

На правах рукописи

ХАХИНА
Мария Юрьевна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА СУЛЬФОПРОИЗВОДНЫХ
БЕНЗАННЕЛИРОВАННЫХ ЛАКТАМНЫХ СИСТЕМ
И ИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Ярославль
2005

Работа выполнена на кафедре органической химии
Ярославского государственного педагогического университета
имени К.Д. Ушинского

- Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Дорогов Михаил Владимирович
- Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Семейкин Александр Станиславович;
кандидат химических наук
Смирнов Алексей Владимирович
- Ведущая организация: ОАО НИИ “Ярсинтез”

Защита состоится 23 июня 2005 года в 14 часов на заседании диссертационного совета К 212.002.01 при Ярославском государственном университете имени П.Г. Демидова по адресу: 150057, г. Ярославль, пр. Матросова, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЯрГУ имени П.Г. Демидова по адресу: 150000. г. Ярославль, ул. Полушкина роща, 1.

Автореферат разослан 17 мая 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Н С Швыркова

2006-4
11316

2166320

1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Актуальной проблемой современной органической химии является разработка методов синтеза и функционализации оригинальных гетероциклических соединений, обладающих потенциальными практически значимыми биологическими свойствами и являющихся перспективными кандидатами для создания лекарственных препаратов.

Среди публикаций последнего времени появляется всё больше сообщений о синтезе, свойствах и успешном применении в лечебной практике соединений, содержащих в своей структуре аннелированный к бензольному ядру гетероцикл с одним или несколькими амидными фрагментами, которые обобщённо можно квалифицировать как бензаннелированные лактамные системы и их гетероциклические аналоги. Настоящая работа направлена на разработку методов получения новых органических веществ указанного типа и изучение тех их свойств, которые имеют значение на ранних этапах поиска лекарственных субстанций.

Данная работа является частью систематических научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского в рамках программы «Биоскрининг активных веществ для создания готовых лекарственных форм и средств защиты растений на базе ООО «Исследовательский Институт Химического Разнообразия»», включённой в Федеральную целевую программу Министерства образования и науки РФ «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники (2002-2006 годы)».

Цели работы:

1. Синтез ряда бензаннелированных лактамных систем и их гетероциклических аналогов на основе различных производных бензола.
2. Алкилирование и сульфохлорирование бензаннелированных лактамных систем и их гетероциклических аналогов.

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
С.Петербург
09 105 2006
539

3. Разработка методов генерирования комбинаторных библиотек на основе сульфохлоридов бензаннелированных лактамных систем и их гетероциклических аналогов.
4. Исследование эффективности связывания синтезированных соединений с альбумином человека.

Научная новизна и практическая значимость работы

Разработаны способы получения ряда новых гетероаналогов бензаннелированных лактамных систем.

Разработаны способы получения ранее неизвестных сульфохлоридов некоторых бензаннелированных лактамных систем и их гетероциклических аналогов.

Показана возможность синтеза новых комбинаторных библиотек сульфамидных, сульфалкановых и N-алкильных производных ряда бензаннелированных гетероциклических систем, обеспечивающих потребности современного высокопроизводительного скрининга органических соединений.

Получены данные об эффективности связывания синтезированных соединений с альбумином человека, которые являются важной и объективной информацией о фармакокинетическом профиле исследуемых веществ на ранних этапах поиска новых лекарственных субстанций.

Апробация работы

Результаты работы были доложены на Международной конференции “Чтения Ушинского”, Ярославль, 20 марта 2003 г.; 4 Всероссийском симпозиуме по органической химии “Органическая химия – упадок или возрождение?”, Москва-Углич, 5-7 июля 2003 г.; XI Всероссийской конференции по проблемам магматитики, информатитики, физики и химии, Москва, 19-23 апреля 2004 г.; X Всероссийской научной конференции “Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов”, Саратов, 20-24 сентября 2004 г.

Публикации

По теме работы опубликовано 6 статей в научных журналах, 3 тезиса докладов на российских и международных научных конференциях, получено Положительное решение по заявке на патент РФ.

Положения, выносимые на защиту:

Подходы к формированию ряда оригинальных бензаннелированных гетероциклических систем.

Закономерности получения и доказательство строения сульфамидных, сульфалкановых и N-алкильных производных бензаннелированных лактамных систем и их гетероциклических аналогов.

Принципы генерирования разнообразных комбинаторных библиотек на основе сульфохлоридов бензаннелированных гетероциклических систем.

Фармакокинетические свойства веществ, полученных в данной работе.

Структура работы

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на 151 странице, включает 32 схемы, 27 рисунков и 12 таблиц. Список литературы включает 103 литературных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Стратегия синтеза, принятая в настоящей работе, базируется на использовании широкого арсенала известных химических превращений, в ходе которых первоначально конструируется основной фрагмент молекулы – бензаннелированный гетероцикл, далее проводится его функционализация, позволяющая получать большое количество структурно аналогичных соединений с разнообразными периферийными фрагментами молекулы. Полученные в работе данные о степени связывания синтезированных соединений с альбумином человека позволяют сделать некоторые важные выводы о потенциальных фармакокинетических свойствах этих веществ.

1. Синтез ряда бензанилированных лактамных систем и их гетероциклических аналогов

Известно, что наиболее важный принцип формирования бензконденсированных гетероциклов заключается в аннелировании гетероциклического фрагмента к бензольному ядру путём замыкания гетероцикла при взаимодействии функционализированной ароматической системы с соединениями, имеющими два реакционных центра. При этом выделяют два основных подхода. Первый подход заключается в использовании в качестве “строительных блоков” различных ди-*орто*-производных бензола, в которых заместители являются очевидными электрофильными и (или) нуклеофильными центрами. Во втором подходе в качестве “строительных блоков” применяются монозамещённые производные бензола, в которых заместители являются активными функциональными группами, способными вступать в реакции замещения или присоединения, а *орто*-положения реагируют как нуклеофилы. Существуют также и другие принципы формирования бензконденсированных гетероциклов, используемые гораздо реже ввиду различных практических ограничений. К ним можно отнести некоторые реакции расширения и рециклизации циклов, аннелированных к бензольному ядру. Вышеперечисленные принципы и подходы к формированию бензконденсированных гетероциклических систем нашли своё применение в данной части работы.

1.1 Синтезы на основе ди-*орто*-производных бензола

1.1.1 1,4-Дигидро-2,3-хиноксалиндионы и 1,5-дигидро-бензо[b][1,4]-диазепин-2,4-дионы на основе 1,2-фенилендиаминов

В качестве карбонилсодержащих электрофилов нами использованы щавелевая кислота и диэтиловые эфиры малоновой и 2-метилмалоновой кислоты. Взаимодействие 1,2-фенилендиаминов **1а,б** с этими реагентами при длительном кипячении в кислой среде приводило к получению 1,4-дигидро-2,3-хиноксалиндионов **2а,б** и 1,5-дигидро-бензо[b][1,4]диазепин-2,4-дионов **3а,б** (схема 1). Доказательством образования циклических систем **2** и **3** слу-

жит соотношение ароматических и алифатических протонов в спектрах ЯМР ^1H , а также интерпретация ИК-спектров полученных соединений.

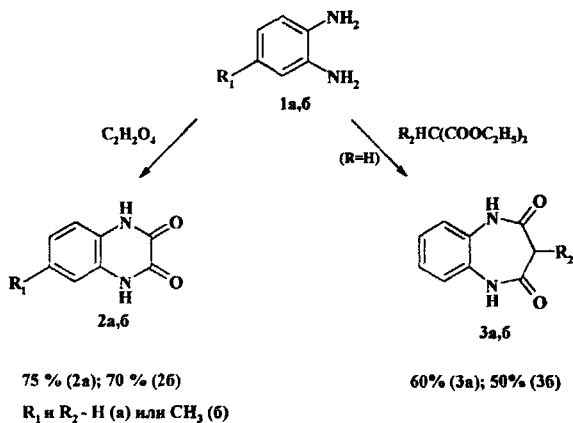


Схема 1

1.1.2 2,3-Дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-оны на основе 2-меркаптоанилина

Взаимодействие 2-меркаптоанилина с непредельными карбонилсодержащими электрофилами, такими как акриловая, 2-метилакриловая и кроновая кислоты, приводило к получению различных 2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-онов общей формулы 5 (схема 2).

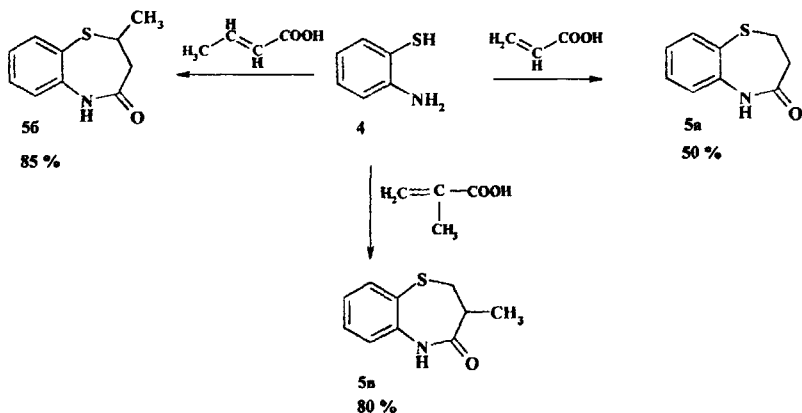


Схема 2

Реакции протекали в избытке акриловых кислот с выходом более 50 % при температуре 130-160 °С. Снижение температуры реакции приводило к резкому снижению выхода целевых продуктов. По-видимому, данная реакция носит двухстадийный характер и начинается с михаэлевского присоединения серы по активизированной двойной связи с последующим образованием циклического амида. Доказательство строения соединений общей формулы **5** проводилось совокупностью методов ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии.

1.2 Синтез 3,4-дигидро-2(1H)-хинолинона на основе анилина

Синтез 3,4-дигидро-2(1H)-хинолинона **8** основан на использовании анилина и трёхуглеродного реагента (хлорангидрид β -хлорпропионовой кислоты), имеющего два электрофильных центра (схема 3).

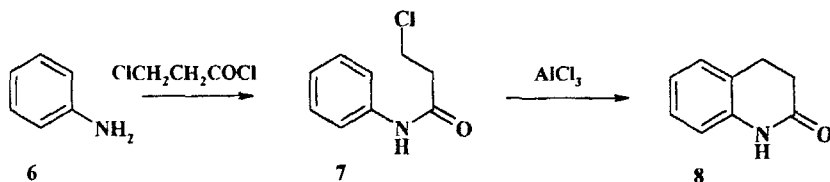


Схема 3

Внутримолекулярное алкилирование промежуточного соединения **7** протекало в присутствии безводного хлористого алюминия при температуре 155-160 °С в течение 15 ч с выходом 76 %. Строение синтезированных соединений **7** и **8** подтверждено совокупными данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

1.3 Бензодиазепиндионы и хиназолипидионы на основе изатина

Легко доступные изатины часто используются в синтезе бензаннелированных гетероциклов, что связано с гидролитической лабильностью их пятичленного цикла. Примером может служить известная реакция Пфитцингера. Мы использовали возможность окислительной трансформации изатина **9a** и N-метилизатина **9b** в соответствующие бензоксазиндионы (схема 4). Применяя в качестве источника активного кислорода концентрированный раствор пероксида водорода, удалось провести реакцию окислительного расширения цикла с образованием изатовых ангидридов **10a,б**. Необходи-

мым условием успешного взаимодействия изатинив с раствором пероксида водорода является точный контроль вводимого в реакционную массу количества пероксида водорода и температуры реакции, которая не должна превышать 35 °С. В случае превышения температуры происходит осмоление, сопровождающееся низкими выходами целевых продуктов.

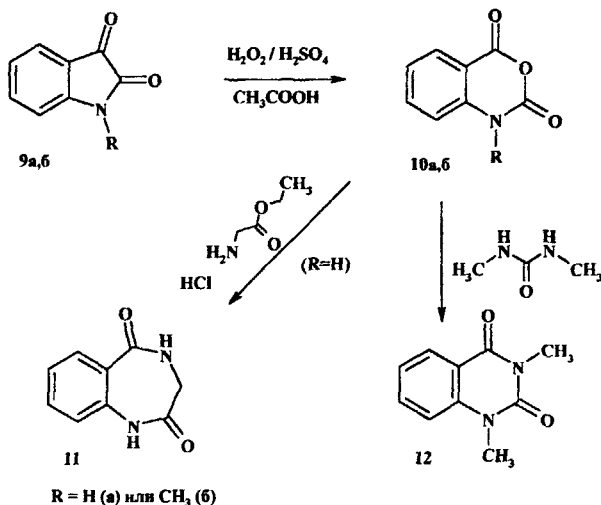


Схема 4

Далее ангидрид 10а был использован для получения 3,4-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2,5-диона 11, а ангидрид 10б - для получения 1,3-диметил-2,4-(1Н,3Н)-хиназолиндиона 12. В первом случае реакцию проводили при температуре 115 °С в течение 6 ч, применяя в качестве реагента гидрохлорид этилового эфира глицина. Выход соединения 11 составил 42 %. Во втором случае в качестве реагента использовалась N,N'-диметилмочевина, реакция проводилась в более жестких условиях (3 ч при 150 °С и 30 мин при 180 °С) и вела к получению целевого продукта с выходом 37%.

Очевидно, при образовании соединений 11 и 12 из соответствующих бензоксаиндионов 10а,б происходит нуклеофильное раскрытие цикла с элиминированием диоксида углерода и последующей циклоконденсацией с образованием нового гетероцикла, аннелированного к бензолу (схема 5).

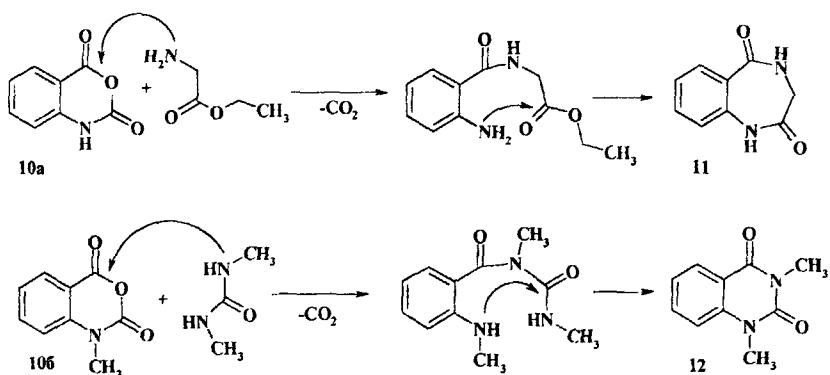


Схема 5

Строение синтезированных соединений **11** и **12** подтверждено совокупными данными спектроскопии ЯМР.

1.4 Синтез 1,3,4,5-тетрагидро-2Н-1-бензазепин-2-она на основе α -тетралона с использованием перегруппировки Бекмана

Синтез 1,3,4,5-тетрагидро-2Н-1-бензазепин-2-она **15** осуществляли методом расширения кольца циклического бензконденсированного кетона (схема 6). В качестве исходного соединения был использован 3,4-дигидро-1(2Н)-нафталенон (α -тетралон) **13**. Получение промежуточного α -тетралоноксима **14** протекало с выходом 63 % в присутствии ацетата натрия при температуре 60 °С в 50 %-ном (мольном) избытке гидрохлорида гидроксиламина по отношению к исходному **13**. Получение **15** осуществляли нагреванием **14** с избытком полифосфорной кислоты при 120-130 °С. Выход **15** составлял 90 %.

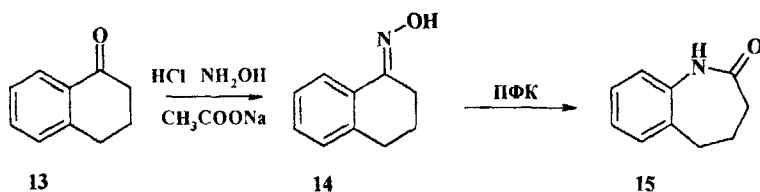


Схема 6

Перегруппировка оксима α -тетралона представляет интересную проблему, так как возможна алкил- или арил-миграция с образованием либо

2-бензазепин-1-она, либо 1-бензазепин-2-она. Доказательство строения синтезированных соединений **14**, **15** осуществляли совокупностью методов ЯМР ^1H , ИК, ^1H - ^1H NOESY-спектроскопии. На спектре ^1H - ^1H NOESY соединения **15** наблюдается кросс-пик, характеризующий взаимодействие протона группы NH (δ 9,46 м.д.) с ароматическим протоном при ^9C (δ 6,96 м.д.). Последнее было бы невозможным в случае местонахождения NH-группы в положении 2-. Кроме того, на спектре ^1H - ^1H NOESY наблюдается кросс-пик, характеризующий взаимодействие алифатических протонов при ^5C (δ 2,7 м.д.) с ароматическим протоном при ^6C (δ 7,25 м.д.). Спектральные данные свидетельствуют о том, что в выбранных экспериментальных условиях превалирует миграция арила, что обуславливается образованием промежуточного интермедиата в виде стабильного катиона.

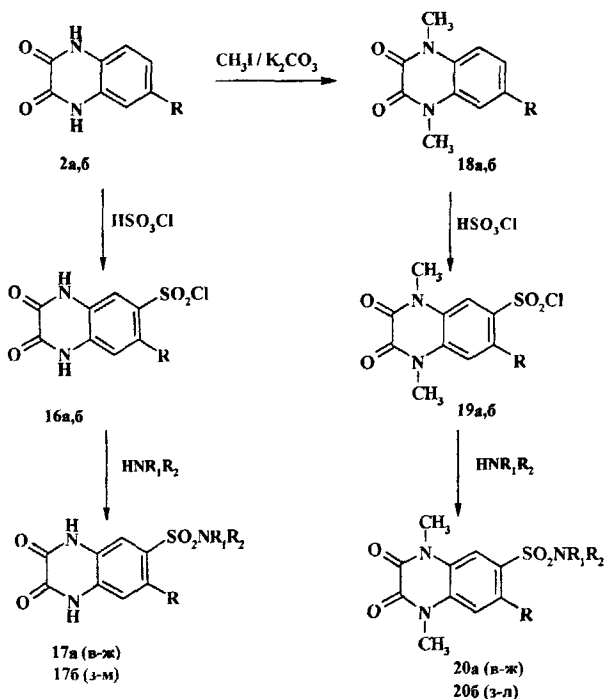
2. Алкилирование и сульфохлорирование бензаннелированных лактамных систем и их гетероциклических аналогов

В синтезированных нами соединениях **2**, **3**, **5**, **8**, **11**, **12**, **15** имеется возможность функционализации как гетероциклической (N-алкилирование), так и ароматической части молекул. Перспективным вариантом функционализации ароматической части молекул бензаннелированных лактамных систем представляется селективное введение сульфогруппы. Это позволяет в дальнейшем планировать получение разнообразных сульфопроизводных.

2.1 Алкилирование и сульфохлорирование соединений, содержащих симметричные гетероциклы с двумя амидными фрагментами

На схеме **7** представлены варианты получения алкил- и сульфопроизводных 1,4-дигидро-2,3-хиноксалиндионов **16**, **18**, **19**.

Алкилирование **2a,b** проводили йодметаном при температуре 50-70 °С в среде ДМФА, используя в качестве депротонирующего основания карбонат калия в двукратном (мольном) избытке по отношению к алкилируемым веществам. Выход N-метилованных хиноксалиндионов **18a,b** составлял 70-75 %. Сульфохлорирование **2a,b** проводили путем взаимодействия этих соединений с трехкратным (мольным) избытком хлорсульфоновой кислоты при температуре 60 °С до прекращения выделения газа HCl.



$\text{R} = \text{H}$ (а) или CH_3 (б)

HNR_1R_2 (здесь и далее) - первичные и вторичные амины ароматического, алифатического, жирноароматического и гетероциклического строения

Схема 7

Аналогичным образом осуществлялось сульфохлорирование N-метилированных хиноксалиндионов **18a,b**, однако в данном случае реакция протекала более эффективно в 4,5-кратном (мольном) избытке хлорсульфоновой кислоты. Выход сульфохлоридов **16a,b** и **19a,b** составлял 70-75 %.

Сульфохлориды **16a,b** и **19a,b** были использованы для получения ряда структурно аналогичных сульфамидных производных 1,4-дигидро-2,3-хиноксалиндионов **17a,b(в-м)**, **20a,b(в-л)** при взаимодействии с первичными и вторичными аминами различного строения общей формулы HNR_1R_2 . Установлено, что наиболее подходящей общей методикой амидного синтеза. обеспечи-

вающей высокую степень чистоты целевых сульфамидов **17**, **20** и их выход на уровне более 65 %, является проведение реакции в среде осушенного ДМФА с использованием двукратного (мольного) избытка пиридина. Установлено, что наиболее эффективным соотношением реагентов, подобранным экспериментальным путем, является 10 %-ный избыток амина по отношению к сульфохлориду. Важным вопросом, возникающим при рассмотрении схемы **7**, является доказательство указанного местонахождения сульфогруппы в продуктах сульфохлорирования **16а,б** и **19а,б**. Установление структуры продуктов сульфохлорирования **16а,б** и **19а,б** вытекает из рассмотрения спектров ЯМР ^1H сульфамидных производных **17а,б(в-м)** и **20а,б(в-л)** и интерпретации двумерных корреляционных спектров ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC, снятых для одного из сульфамидов. Для подтверждения направления алкилирования лактамных систем **2а,б** нами был интерпретирован ЯМР ^{13}C спектр для одного из сульфамидных производных, показавший, что преобладающей формой лактам-лактимной таутомерии для производных 1,4-дигидро-2,3-хиноксалиндионов является лактамная форма, что предопределяет в дальнейшем селективное протекание N-алкилирования данных систем.

На схеме **8** представлены варианты получения алкил- и сульфопроизводных 1,5-дигидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2,4-дионов **21а,б**, **23**, **24**. Алкилирование **3а** проводили йодметаном в среде ДМФА, используя в качестве депрогионирующего основания карбонат калия в двукратном (мольном) избытке по отношению к алкилируемому веществу. В отличие от алкилирования **2а**, данная реакция протекала в более жестких условиях (100 °С, 4ч). Выход N-метилированного продукта **23** составлял 65 %. Сульфохлорирование **3а,б** и **23** проводили путем взаимодействия этих соединений с 4,5-кратным избытком хлорсульфоновой кислоты при температуре 120 °С до прекращения выделения HCl. Выход **21а,б**, **24** составлял 68-75 %. Установлено, что снижение температуры сульфохлорирования приводит к резкому снижению выхода целевых продуктов. Сульфохлориды **21а,б**, **24** были использованы в качестве исходных соединений для взаимодействия с первичными и вторичными аминами различного строения общей формулы HNR_1R_2 с целью получения ряда сульфа-

мидных производных **22а,б(в-л)** и **25а-в**. Синтез сульфамидов **22а,б(в-л)**, **25а-в** проводили аналогично синтезу **17** и **20**, описанному выше.

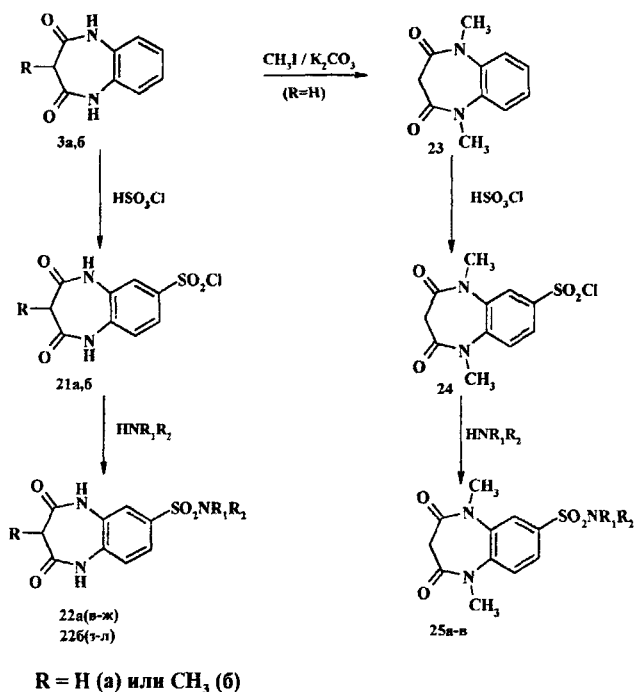


Схема 8

Доказательство строения соединений, представленных на схеме 8, осуществлялось преимущественно методом ЯМР ¹H спектроскопии.

2.2 Алкилирование и сульфохлорирование соединений, содержащих несимметричные гетероциклы с одним амидным фрагментом

На схеме 9 представлена последовательность превращений, приводящая к получению сульфамидных производных на основе **5а** и **15**.

Сульфохлорирование **5а** проводилось с использованием 6-кратного мольного избытка хлорсульфоновой кислоты в среде четыреххлористого углерода при температуре 60 °С. Выход **26а** составлял 85 %. Установлено, что наиболее эффективной общей методикой синтеза сульфамидов **27а(в-ж)**, обеспечивающей максимальный выход и высокую степень чистоты целевых

амидов, является проведение аминирования в среде осушенного диоксана с использованием триэтиламина (ТЭА) в качестве агента, связывающего выделяющийся в процессе реакции хлористый водород. Наиболее эффективным соотношением реагентов, подобранном экспериментальным путем, является 10 %-ный избыток HNR_1R_2 по отношению к сульфохлориду **26a** и 1,5-кратный (мольный) избыток ТЭА по отношению к сульфохлориду **26a**.

Сульфохлорирование **15** проводили с использованием 5-кратного (мольного) избытка хлорсульфоновой кислоты в среде четыреххлористого углерода при температуре 80 °С. Выход **26b** составил 80 % после перекристаллизации из толуола. Синтез сульфамидов **27b(з-м)** на основе сульфохлорида **26b** проводили аналогично синтезу сульфамидных производных **27a(в-ж)**, описанному выше. Выход амидов **27a(в-ж)**, **27b(з-м)** составлял 75-85 %. Полученные сульфамидные производные **27a** и **27b** использовались как объекты исследования, позволяющие точно установить положение сульфогруппы в ароматическом ядре при сульфохлорировании **5a** и **15**.

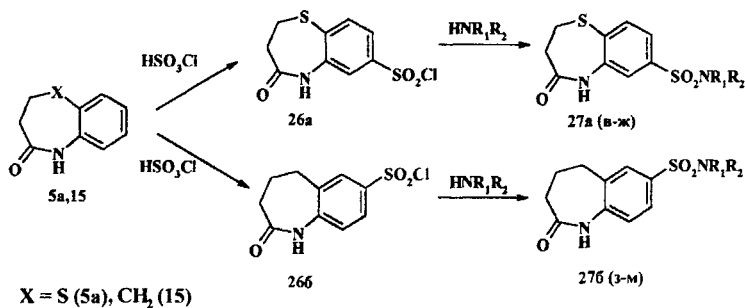


Схема 9

Доказательство строения продуктов, представленных на схеме 9, осуществлялось совокупностью методов ЯМР ^1H и ^1H - ^1H NOESY спектроскопии. Проведённый спектральный анализ сульфамидных производных **27a(в-ж)** позволяет утверждать, что сульфохлорирование **5a** протекает селективно в положение 7- (*meta*-положение к атому азота лактамного фрагмента). Спектральный анализ сульфамидных производных **27b(з-м)** позволяет утверждать, что сульфохлорирование **15** протекает селективно в положе-

нис 7- (*para*-положение к атому азота лактамного фрагмента). Иными словами, положения ароматического ядра, по которым протекает сульфохлорирование в случае **5а** и **15**, не совпадают. Следовательно, можно говорить об экспериментально установленном факте влияния природы фрагмента X бензанизелированных гетероциклических систем **5** и **15а** на направление введения сульфогруппы в ароматическое ядро в процессе сульфохлорирования.

На схеме 10 представлены варианты валидации **8** (алкилирование и сульфохлорирование), приводящие к возможности получения широкого разнообразия новых структурно аналогичных соединений.

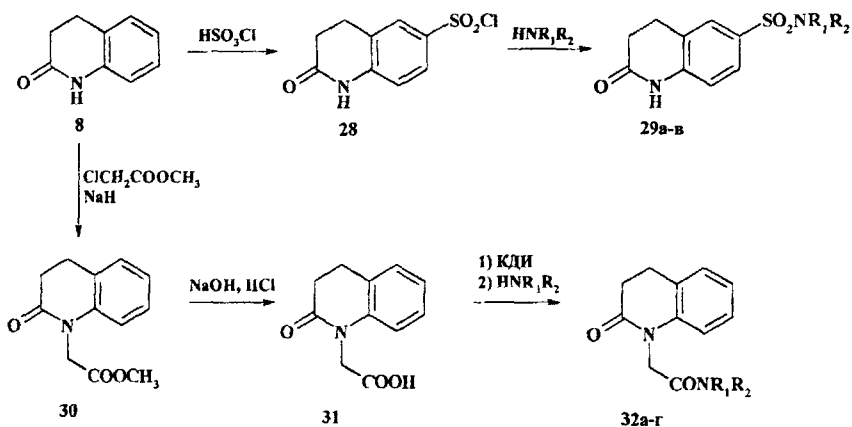


Схема 10

Сульфохлорирование **8** проводили с использованием избытка хлорсульфоновой кислоты в среде четыреххлористого углерода при температуре 60-70 °С. Выход **28** составлял 80 %. Синтез сульфамидов **29а-в** на основе сульфохлорида **28** проводили в среде осушенного ДМФА с использованием ТЭА в качестве кислотосвязывающего агента. Наиболее эффективным соотношением реагентов, подобранным экспериментальным путем, является эквимольное количество амина HNR_1R_2 и сульфохлорида **28** при 1,5-кратном (мольном) избытке ТЭА по отношению к сульфохлориду. Выход амидов **29а-в** составлял 70-85 %.

Алкилирование **8** проводили с использованием двукратного (мольного) избытка гидрида натрия. В качестве алкилирующего агента применяли метиловый

эфир хлоруксусной кислоты. Выход эфира **30** составил 82 %. Вторую стадию (щелочной гидролиз соединения **30**) проводили при 60 °С и получали кислоту **31** с выходом 60 %. Кислота **31** использовалась для синтеза библиотеки амидных производных **32а-г** путем последовательного взаимодействия с 1,1'-карбонилдимидазолом (КДИ) и аминами различного строения. Выход амидов **32а-г** составлял 75-85 %. Доказательство строения синтезированных соединений **29-32** осуществляли совокупностью методов ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии. Указанное местоположение введения сульфогруппы было установлено в результате сравнительного анализа ЯМР ^1H спектров сульфамидных производных гидрокарбостирила, а также ^1H - ^1H NOESY спектра, снятого для одного из сульфамидов.

2.3 Сульфохлорирование соединений, содержащих несимметричные гетероциклы с двумя амидными фрагментами

На схеме 11 представлена последовательность превращений, приводящая к получению структурных аналогов **34а,б** на основе **11**. Сульфохлорирование **11** проводили с использованием 1,3-кратного (мольного) избытка хлорсульфоновой кислоты при температуре 110 °С. Выход **33** составил 64 %. Наиболее подходящей общей методикой синтеза сульфамидов **34а,б**, обеспечивающей максимальный выход (75-80 %) и высокую степень чистоты целевых амидов, является проведение аминирования в среде осушенного ДМАА с использованием ТЭА в качестве кислотосвязывающего агента. Наиболее эффективным соотношением реагентов, подобранным экспериментальным путем, является эквимолярное количество амина HNR_1R_2 и сульфохлорида **33** при 1,2-кратном (мольном) избытке ТЭА по отношению к сульфохлориду.

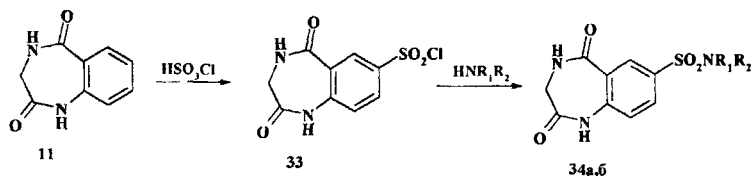


Схема 11

Доказательство указанного места введения сульфогруппы вытекает из сравнительного анализа ЯМР ^1H спектров сульфамидных производных **34а,б**, а также ^1H - ^1H NOESY спектра, снятого для одного из сульфамидов.

На схеме 12 представлена последовательность превращений, приводящая к получению библиотеки структурных аналогов сульфамидных производных на основе 1,3-диметилхиназолин-2,4-диона 12. Сульфохлорирование 12 проводили в трехкратном избытке хлорсульфоновой кислоты при температуре 70 °С. Выход 35 составил 95 %. Как и в случае получения амидов формулы 34, для получения амидных производных 36а-г использовался 1,2-кратный избыток ТЭА и эквимольное количество амина.

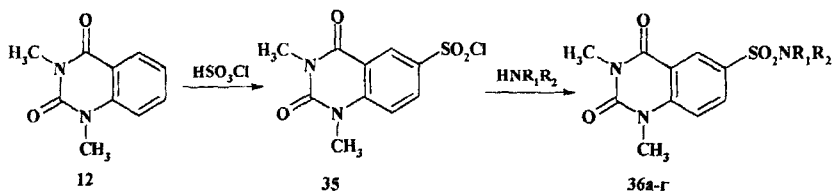


Схема 12

Направление реакции сульфохлорирования было установлено в результате сравнительного анализа ЯМР ^1H , ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC спектров сульфамидных производных 36а-г.

2.4 Сопоставление экспериментальных и расчётных данных по сульфохлорированию бензаннелированных лактамных систем и их гетероциклических аналогов

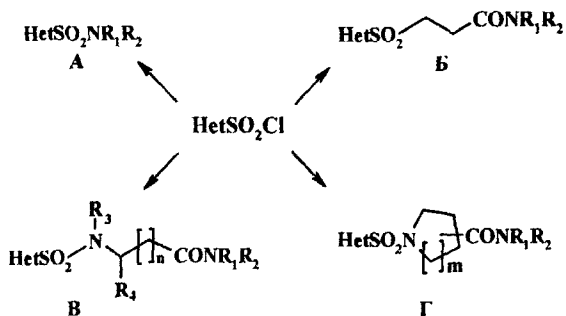
Введение сульфогруппы в бензаннелированные лактамные системы, описанное в разд. 2.1-2.3, осуществлялось методом прямого сульфохлорирования с использованием хлорсульфоновой кислоты в качестве сульфорирующего агента. Общепринятым положением является то, что хлорсульфоновая кислота первоначально сульфорирует соединения до соответствующих сульфокислот. Данная реакция является примером реакции ароматического электрофильного замещения. Далее в избытке хлорсульфоновой кислоты первоначально образующаяся сульфокислота превращается в сульфонилхлорид.

Экспериментальные данные по строению синтезированных сульфопроизводных были сопоставлены с результатами квантово-химических расчётов протекания реакции сульфирования, в частности, с предсказанием наиболее выгодных мест для атаки электрофильным реагентом в бензольных ядрах рассматри-

ваемых хемотипов. Для определения положений, наиболее выгодных для электрофильной атаки, нами были рассчитаны величины зарядов на атомах углерода ароматической части молекул и вклады p_z -орбиталей атомов углерода в высшую занятую молекулярную орбиталь (ВЗМО), поскольку именно эта молекулярная орбиталь вступает в непосредственное взаимодействие с электрофильной частицей. В рассмотренной серии уже на стадии анализа параметров электронной структуры молекул – субстратов, а именно, зарядов на атомах q_i и величин C_1^2 на ВЗМО (приведены данные квантово-химических расчетов методом PM3, полная оптимизация геометрии молекулы) величины q_i и C_1^2 ВЗМО имеют существенное различие в распределении по атомным центрам. Установлено, что имеет место полное совпадение экспериментальных и расчётных данных при использовании величины C_1^2 в качестве ИРС в решении задачи о предсказании региоселективности реакции сульфохлорирования. И напротив, зарядовые характеристики атомных центров полностью противоречат экспериментальным данным. Таким образом, проведённое сопоставление экспериментальных и расчётных данных свидетельствует о том, что именно структура ВЗМО субстрата определяет региоселективность процесса введения сульфогруппы в процессе сульфохлорирования бензаннелированных лактамных систем и их гетероаналогов.

3. Разработка методов генерирования комбинаторных библиотек на основе сульфохлоридов бензаннелированных лактамных систем и их гетероциклических аналогов

Спектр биологической активности, присущий известным бензаннелированным лактамным системам и их гетероаналогам, делает обоснованным поиск новых биоактивных молекул среди соединений данного типа. Современные методы высокопроизводительного скрининга комбинаторных рядов соединений позволяют эффективно проводить ранние стадии поиска новых веществ с высокой биологической активностью. Цель данной части работы заключалась в изучении возможности генерирования разнообразных комбинаторных библиотек сульфамидных и сульфалкановых производных на основе синтезированных сульфохлоридов бензаннелированных гетероциклических систем (схема 13).



$\text{HetSO}_2\text{Cl} = 16\text{a,б}; 19\text{a,б}; 21\text{a,б}; 24; 26\text{a,б}; 28; 33; 35$

$\text{R}_3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{R}_4 = \text{H}, \text{CH}_2\text{-Ph}, m = 1, 2, n = 0-1.$

Схема 13

3.1 Гетероциклические сульфамиды

Синтез гетероциклических сульфамидов общей формулы А (схема 13), к которым можно отнести соединения **17а,б(в-м)**, **20а,б(в-л)**, **22а,б(в-л)**, **25а-в**, **27а,б(в-м)**, **29а-в**, **34а,б**, **36а-г**, описан в разделе 2. Изучение строения сульфамидов общей формулы А позволило определить местоположение сульфогруппы при ароматическом ядре, занимаемое ею в процессе реакции сульфохлорирования, установить направление алкилирования **2а,б**, **3а** и преобладающую форму лактим-лактамной таутомерии в соединениях, обладающих возможностью такой таутомерии.

3.2 Гетерилсульфалкановые кислоты и их амидные производные

Возможность генерирования разнообразных гетерилсульфалкановых кислот и их производных общей формулы Б (схема 13) на основе систем, синтез которых представлен в разделе 1, иллюстрируется на примере 3-[(1,4-диметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-6-хиноксалинил)сульфонил]пропановой кислоты **38** (Схема 14), которая получена путём последовательного проведения восстановления сульфохлорида **19а** действием сульфита натрия в щелочной среде, подкисления образующегося сульфината **37** до соответствующей сульфоновой

кислоты и её взаимодействия с акриловой кислотой (выход кислоты **38** составлял 60 % в расчёте на сульфохлорид **19а**).

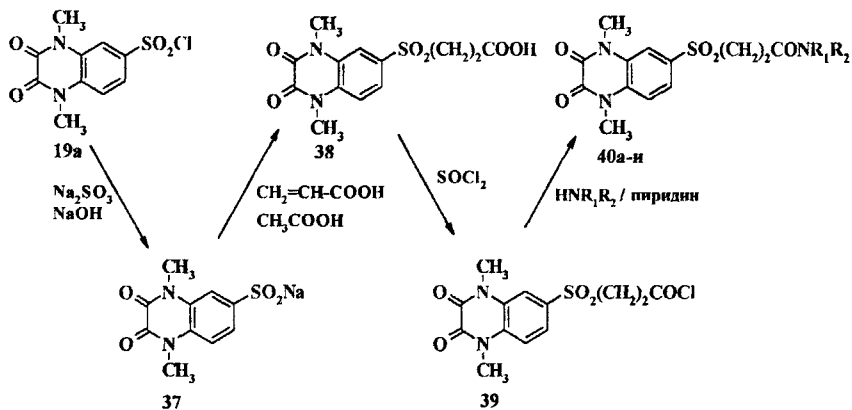


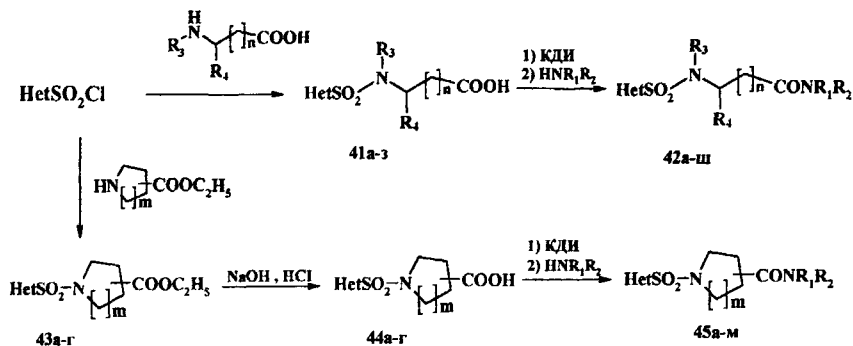
Схема 14

Кислота **38** использовалась в качестве исходного соединения для комбинаторного синтеза амидных производных **40** (через дополнительную стадию получения хлорангидрида кислоты **39**). Строение синтезированной кислоты **38** и ее амидных производных **40а-и** подтверждено совокупными данными спектроскопии ЯМР. Выход амидов **40а-и** составлял 67-87 %.

3.3 Гетерилсульфамидокислоты линейного и циклического строения и их амидные производные

Сульфамидокислоты линейного строения **41а-з** синтезировали по реакции Шоттсена-Баумана, а сульфамидокислоты **44а-г**, содержащие циклический фрагмент, – через промежуточную стадию образования сложных эфиров **43а-г** (схема 15). Синтез амидов **42** и **45** (общие формулы **В** и **Г** на схеме 13) осуществляли методом *one pot* через стадию образования реакционноспособного имидазольного интермедиата и его дальнейшее взаимодействие с аминами различного строения. Взаимодействие кислот **41** и **44** с 1,1'-карбонилдимидазолом с образованием соответствующих промежуточных имидазольных интермедиатов, как правило, протекало в течение 1,5-2 ч при температуре 50-60 °С. Выход амидов

42 и 45 составлял 65-90 %. Доказательство строения сульфопроизводных 41, 42, 44, 45 проводилось на основании данных ЯМР ^1H -спектроскопии.



$\text{R}_3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{R}_4 = \text{H}, \text{CH}_2\text{-Ph}, m = 1, 2, n = 0-1.$

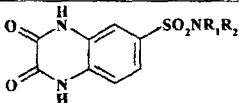
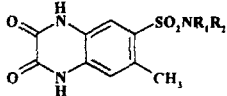
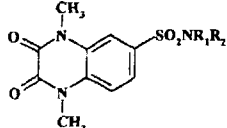
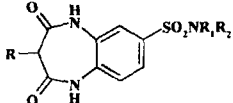
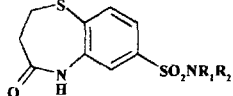
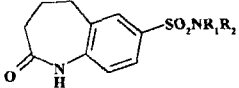
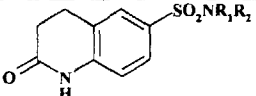
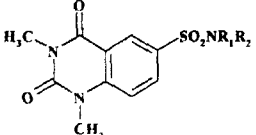
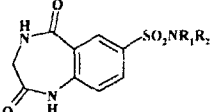
Схема 15

4. Исследование эффективности связывания полученных соединений с альбумином человека

К числу важнейших характеристик лекарственных соединений следует отнести степень связывания с белками плазмы. Последние являются средствами переноса и депонирования лекарственных соединений в крови. Главным белком плазмы человека является альбумин, процентное содержание которого в крови составляет 55-60 % от общего содержания белков. Ввиду указанных фактов, экспериментальное определение степени связывания с альбумином соединений, полученных в ходе настоящей работы, является актуальной задачей ранних этапов исследований потенциальных лекарственных субстанций. Экспериментальное определение степени связывания соединений проводили при помощи автоматизированного комплекса *Beckman-Coulter Biomek FX Automated Assay Workstation*. Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что различные хемотипы соединений, полученных в настоящей работе, обладают различным потенциалом связывания с альбумином (табл.).

Таблица

Эффективность связывания с альбумином синтезированных соединений

№	Хемотип	% хорошо связывающихся соединений в ряду хемотипа	Потенциал связывания
17а(в-ж)		71	высокий
17б(з-м)		57	высокий
20а(в-ж), 42а-в, 45а-в		17	низкий
22а(в-ж), 22б(з-л)		10	низкий
27а(в-ж), 42ц-ш		40	умеренный
27б(з-м), 42у-х, 45ж-м		15	низкий
29а-в, 42н-т, 45г-е		31	умеренный
36а-г, 42ж-м		46	высокий
34а,б 42г-е		44	высокий

Процентное содержание соединений, обладающих высокой степенью связывания (соединения, процент связывания которых превышает 50 % при концентрации вещества 100 мкМ), варьирует от 10 % до 71 % в полученных структурных рядах. В соответствии с величиной этого показателя мы разбили все хемотипы на 3 категории - с высоким, умеренным и низким потенциалом связывания.

На основании полученных данных можно сделать некоторые важные выводы о потенциальных фармакокинетических свойствах полученных соединений. Соединения с низкой эффективностью связывания будут обладать повышенной концентрацией в плазме крови. В то же время их действие будет более кратковременным и они будут быстрее выводиться из организма. Подобный тип действия характерен, например, для таких фармакологических препаратов, как анальгетики. Эффективно связывающиеся соединения будут обладать пониженной свободной концентрацией в крови, но их действие будет пролонгированным за счет медленного постепенного высвобождения из альбумина. Такое действие является предпочтительным, например, для антиинфекционных препаратов. Ценность подобной информации будет резко возрастать в дальнейшем с прояснением фармакологического профиля полученных соединений.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы формирования ряда новых гетероциклических аналогов бензаннелированных лактамных систем на основе различных производных бензола.
2. Разработаны методы синтеза оригинальных сульфохлоридов бензаннелированных лактамных систем и ряда их гетероаналогов, содержащих симметричные и несимметричные гетероциклы с одним или двумя амидными фрагментами.
3. Разработаны способы получения разнообразных сульфамидных, сульфалкановых и N-алкильных производных различных бензаннелированных лактамных систем и их гетероаналогов, обеспечивающие потребности

современного высокопроизводительного скрининга органических веществ.

4. Строение всех синтезированных соединений, в частности, положение сульфогруппы, занимаемое ею в процессе сульфохлорирования бензаннелированных гетероциклических систем хлорсульфоновой кислотой, и преобладание лактамной формы лактам-лактимной таутомерии в изучаемых гетероциклических соединениях доказаны совокупностью спектральных методов.
5. Сопоставлением экспериментальных и расчётных данных показано, что структура ВЗМО субстрата определяет региоселективность процесса введения сульфогруппы в бензольное ядро в реакции сульфохлорирования хлорсульфоновой кислотой различных бензаннелированных лактамных систем и их гетероциклических аналогов.
6. Исследована степень связывания синтезированных соединений с альбумином человека, что является важным фактором для оценки фармакокинетических свойств данных соединений на ранних этапах поиска новых лекарственных субстанций.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Изучение закономерностей и оптимизация оригинальных методов органического синтеза с целью расширения разнообразия актуальных хемотипов и скаффолдов, используемых в фармакологии и агрохимии / М.В. Дорогов, М.Ю. Хахина, И.В. Тюнева и др. // Тез. докл. Международ. конф. "Чтения Ушинского". Ярославль, 20-21 марта 2003. – Ярославль, 2003. – С. 100-103.
2. Хахина М.Ю., Проскурина И.К. Синтез гидрокарбостирила и его новых производных, обладающих фармакологическим потенциалом // Тез. докл. 4 Всероссийского симпозиума по органической химии. "Органическая химия – упадок или возрождение?". Москва-Углич, 5-7 июля 2003. – М., 2003. – С. 180.

3. Синтез и свойства оригинальных сульфамидов, содержащих фрагмент 1,3-диметил-1Н-хиназолин-2,4-диона / М.Ю. Хахина, И.К. Проскурина, М.В. Дорогов и др. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2003. - Т. 46. Вып. 8. – С. 12-17.
4. Хахина М.Ю., Проскурина И.К., Дорогов М.В. Синтез комбинаторных библиотек на основе гидрокарбостирила через стадии N-алкилирования и сульфохлорирования // Тез. докл. XI Всероссийской научной конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии. 19-23 апреля 2004. – М., 2004. – С. 100-101.
5. Синтез, строение и свойства сульфамидов на основе 1,3-диметил-1Н-хиназолин-2,4-диона / М.Ю. Хахина, И.К. Проскурина, М.В. Дорогов и др. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2004.- Т. 47. Вып. 4. – С. 101-104.
6. Разработка и экспериментальная валидация классификационной вычислительной модели для оценки растворимости органических соединений в диметилсульфоксиде / К.В. Балакин, М.Ю. Хахина, М.В. Дорогов и др. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2004.- Т. 47. Вып. 7. - С. 102-109.
7. Хахина М.Ю., Филимонов С.И., Дорогов М.В. Синтез и свойства ряда сульфамидных производных 1,4-дигидро-2,3-хиноксалиндиона // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Сб. науч. тр. / Под ред. проф. А.П. Кривенько. – Саратов: Научная книга, 2004. С. 293-295.
8. A convenient synthesis of novel 3-(heterocyclysulfonyl)propanoic acids and their amide derivatives / M.V. Dorogov, S.I. Filimonov, M.Y. Khahina et al. // Synthesis – 2004. - № 18. – P. 2999-3005.
9. Профилирование мишень-специфичной активности комбинаторных библиотек органических соединений с использованием карт Кохонена / К.В. Балакин, М.В. Дорогов, М.Ю. Хахина и др. // Журн. орг. фарм. хим. – 2005. – Т. 3. № 1. – С. 6-11.
10. Положительное решение от 22.04.2005 по заявке на Патент РФ № 2004 111552 от 15.04.2004 / М.В. Дорогов, С.И. Филимонов, М.Ю. Хахина и др. Замещенные 7-сульфонил-бензо[b][1,4]дiazепины.

Формат 60x84 1/ 16 Заказ № 689.
Объем 1,5 п.л. Тираж 100 экз

Ярославский государственный педагогический университет
имени К.Д.Ушинского
150000, Ярославль, ул. Республиканская, 108

Типография Ярославского государственного
педагогического университета
150000, Ярославль, Которосльская наб , 44

№ 1 3 4 5 9

РНБ Русский фонд

2006-4

11316
