis, chemical and pharmacological properties of annelated pyridines, namely hydrogenated quinolines and halogenated hydrogenated acridines. Obtaining such products by the interaction of electrophilic agents and heterocyclic compounds with the heminal arrangement of nitrogen and oxygen atoms is a promising area of modern research and is becoming an important area of fundamental organic chemistry. The study of the rearrangement of six-membered and five-membered heterocyclic systems under the action of electrophilic reagents is an important and urgent problem, because it is a way to obtain not only compounds with wide potential pharmacological properties, but also new building blocks to expand the search for new substances for pharmacology and science in general.

Earlier, a non-trivial rearrangement of 5',6',7',8'-tetrahydro-1'H-spiro [cyclohexane-1,2'-quinazoline]-4'(3'H) was discovered at the F and TOS of USUCT. it by its interaction with Vilsmeier-Haack reagent, which led to the formation of 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine-4-carbonitrile and 4,5-diformyl-2,3,6,7, 8,10-hexahydroacridine-8a (1H) -carbonitrile. Obtaining such results led to the study of such rearrangement not only on the example of heminal azines, but also the use as precursors of 1,3-benzoxazines, 3,1-benzoxazines and 1,3-benzodioxins, which resulted in new derivatives of xanthenes, acridines and quinazolones.

The synthesis of 1,4-diazospiro[4.5]decan-2-one derivatives as new model heterocyclic five-membered compounds with the hemispherical arrangement of nitrogen atoms was carried out by boiling glycine amide with the corresponding

ketones for 18 hours with the addition of an equimolar amount of triethylamine. in methanol. Their interaction with Vilsmeier-Haack reagent was studied. It has been found that the use of a threefold excess of formylating agent rearranges the starting compounds by breaking the imidazolidine ring and then adding the equivalent of the formyl group, followed by recycling and the formation of previously unknown annelated 3-aminopyridines.

To establish the regularities of the rearrangement of 1,4-diazospiro[4.5]decan-2-one derivatives under the action of electrophilic reagents, a reaction was performed with the replacement of phosphorus chloride by PBr3 in Vilsmeier-Haack reagent. Similar reaction products were obtained but no longer chlorine-substituted but bromo-substituted annelated pyridines. A scheme of a new transformation is proposed.

The third section is devoted to the rearrangement of 3,1-benzoxazines under the action of Wilsmeier-Haak reagent ($POCl_3$, DMF or PBr_3, DMF) with the formation of the corresponding chlorine and bromoacridines. It was found that when using an equimolar amount of electrophilic agent in the reactions there is only the formation of acridone derivatives, and with a threefold excess of the formulating reagent there is a rearrangement with the release of haloacridines.

A further study of the chemical properties of haloacridines was their functionalization by Michael acceptors such as N-arylmaleimides via the sp^3 C-H bond. This modification is possible due to the presence of imine-enamine tautomerism in the original haloacridines. The reaction was carried out by heating the starting substrates in DMSO at a temperature of 100-120 ℃ for 4 hours without the addition of catalysts. As a result of the interaction of halides with N-arylmaleimides in the reaction products, due to the presence of two chiral centers, the formation of a mirror pair of diastereomers in the ratio 1: 1 (S,R/R,S), which was proved by ^{1}H NMR spectroscopy and X-ray diffraction research.

The analysis of mass spectrometric data revealed that the main direction of fragmentation is the Michael retroreaction, which is accompanied by cleavage of 1-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrole-2,5-dione and leads to the formation of the ion m/z 231.

High peak intensity of these fragment ions (100%) is due to the high stability of the conjugated structure of the paired electron-neutral particle, which is cleaved. This pattern of fragmentation is also observed for other compounds.

It is known that in recent years there has been a lot of information about the synthesis, structure, pharmacological properties and use in medical practice of compounds containing in its structure acridine (quinoline) fragment. Such substances have a wide range of therapeutic effects, which is of great interest to them. Derivatives of pyrrolidine-2,5-diones are known for their biological activity: anti-cancer, analgesic, antibacterial, anti-TB, anti-inflammatory and neuroprotective. Pyrrolidine-2,5-dione and its 1,3-substituted derivatives were precursors of pharmacological activity.

Methods for the synthesis of new substances containing acridine tricycle and pyrrolidine-2,5-dione fragment have been developed and a search for new substances with the required biological activity has been carried out on their basis.

To predict biological activity by molecular docking, the obtained succinimides containing fragments of acridine and pyrrolidine were selected. To compare the indicators of biological activity was also synthesized N'-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine-4-carboximidamide - a derivative of acridine without a pyrrolidine fragment by the interaction of 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine-4-carbonitrile with hydroxylamine.

A molecular docking study of acetylcholinesterase for the two compounds revealed binding to only one of the three essential amino acid residues (His440) and (Ser122). And four compounds have already shown blocking of the two amino acid residues Ser200 (122) and His440. One compound also has a higher free binding energy (-13.7 kcal / mol).

Analysis of the study of molecular docking of butyrylcholinesterase showed that the best free binding energy was demonstrated by 3- (11-chloro-7,8,9,10-tetrahydro-6H-cyclohepta [b] quinolin-6-yl) -1- (3 -nitrophenyl) pyrrolidine-2,5-dione, as well as the presence of interaction with the amino acid residue His438.

A study of the molecular docking of the synthesized compounds as anti-inflammatory drugs revealed that the obtained compounds showed a free binding energy in the range from -7.9 to -9.7 kcal / mol; and they bind to the amino acid residue Gln192. The highest energy index of the studied compounds is -9.7 kcal / mol, as well as the presence of a hydrogen bond with the amino acid Gln192.

In a study of the molecular docking of the obtained compounds as anticonvulsants, it was found that according to the free binding energy, only one compound will be the most promising for further biological testing.

Key words: rearrangement, Vilsmeier-Haack reagent, 1,4-diazaspiro [4.5] decan-2-one, 9-bromo-1,2,3,4-tetrahydroacridine, Michael acceptor, molecular docking, acetylcholinesterase, butylcholinesterase.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Smetanin N.V. Functionalization of N-arylmaleimides by sp^3 C–H bonds of hydroacridines (qinolines) / N.V. Smetanin, S.A. Varenichenko, E.V. Zaliznaya, A.V. Mazepa, O.K. Farat, V.I. Markov // Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii. — 2020. — №6. p. 165-170.

Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез цільових продуктів, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів, формулюванні висновків і написанні статті.

2. Smetanin N.V. In silico prediction and molecular docking studies of biological activity of hydroacridine (quinoline) derivatives / N.V. Smetanin , S.V. Tokarieva, S.A. Varenichenko , O.K. Farat , V.I. Markov // Ukrainian Chemistry Journal. – 2021. – №5. Vol 87. P.38-52.

Особистий внесок автора: синтез частини цільових продуктів, встановлення оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікація синтезованих сполук, участь в обговоренні результатів дослідження, формулюванні висновків і написанні статті.

3. Smetanin N.V. Novel rearrangement of substituted spiroimidazolidinones into quinoline derivatives via Vilsmeier-Haack reagent / O.K. Farat, N.V. Smetanin, S.A. Varenichenko, M.B. Kaidash, E.V. Zaliznaya, V.I. Markov // Tetrahedron Letters. – 2021. – Vol 85. – P. 153464.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, встановлення оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікація синтезованих сполук, участь в обговоренні результатів дослідження та написанні статті.

4. Сметанін М.В. Синтез 6h,7h-хромено[4,3-b]хромен-7-іміну під дією формілюючого агенту. / М.В. Сметанін, К.В. Залізна, О.К. Фарат, В.І. Марков. // Хімічні проблеми сьогодення: тези допов. III Міжнародна (XIII Українська) наукова

конференція студентів, аспірантів і молодих учених (Вінниця, 25-27 березня 2020 р.) – Вінниця, 2020. – С.93.

Особистий внесок автора: синтез частини цільових продуктів, участь в дослідженні спектральних характеристик отриманих сполук, обговоренні результатів дослідження, написання тез.

5. Сметанін М.В. Функціоналізація n-арилмалеімідами за sp^3 c-h зв′язком гідроакридинів / М.В. Сметанін, С.А. Варениченко, К.В. Залізна, О.К. Фарат, В.І. Марков // Тези допов. XXI Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 20-22 травня 2020 р.) – Київ, 2020. – С.182

Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез більшості вихідних сполук і цільових продуктів, участь в інтерпретації спектральних даних і написанні тез.

6. Сметанін М.В. Молекулярний докінг біологічної активності похідних гідроакридинів (хінолінів) / М.В. Сметанін, С.В. Токарєва, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Хімічні проблеми сьогодення: тези допов. IV Міжнародна (XIV Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених (Вінниця, 23-25 березня 2021 р.) – Вінниця, 2021. – С.85

Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез більшої частини сполук, участь в написанні тез.

7. Сметанін М.В. Синтез та прогнозування in silico біологічної активності похідних гідроакридинів (хінолінів) / М.В. Сметанін, С.В. Токарєва, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Тези допов. V Всеукраїнська наукова конференція «актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи» (Житомир, 15 квітня 2021) – Житомир, 2021. – С.296

Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез більшої частини сполук, участь в ідентифікації синтезованих сполук, обговоренні результатів дослідження та написання тез.

8. Сметанін М.В. Новий метод синтезу (3s/4r)-3-[(3r/4s)-9-хлоракридин(хінолін)-4-іл]-1-(n-арил)піролідин-2,5-діонів / М.В. Сметанін,

С.А. Варениченко, К.В. Залізна, О.К. Фарат, В.І. Марков // Тези допов. XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 19-21 травня 2021) – Київ, 2021. – С.123

Особистий внесок автора: автора: збір та систематизація літературних даних, участь у виконанні частини експериментального матеріалу, встановленні оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікації отриманих сполук, обговоренні результатів дослідження і написання тез.

9. Сметанін М.В. Синтез нових похідних сукцинімідів функціоналізацією 9-хлоракридинів по sp^3 c-h зв'язку n-арилмалеімідами / М.В. Сметанін, С.А. Варениченко, К.В. Залізна, О.К. Фарат, В.І. Марков // Тези допов. І Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології» (Луцьк, 12-14 травня 2021 р.) – Луцьк, 2021. – С.92-93

Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез вихідних сполук і цільових продуктів, участь в ідентифікації синтезованих сполук, обговоренні результатів дослідження, написання тез.

10. Сметанін М.В. Синтез та молекулярне моделювання похідних гідроакридинів(хінолінів) в якості інгібіторів ацетилхолінестерази та бутилхолінестерази / М.В. Сметанін, С.В. Токарєва, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Тези допов. Міжнародна науково-практична дистанційна конференція, присвячена 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (Харків, 16 квітня 2021 р.) – Харків, 2021. – С.175- 176

Особистий внесок автора: участь у проведенні молекулярного докінгу, синтез частини досліджуваних сполук, обговоренні результатів дослідження, формулюванні висновків, написання тез.

11. Сметанін М.В. Безпрецедентні перегрупування гемінальних оксазагетероциклічних систем / О.К. Фарат, М.В. Сметанін, С.А. Варениченко, К.В. Залізна, В.І. Марков // Тези допов. Всеукраїнська конференція наукових

дослідників. Секція: Всеукраїнський симпозіум з органічної та медичної хімії, присвячений 80-річчю проф. Валерія Дмитровича Орлова (Львів, 19-25 вересня 2021 р.) – Львів, 2021. – С.26

Особистий внесок автора: синтез частини цільових продуктів, участь в дослідженні спектральних характеристик отриманих сполук, обговоренні результатів дослідження, написання тез.