

ХУСНУТДИНОВА НАИЛЯ САБИТОВНА

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
РЯДА КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КИСЛОТ
И ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Уфа–2024

Работа выполнена на кафедре «Общая, аналитическая и прикладная химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Научный руководитель кандидат химических наук
Борисова Юлианна Геннадьевна

Официальные оппоненты: **Яковлева Марина Петровна**
доктор химических наук, доцент
Уфимский институт химии – обособленное
структурное подразделение Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Уфимский федеральный исследовательский центр
Российской академии наук» / ведущий научный
сотрудник лаборатории биорегуляторов насекомых

Невская Алиса Александровна
кандидат химических наук
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов
им. Патриса Лумумбы» / старший преподаватель
кафедры «Общая и неорганическая химия»

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
лесотехнический университет
имени С. М. Кирова», г. Санкт-Петербург

Защита диссертационной работы состоится «13» декабря 2024 г. в 11³⁰
на заседании диссертационного совета 24.2.428.01 при ФГБОУ
ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»
по адресу: 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО
«Уфимский государственный нефтяной технический университет» и на сайте
www.rusoil.net.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Удалова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Современная органическая химия активно развивается в направлении целенаправленного синтеза практически полезных веществ. Среди большой библиотеки таких соединений особое место занимают производные карбоновых кислот (сложные эфиры, амиды), а также гетероциклические соединения, полученные на их основе, которые находят широкое применение различных областях химической промышленности, в качестве растворителей, флотоагентов, эмульгаторов и т.д. В последнее время активно развивается новая область их применения – медицина: создание на их основе «гибридных» молекул, содержащих в структуре различные фармакофорные группы. Известно, что биоактивные соединения, имеющие в своем составе сложноэфирную или амидную группы, могут выполнять различные функции: например, входить в состав фармакофора, защищать реакционноспособные группы; снижать токсичность и раздражающие свойства вещества; улучшать фармакокинетические свойства вещества. Кроме этого, вещества со сложноэфирной или амидной функцией часто выполняют роль «пролекарств».

В то же время, несмотря на большое количество полученных и опубликованных в научной литературе результатов, продолжение поиска подходов к синтезу комбинированных производных фармакозначимых кислот с использованием нефтехимических продуктов и последующее проведение биоскрининга остается важной и актуальной задачей.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ «Разработка и создание малотоннажных продуктов и реагентов (ингибиторы коррозии и солеотложения, антиоксиданты, биоциды, присадки и др.) для процессов нефтегазохимии и очистки водных сред от загрязнений, замещающих импортные вещества и материалы. Теоретические и экспериментальные подходы. (FEUR-2023-0006)»».

Степень разработанности темы

Заявленная в диссертации тема является продолжением научных исследований в области химии и технологии карбо- и гетероциклов, основанных на химических трансформациях доступных продуктов нефтехимического синтеза, проводимых на кафедре «Общая, аналитическая и прикладная химия» ФГБОУ ВО УГНТУ, основу которых составляют работы Н.С. Зефирова, А.В. Богатского, Д.Л. Рахманкулова, С.С. Злотского, Е.А. Кантора, В.В. Кузнецова, Л.З. Рольник, В.В. Зорина, У.Б. Имашева и др.

Создание новых доступных и селективных методов синтеза соединений, содержащих в своем составе несколько фармакофорных групп (сложноэфирную, амидную, циклоацетальную, имидазолиновый или дитерпеновый фрагмент), а также развитие уже известных способов их получения позволит синтезировать ряд биоактивных веществ, многие из которых исследованы в неполном объеме.

Цель диссертационной работы заключалась в разработке методик синтеза комбинированных производных фармакозначимых кислот (сложных эфиров, амидов, имидазолинов), а также исследование биологической активности библиотеки полученных соединений, имеющих различные фармакофорные группы.

При этом решались следующие *теоретические и практические задачи*:

- изучить конденсацию фармакозначимых кислот со спиртами, фенолом и аминами в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона;
- разработать удобные методы синтеза сложных эфиров и амидов, дитерпеновых кислот, в том числе содержащих 1,3-диоксациклоалкановый фрагмент;
- синтезировать 2-замещенные имидазолины на основе линейных, ароматических и природных кислот и изучить их алкилирование алкилгалогенидами, содержащими *гем*-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты;
- провести первичный биоскрининг для полученных библиотек соединений.

Научная новизна

Синтезированы новые соединения (сложные эфиры, амиды, имидазолины), содержащие *гем*-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксациклоалкановый фрагменты, позволяющие получать соединения, содержащие одновременно несколько различных фармакофорных фрагментов на базе доступного сырья (триолы, олефины, амины, карбоновые кислоты).

Предложен метод селективной окислительной этерификации карбоновых кислот первичными спиртами. Данный подход позволил получить (1,3-диоксолан-4-ил)метил-2-феноксиацетат – исходное сырье для получения пеницилина V, исходя из неразделимой смеси формалей глицерина.

Конденсацией ароматических карбоновых кислот с этилендиамином в присутствии катионообменной смолы КУ-2/8 в качестве катализатора синтезированы 2-замещенные 4,5-дигидро-1Н-имидазолы. Показано, что полученные соединения вступают в реакцию N-алкилирования 2-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропаном или 2-бромметил-1,3-диоксоланом приводя к

замещенным имидазолинам, содержащих карбо- и гетероциклический фрагменты.

На основе химических трансформаций малеопимаровой и абиединовой кислот по карбоксильной группе предложен удобный метод синтеза гибридных молекул производных дитерпеновых кислот-1,3-диоксациклоалканов

Проведен первичный скрининг биологической активности ряда полученных соединений – обнаружены вещества, обладающие цитотоксической, антимикробной, антиоксидантной, антикоагуляционной и антиагрегационной активностью.

Теоретическая значимость работы заключается в научном обосновании новых подходов к синтезу комбинированных производных фармакозначимых кислот, в том числе содержащих 1,3-диоксациклоалкановый фрагмент на основе доступных кетонов, диолов, олефинов и диенов.

Практическая значимость работы

Сформирована библиотека соединений из комбинированных производных фармакозначимых кислот, содержащих различные фармакофорные фрагменты: ацетальный, *гем*-дихлорциклопропановый, сложноэфирный, амидный и имидазолиновый. Проведено тестирование новых синтезированных соединений на различные виды биологической активности. Сложные эфиры ароматических и природных кислот, содержащие циклоацетальный фрагмент проявляют антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты, при более эффективном подавлении реакции высвобождения тромбоцитов и проявляют цитотоксическую активность в микромолекулярном диапазоне на двух линиях клеток. Среди полученных соединений выявлены перспективные, обладающие противомикробной активностью. При исследовании взаимосвязей структура–активность в рамках изученных групп соединений можно прийти к заключению, что для проявления антикоагуляции и антиагрегации, цитотоксичности и антиоксидантной активности ряду полученных производных фармакозначимых кислот большее значение имеет наличие липофильности.

Методология и методы исследований

Методологическая основа построена на информационном поиске и анализе работ зарубежных и отечественных ученых в области синтеза и исследований фармакологической активности комбинированных производных фармакозначимых кислот. Для выполнения работы применялись классические методы синтетической органической химии, для идентификации использовались современные физико-химические методы анализа, для оценки

фармакологической активности и токсичности исследуемых соединений – методы *in vitro*. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных программ.

Положения, выносимые на защиту

1. Метод получения сложных эфиров и амидов карбоновых кислот, содержащих несколько фармакофорных групп, в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона.
2. Разработка удобных и доступных методов синтеза биологически активных эфиров и амидов дитерпеновых кислот.
3. Препаративный синтез новых производных 2-замещенных 4,5-дигидро-1Н-имидазолов, содержащих *gem*-дихлор- и циклоацетальные фрагменты.
4. Обсуждение результатов первичного биоскрининга полученных соединений на наличие цитотоксичности, антикоагуляционной, антиагрегационной активности и установление зависимости структура–активность.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном, прошедшем государственную поверку, сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Достоверность представленных результатов обеспечивалась применением опубликованных и апробированных, а также оригинальных способов и методик эксперимента. Основные результаты работы доложены и обсуждены на следующих научных мероприятиях: Всероссийской конференции «Химия непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2024), Международной конференции «New emerging trends in chemistry conference» (Ереван, 2023); Научной школе-конференции «Лучшие катализаторы для органического синтеза» (Москва, 2023); Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и Современность» (Домбай, 2023); Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии, экологии и химии» (Ярославль, 2022); XIV Международных Надировских чтениях «Яркий пример преемственности научных традиций и верности профессии» (Атырау, 2022); Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы и направления развития технологий органического и неорганического синтеза» (Стерлитамак, 2021); IV Международной конференции «Современные синтетические методологии для

создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2020); VI Всероссийской Пущинской школе-конференции «Биохимия, физиология и биосферная роль микроорганизмов» (Пущино, 2019).

Публикации

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 17 научных трудах, в том числе: 7 статей опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и в базы данных Scopus и WoS, 1 монография, 9 работ в материалах международных, всероссийских конференций и в сборниках научных трудов.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 117 страницах, содержит 50 схем, 3 рисунка, 17 таблиц и состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы из 166 библиографических ссылок.

*Выражаю глубокую благодарность
зав. каф. «Общая, аналитическая и прикладная химия» ФГБОУ ВО «УГНТУ»
д.х.н., профессору С. С. Злотскому
за постоянное внимание, интерес и неоценимую помощь в работе.*

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении изложена общая характеристика работы, обоснована ее актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, а также раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая ценность диссертации.

В первой главе диссертации обобщены и систематизированы литературные сведения об актуальных методах синтеза производных карбоновых кислот (сложных эфиров, амидов и имидазолинов) – базовых соединений для получения биоактивных веществ.

Во второй главе приведены, проанализированы и обсуждены результаты проведенных нами исследований.

2.1 Селективная этерификация карбоновых кислот

Как показано в литературном обзоре диссертационной работы, сложные эфиры фармакофорных кислот и спиртов широко используются в медицинской химии. Основным методом их получения является этерификация в присутствии минеральных кислот (серная, соляная, борная, ортофосфорная и др.) при

повышенных температурах, что часто приводит к нежелательным побочным продуктам. В качестве метода получения сложных эфиров ароматических кислот было предложено использовать реакцию Гарегга-Самуэльсона, включающую предварительную активацию карбоксильной группы с использованием системы трифенилфосфин/имидазол с образованием объемной фосфонийкарбоксилатной соли в качестве промежуточного продукта.

Так, окислительная этерификация бензойной кислоты **1a** первичными и вторичными спиртами **2-6** в присутствии трифенилфосфина, иода и имидазола протекает при комнатной температуре, и соответствующие эфиры **7a-e** образуются с выходами 20–90 % (Схема 1, Таблица 1).

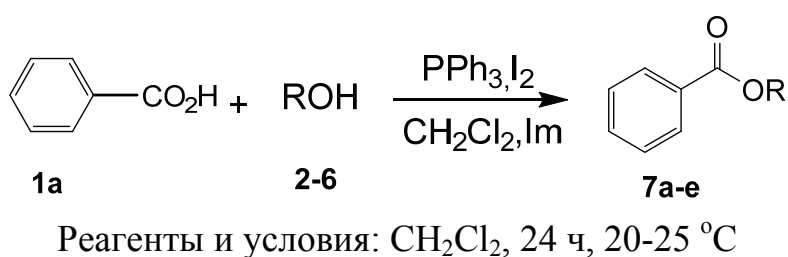
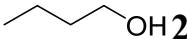
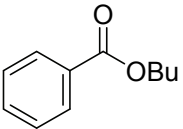
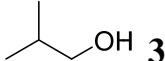
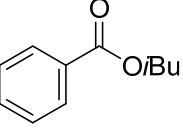
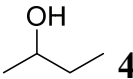
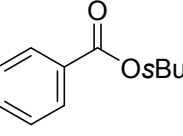
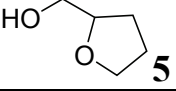
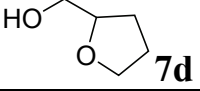
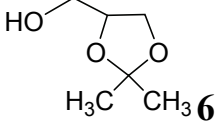
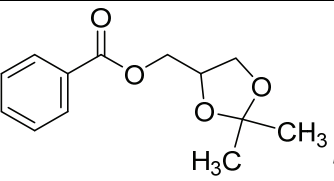


Схема 1

Таблица 1 – Выход сложных эфиров бензойной кислоты **7a-e** (Условия реакции: CH_2Cl_2 , мольное соотношение реагентов кислота:спирт: Ph_3P : I_2 : Im = 1:1:1,5:1,5:3,3, комнатная температура, 24 ч)

№	Спирт	Эфир	Выход, %
1	 2	 7a	76
2	 3	 7b	60
3	 4	 7c	20
4	 5	 7d	90
5	 6	 7e	85

Выходы эфиров **7a-e** составили 60–85 %, за исключением реакции с *втор*-бутанолом **4** (выход эфира **7c** – 20%). Снижение выхода при переходе ко вторичному спирту может быть легко объяснено влиянием стерических факторов на реакционную способность гидроксильной группы *втор*-бутанола.

Для подтверждения данного предположения была осуществлена конкурентная этерификация бензойной кислоты **1a** *втор*-бутанолом **4** и золькеталем **6** (Схема 2). Было обнаружено, что на начальном этапе (1 ч) в реакционной массе накапливался только (2,2-1,3-диоксолан-4-ил)метил бензоат **7e**.

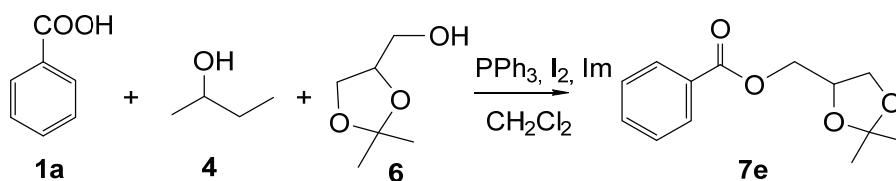


Схема 2

В выбранных условиях (CH_2Cl_2 , мольное соотношение реагентов кислота:спирт: $\text{PPh}_3\text{:I}_2\text{:Im}$ = 1:1:1,5:1,5:3,3, комнатная температура, 24 ч) феноксиуксусная **1b**, 2,4-дихлофеноксиуксусная **1c** кислоты взаимодействуют с первичными спиртами с образованием соответствующих сложных эфиров с выходами 80 и 83 % соответственно (Схема 3).

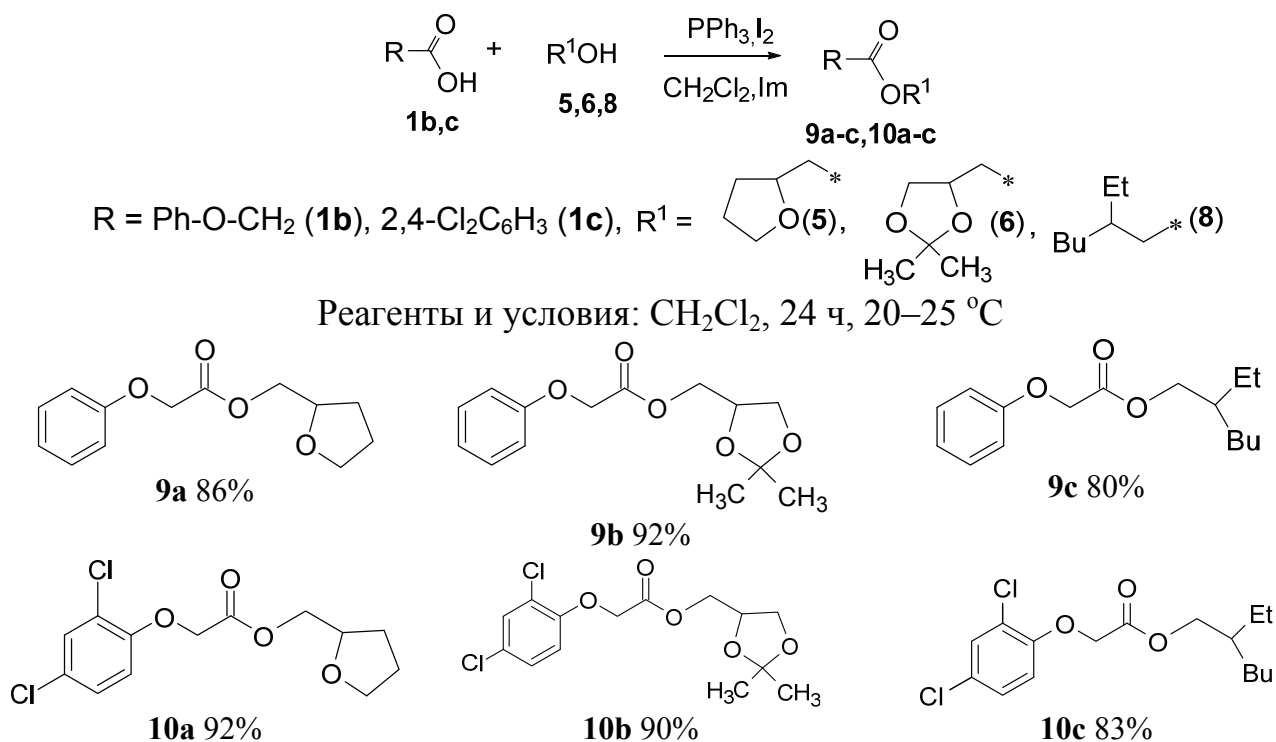


Схема 3

Этерификация феноксиуксусной кислоты **1b** с глицерином в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона протекает селективно только по первичным гидроксильным группам триола с образованием смеси моно- и диэфиров **11a** и **11b** с количественным выходом (Схема 4).

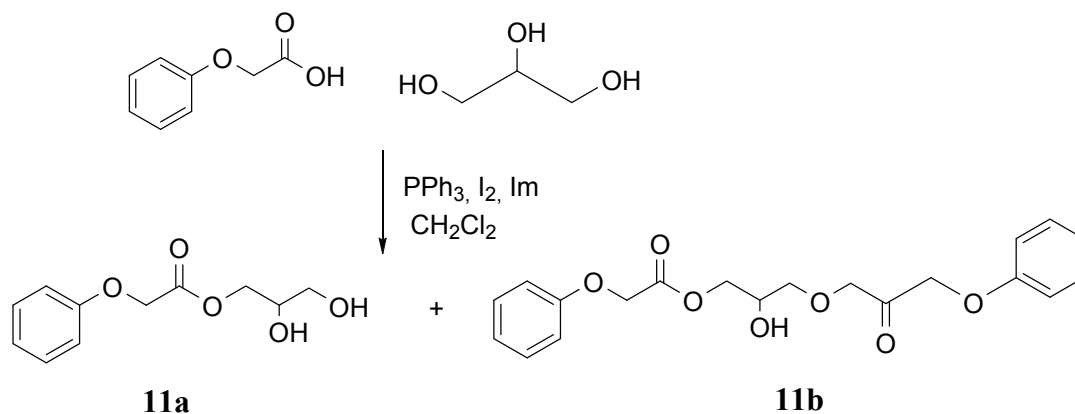


Схема 4

Полученные эфиры 2,3-дигидроксипропил-2-феноксиацетат **11a** и 2-гидрокси-3-(2-оксо-3-феноксипропоксипропил)-2-феноксиацетат **11b** являются стартовыми соединениями для получения феноксиметилпеницилина или пеницилина V.

Аналогично, при взаимодействии феноксиуксусной кислоты **1b** с эквимольной смесью формалей глицерина **12a** и **12b** через 1 ч в реакционной массе наблюдалось образование только эфира **13a** – продукта взаимодействия феноксиуксусной кислоты **1b** и 4-гидроксиметил-1,3-диоксолана **12a** (схема 5).

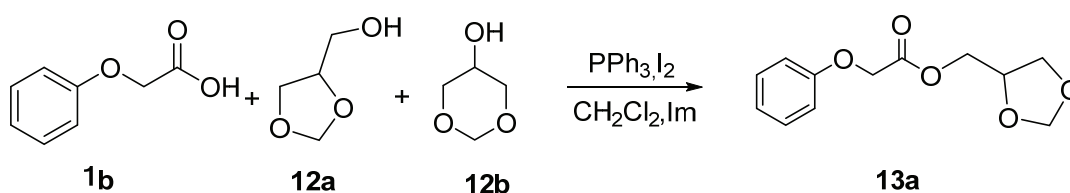


Схема 5

Вероятный стадийный механизм реакции включает на первом этапе окисление трифенилфосфина с образованием соли **I**, которая далее реагирует с имидазолом, приводя к комплексу **II**. Нуклеофильное взаимодействие соли **II** с карбоновой кислотой приводит к фосфонийкарбоксилатной соли **III**, которая реагирует со спиртом с образованием целевого сложного эфира (Схема 6).

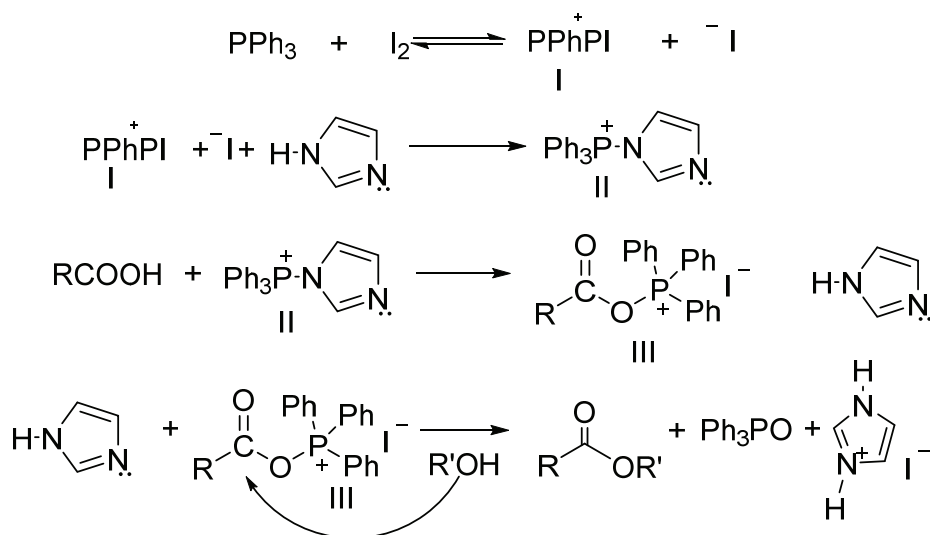


Схема 6

Стерически затрудненный интермедиат **III** легче реагирует с первичными спиртами, и соответствующие эфиры получаются с высокими выходами. При использовании более затрудненных вторичных спиртов имеет место отталкивание между лигандами фосфина и заместителями при ОН-группе, что затрудняет протекание нуклеофильного присоединения.

Данная методология оказалась удобной для синтеза амидов карбоновых кислот. Так, амидирование кислоты **1b** бутиламинном **14** и тетрагидрофуруламином **15** (Схема 7) протекает легко, и целевые амиды **16** образуются с высокими выходами – 95 и 80 % соответственно.

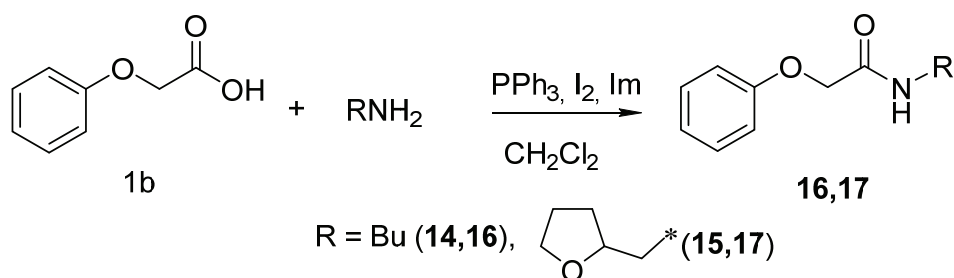


Схема 7

Вероятнее всего, образование амидов протекает по механизму, аналогичному образованию сложных эфиров.

Для полученных соединений был проведен первичный биоскрининг на наличие антикоагуляционной и антиагрегационной активности на модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro* и первичная оценка цитотоксичности соединений на культурах клеток М-HeLa (аденокарцинома

шейки матки), PANC-1 (карцинома поджелудочной железы), Chang liver (гепатоцитоз) A549 (карцинома легкого человека) и HEK293 (условно-нормальные эмбриональные клетки почки человека). Из литературы известно, что сложные эфиры монохлоруксусной и арилуксусных кислот, содержащие циклоацетальные фрагменты, обладают гербицидной и антибактериальной активностью.

Согласно полученным данным, изученные соединения продемонстрировали различную степень влияния на плазменный компонент системы гемостаза, проявляющегося в изменении активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ) – показателя внутреннего пути свертывания крови. Данные соединения в указанной концентрации ($5 \cdot 10^{-4}$ г/мл) не влияли на показатель концентрации фибриногена и протромбинового времени (ПВ).

Значение антиагрегационной активности полученных эфиров находится на уровне ацетилсалициловой кислоты при более эффективном подавлении реакции высвобождения тромбоцитов (удлинение lag-период при коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов от 3,2 до 13,7 %).

Было обнаружено, что сложные эфиры, содержащие 1,3-диоксациклановый фрагмент **7e, 9b, 10b, 13a**, не обладают цитотоксичностью. В тоже время эфир, полученный на основе феноксиуксусной кислоты и золькетала, проявил прооксидантные свойства при изучении антиоксидантной активности в модельных системах свободно-радикального окисления (СРО) и перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Обнаружено, что эфир **9b** проявил высокую противомикробную активность в отношении грамположительных бактерий золотистого стафилококка (*St aureus*) и грамотрицательных бактерий (*Enterobacter aerogenes*), характеризующих устойчивость к антибиоткам и умеренную цитотоксичность по отношению к условно-нормальным клеткам HEK 293.

При исследовании взаимосвязей структура–активность в рамках изученных соединений можно прийти к заключению, что введение в молекулу циклоацетального фрагмента усиливает биологическую активность молекулы.

2.2 Синтез эфиров природных кислот

Для синтеза комбинированных соединений, содержащих дитерпеновый и циклоацетальный фрагмент, было исследовано взаимодействие дитерпеновых кислот (малеопимаровой (МПК) **18** и абиетиновой (АК) **19**) со спиртами, содержащими 1,3-диоксоциклановый фрагмент. Из литературы известно, что

сложные эфиры, в структуре которых присутствует циклоацетальный фрагмент, являются биологически активными соединениями. Следует отметить, что этерификация терпеновых кислот является важным процессом модификации природных соединений и обычно протекает при высоких температурах. Оптимальным путем получения сложных эфиров природных кислот является использование в реакции этерификации алкоголятов натрия соответствующих гетероциклических спиртов.

Малеопимаровую кислоту (МПК) **18**, получали диеновым синтезом путем сплавления сосновой живицы *Pinus Silvestris*, содержащей ~30% левопимаровой кислоты, и малеинового ангидрида с выходом 45% (Схема 8).

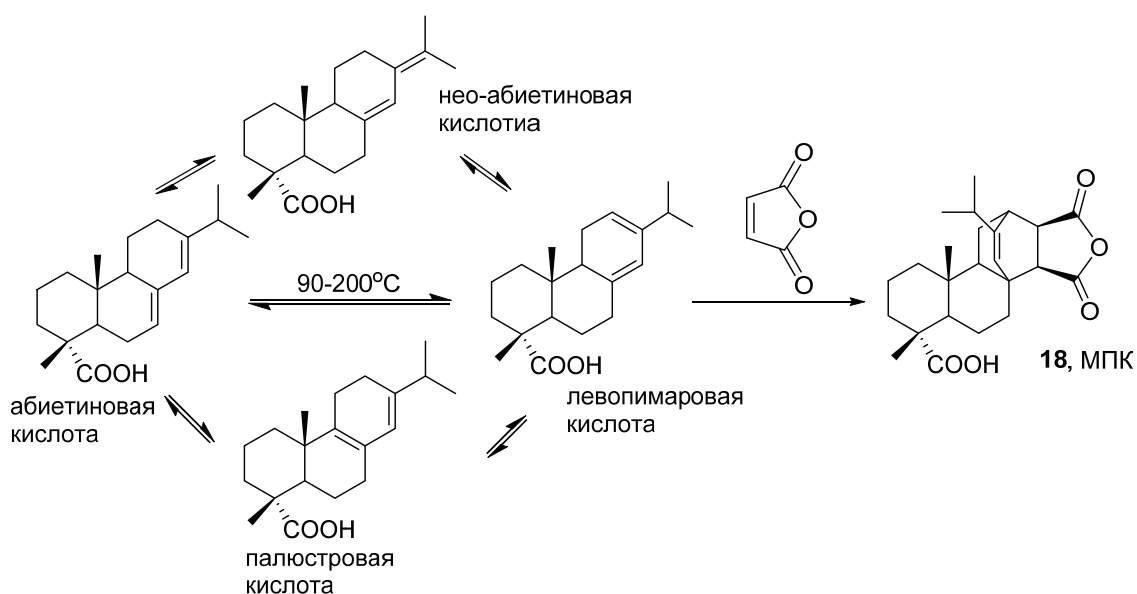


Схема 8

Абиетиновую кислоту (АК) **19** выделяли путем изомеризации экстракционной канифоли при кислотной обработке, с последующим получением соли диэтиламина и разложением действием слабой кислоты (Схема 9).

Сложные эфиры абиетиновой и малеопимаровой кислот получали реакцией хлорангидридов **20**, **21** и натриевых солей соответствующих спиртов **22a-h** (Схема 10).

Реакцию алкоголятов с хлорангидридом проводили в толуоле в течение 3–6 ч при мольном соотношении реагентов 1:1,25. В этом случае реакция протекала быстрее, и второй продукт (хлорид натрия), который нерастворим в толуоле, был легко удален из реакционной смеси, что упростило выделение целевого продукта. Полученные соединения представляли собой кристаллические вещества.

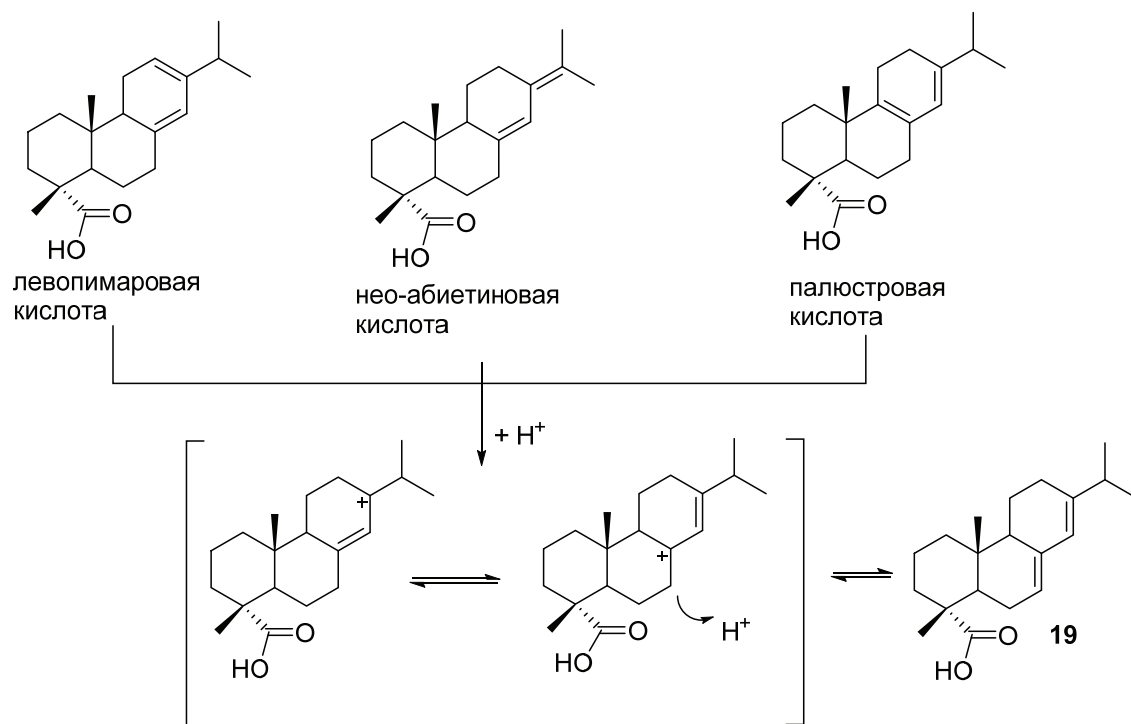


Схема 9

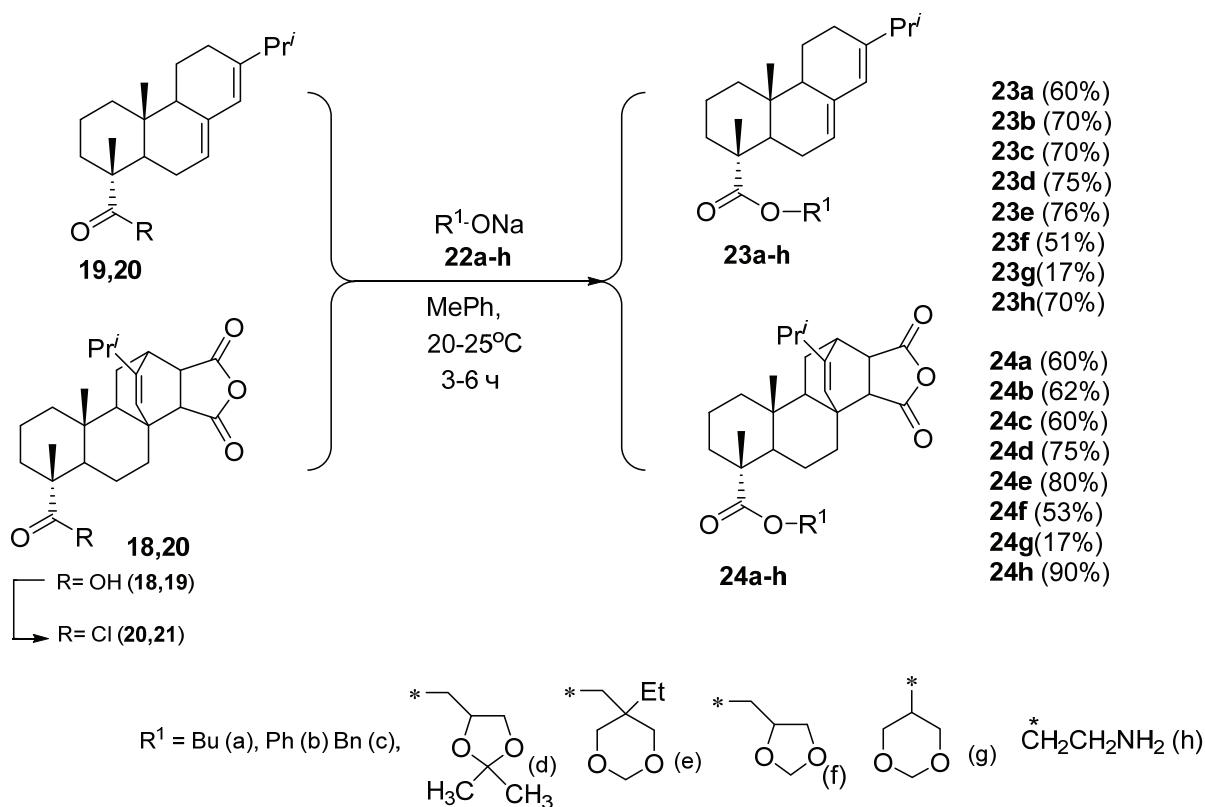


Схема 10

Следует отметить, что взаимодействие хлорангидридов АК и МПК с натриевыми солями спиртов **22a,c**, моноэтаноламина **22h** и фенолятом натрия **22b** протекает селективно с выходами 90%. Этерификация хлорангидридов **20** и

21 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксоланилатом натрия **22d** и 5-этил-5-оксиметил-1,3-диоксанилатом натрия **22e** протекает с высокими выходами (75–80 %), в случае реакции с неразделимой смесью формалей глицерина **22c+22d** (**22c:22d** = 1:3), общий выход продуктов реакции не превышает 70% и приводит к смеси эфиров **23f+23g** и **24f+24g**, соответственно, где содержание эфира **23f** или **24f** в три раза выше, чем эфира **23g** или **24g**.

Соотношение изомеров образующихся эфиров **23f** и **23g** (**24f** и **24g**) определяли по интегральной интенсивности протонов, находящихся при С-4' атоме 1,3-диоксоланового фрагмента для соединений **4c** и **5c** и при С-5' 1,3-диоксанового фрагмента – для соединений **23g** и **24g**. Вероятно, это связано с большей активностью первичной гидроксильной группы формала **23f** по сравнению с вторичной ОН-группой формала **24g**, которая менее активна.

Строение полученных сложных эфиров **23a-h** и **24a-h**, содержащих дитерпеновый фрагмент, подтверждено методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C . Для ИК спектров полученных соединений характерны полосы валентных колебаний C–N связей в области $3027\text{--}2535\text{ см}^{-1}$, а также колебаний карбонильной группы C=O при $1738\text{--}1730$ и $1694\text{--}1696\text{ см}^{-1}$.

Для синтеза сложных эфиров дитерпеновых кислот также была использована разработанная нами методика окислительной этерификации в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона с использованием системы иод/трифенилфосфин/имидазол. Трансформации проводились в хлористом метиле при комнатной температуре (Схема 11). В результате описанных превращений были получены эфиры **23b, 24b, 26, 27**.

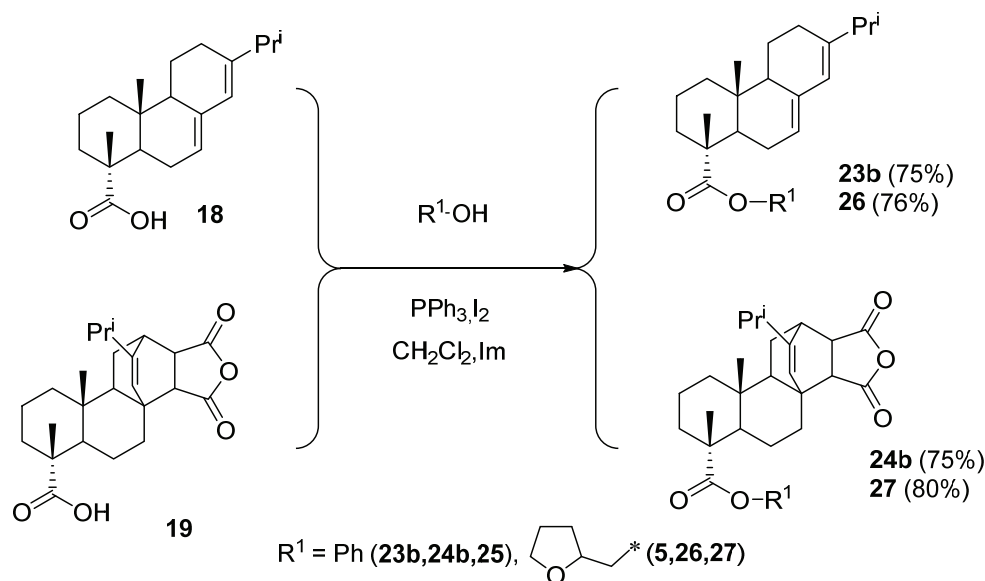


Схема 11

Для выяснения особенностей биологической активности полученных соединений была проведена оценка цитотоксичности методом МТТ на клеточных линиях A549 (карцинома легкого человека), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы, SH-SY5Y (нейробластомы) и HEK293 (уловно-нормальные эмбриональные клетки почки человека). Клетки инкубировали с соединениями в течение 48 ч. Значения представляли $\pm$ SD из двух независимых экспериментов, выполненных в трех вариантах.

Согласно литературным данным, метиловый эфир малеопимаровой кислоты обладает выраженной цитотоксичностью по отношению к условно-нормальным эмбриональным клеткам почки человека (HEK293) по сравнению с МПК. Полученный новый (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиловый эфир малеопимаровой кислоты **24d** не влияет на метаболическую активность клеток HEK293 и не проявляет цитотоксические свойства, а 5-этил-1,3-диоксан-5-ил)метиловый эфир малеопимаровой кислоты **24e** оказался малотоксичным соединением по отношению ко всем клеточным линиям в используемой концентрации ($ИК_{50} > 100$ мкМ, где $ИК_{50}$ – концентрация соединения, необходимая для 50% ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*).

Экспериментальные данные хорошо согласуются с полученными ранее данными о том, что сложные эфиры монохлор- и феноксиуксусных кислот и 1,3-диоксоциклоалкановых спиртов также не являются токсичными соединениями. Низкая токсичность в отношении раковых клеток является хорошим показателем для дальнейшего изучения противомикробной, антикоагуляционный, антиагрегационной и противовирусной активности.

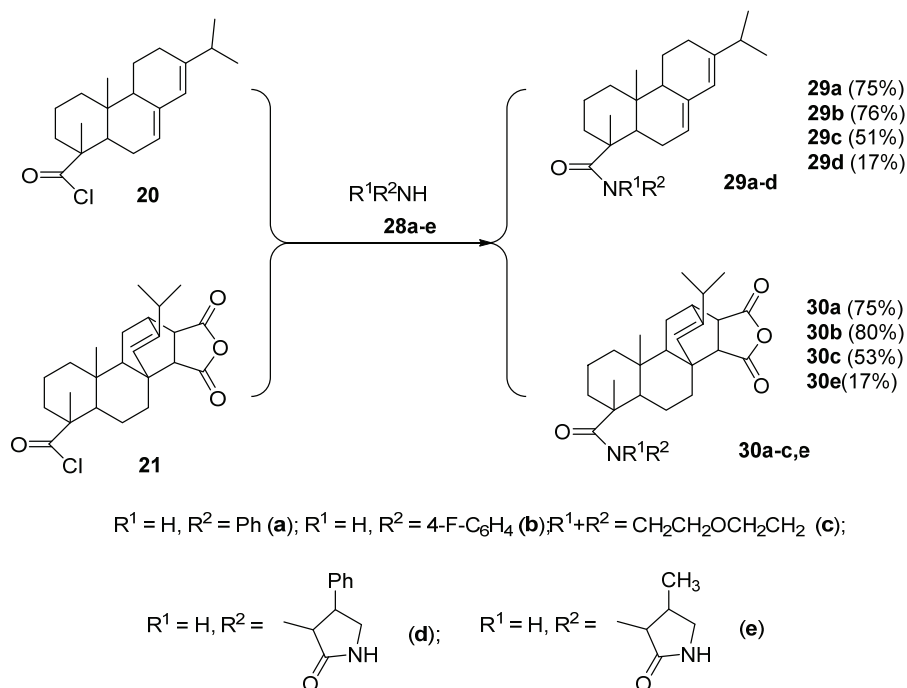
2.3 Синтез амидов дитерпеновых кислот

С целью расширения библиотеки биологически активных производных дитерпеновых кислот синтезированы амиды АК и МПК по доступной схеме взаимодействия хлоангидридов кислот с аминами различного строения.

В качестве были использованы (анилин (**28a**), *n*-фторанилин (**28b**), морфолин (**28c**), 3-амино-4-фенилпирролидон (**28d**), 3-амино-4-метилпирролидон (**28e**). Реакцию проводили в мягких условиях в хлористом метиле при комнатной температуре и присутствии Et_3N (Схема 12). В результате был осуществлен синтез аминов **29** и **30** с выходами до 80%.

Структуры выделенных амидов **29a-d**, **30a-c,e** содержащих дитерпеновый фрагмент, в виде светло-желтых кристаллов подтверждено методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР 1H , ^{13}C . В спектрах

ЯМР ^1H амидов **29a-d**, **30a-c,e** присутствуют сигналы протонов соответствующих дитерпеновых фрагментов, близкие к значениям химических сдвигов для сигналов протонов исходных дитерпеновых кислот, а также характерные сигналы NH-группы в виде уширенного синглета в области 9.29-10.5 м.д. В ИК-спектрах синтезированных амидов отчетливо проявляется полоса поглощения в области $1620\text{--}1665\text{ см}^{-1}$, характерная для валентных колебаний связи $\text{O}=\text{C}-\text{N}<$.



Реагенты и условия: CH_2Cl_2 , Et_3N , $20\text{--}23\text{ }^\circ\text{C}$, 24 ч

Схема 12

По результатам проведенных исследований установлено, что ряд соединений проявляет антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты по показателю максимальной амплитуды. В тоже время обнаружено, что соединения **29c**, **29d** и **30e** в отличие от ацетилсалициловой кислоты статистически увеличивали лаг-период, что соответствует реакции высвобождения тромбоцитов. Скорость агрегации тромбоцитов, аналогично эффекту ацетилсалициловой кислоты, уменьшалась для новых производных за исключением **29d** и **30e** (гетероциклических амидов, содержащих 2-оксопирролидиновый фрагмент). Наиболее эффективно данный показатель снижался при действии соединений **29a-c** и **30a**.

Следует отметить, что все соединения вызывали гипокоагуляцию, повышая АПТВ на 4,3-9,7 % по сравнению с контролем, и не оказывали

влияния на показатели концентрации фибриногена и протромбиновое время. Выраженность эффекта изученных соединений значительно уступала эффекту гепарина, повышавшего АПТВ на 20,3%.

2.4 Синтез N-замещенных-4,5-дигидро-1H-имидазолов

Поиск новых методов синтеза N-замещенных-4,5-дигидро-1H-имидазолов, которые относятся к перспективным и интересным в плане биологической активности соединениям – актуальная задача органической химии. Конденсация карбоновых кислот с этилендиамином и последующее NH-алкилирование являются удобным и эффективным методом получения N-замещенных-4,5-дигидро-1H-имидазолов, содержащих несколько фармакофорных групп.

Необходимые для синтеза 2-замещенные имидазолины были получены взаимодействием карбоновых кислот с этилендиамином в присутствии катионообменной смолы КУ-2/8 при температуре 130 °С в течение 12 ч с выходами 82–86 % (Схема 13). В качестве исходных соединений использованы бензойная **1a**, феноксиуксусная **1b**, 2,4-дихлорфеноксиуксусная **1c**, салициловая **1d** и малеопимаровая **19** кислоты. Надо отметить, что структура карбоновой кислоты практически не оказывает влияния на протекание реакции.

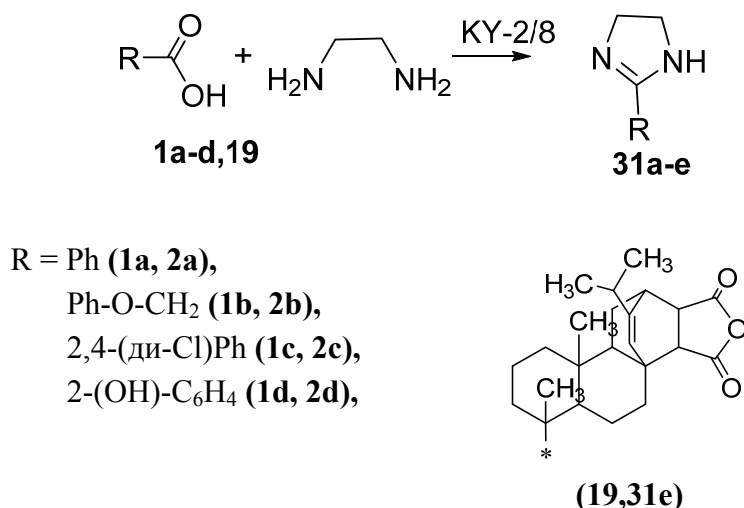
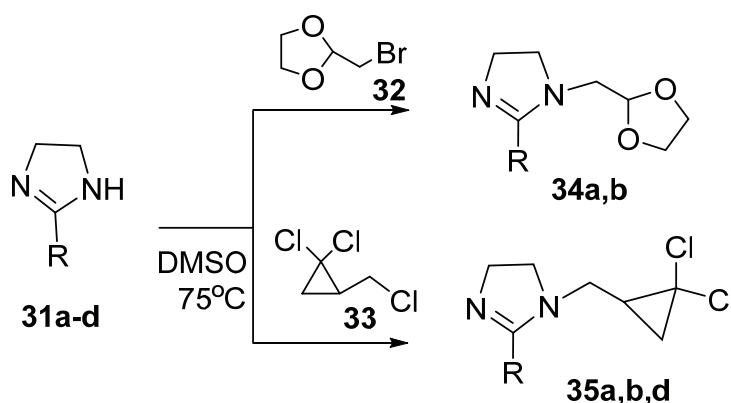


Схема 13

Строение полученных соединений **31a-e** подтверждено данными ИК- и ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии (ГХ-МС). В ИК спектрах полученных 2-замещенных-4,5-дигидро-1H-имидазолов **31a-e** наблюдаются характерные для имидазолинового кольца характеристичные

полосы поглощения связи C=N. Значения частот поглощения, характерных для валентных колебаний этой связи, меняются в зависимости от природы заместителей во 2 положении гетероцикла, и для соединений **31a-e** смещена в область коротких волн 1612-1600 см⁻¹ по сравнению с 2-алкилзамещенными имидазолинами (1654-1639 см⁻¹). Также в ИК-спектрах всех соединений присутствуют характерные для имидазолиниевых циклов полосы поглощения валентных колебаний связи N-H в области 3300-3310 см⁻¹ и C-H связи ароматического кольца в области 1495 и 1605 см⁻¹.

Далее синтезированные имидазолины **31a,b,d** алкилировали 2-бромметил-1,3-диоксоланом **32** или 2-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропаном **33** (ДМСО, 75-100 °С, 8–10 ч). В результате получили новые производные 2-замещенных 4,5-дигидро-1Н-имидазолов, содержащие 1,3-диоксолановый или *гем*-дихлорциклопропановый фрагменты (**34a,b** и **35a,b,d**, Схема 14) с выходами 40–60 %. Следует отметить, что в выбранных условиях алкилирование гетероцикла на основе салициловой кислоты **2d** бромпроизводным **33** к ожидаемому третичному амину не привело. Мы связываем это с ингибирующим влиянием гидроксильной группы, находящейся в *орто*-положении ароматического кольца имидазолина **2d** за счет образования прочной внутримолекулярной водородной связи с амидной группой.



R = Ph (**31a**, **34a**, **35a**), Ph-O-CH₂ (**31b**, **34b**, **35b**), 2-(OH)-C₆H₄ (**31d**, **35d**)

Схема 14

Было обнаружено, что для N-алкилирования 4,5-дигидро-1Н-имидазола **31e**, содержащего дитерпеновый фрагмент, требуются более жесткие условия. Реакцию удалось осуществить при более высокой температуре 120–125 °С (Схема 15), поскольку исходный имидазолин **31e** растворяется в ДМСО при температуре выше 100 °С.

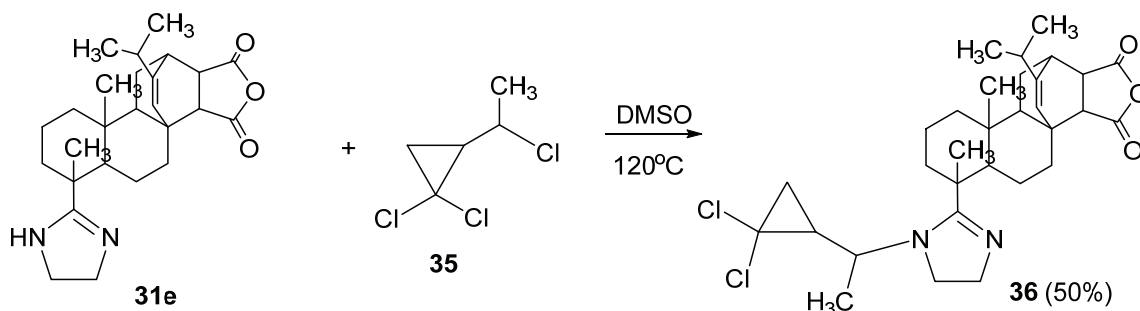


Схема 15

Известно, что артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и приводит к сердечно-сосудистым осложнениям, таким как инфаркт миокарда, мозговой инсульт и хроническая сердечная недостаточность, в результате тромбообразования. Высокую гипотензивную (анти гипертензивную) активность проявляют 2-фенил-4,5-дигидро-1Н-имидазол **31a** и 2-(феноксиметил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол **31b**, в связи с этим была исследована антиагрегационная и антикоагуляционная активность синтезированных 4,5-дигидро-1Н-имидазолов (**31a-c**, **34a**, **35a**) *in vitro*.

Первичный скрининг антикоагуляционной и антиагрегационной активности полученных соединений показал, что соединения **31a-c**, **34a**, **35a** не обладают антикоагуляционной активностью и в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ г/мл не влияют на показатель концентрации фибриногена и ПВ, а также не изменяют показатель внутреннего пути свертывания крови – АПТВ. Исследование влияния на агрегацию тромбоцитов проводили по методу Борна.

Полученные результаты указывают на то, что в отличие от ацетилсалициловой кислоты испытанные соединения **31a-c**, **34a** и **35a** статистически увеличивали латентный период, что соответствует реакции высвобождения тромбоцитов при индуцировании коллагеном. В то же время при агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ имидазолины **31a-c**, **34a** и **35a** снижают максимальную амплитуду агрегации тромбоцитов и не уступают по своей активности широко используемому препарату – ацетилсалициловой кислоте. Обнаружено, что введение в молекулу имидазолина **31a** фармакофорных *гем*-дихлорциклопанового и 1,3-диоксоланового фрагментов (соединения **34a** и **35a**) практически не влияют на антиагрегационную активность замещенных имидазолинов.

Таким образом, были разработаны удобные методики синтеза комбинированных производных фармакозначимых кислот (сложных эфиров,

амидов, имидазолинов) и проведен первичный биоскрининг для значительной части полученной библиотеки соединений.

В третьей главе (экспериментальная часть) представлены методики синтеза исходных веществ; методы, использованные при установлении структур продуктов реакций; приведены прописи синтеза, выделения, очистки новых соединений и их физико-химические и спектральные характеристики.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1 Осуществлен синтез сложных эфиров на основе фармакозначимых карбоновых кислот и первичных, вторичных спиртов, в том числе содержащих гетероциклический фрагмент в условиях окислительной этерификации. Показано, что активация карбоновой кислоты *in situ* делает предложенный метод отличной альтернативой известным процедурам этерификации и полезным для синтеза сложных природных продуктов.

2. Показано, что предложенный метод позволяет проводить селективную этерификацию первичных спиртов в присутствии более затрудненных гидроксильных групп с высокой селективностью, что может представлять интерес для синтеза полифункционализированных субстратов. Данный подход позволил получить (1,3-диоксолан-4-ил)метил-2-феноксиацетат исходя из неразделимой смеси формалей глицерина.

3. На основе химических трансформаций малеопимаровой и абиетиновой кислот по карбоксильной группе предложен удобный метод синтеза гибридных молекул производных дитерпеновых кислот-1,3-диоксациклоалканов.

4. Конденсацией ароматических карбоновых кислот с этилендиамином в присутствии катионообменной смолы КУ-2/8 в качестве катализатора синтезированы 2-замещенные 4,5-дигидро-1H-имидазолы. Показано, что полученные соединения вступают в реакцию N-алкилирования 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном или 2-бромметил-1,3-диоксоланом приводя к замещенным имидазолинам, содержащих карбо- и гетероциклический фрагменты.

5. Изучена цитотоксическая, антикоагуляционная, антиагрегационная и противомикробная синтезированных соединений. Среди полученных веществ выявлены соединения, проявляющие высокую биологическую активность.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 17 научных трудах, в том числе:

7 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и в базы данных Scopus и WoS:

1. Хуснутдинова, Н.С. Селективный синтез сложных эфиров карбоновых кислот/ Р.М. Султанова, Н.С. Хуснутдинова, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина, С.А. Мещерякова, А.В. Самородов, С.С. Злотский // Журнал общей химии.– 2023.– Т.93, №1.– С. 3-10.
2. Хуснутдинова, Н.С. Синтез и антиагрегационная активность 2-замещенных имидазолинов / Р.М. Султанова, Н.С. Хуснутдинова, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина, С.А. Мещерякова, А.В. Самородов, С.С. Злотский // Известия Академии наук Серия химическая.– 2023.– Т.72, №7.– С.1711-1716.
3. Хуснутдинова, Н.С. 1,3-Диоксацикланы: синтез на основе продуктов нефтехимии, химические превращения и применение / Р.М. Султанова, Ю.Г. Борисова, Н.С. Хуснутдинова, Г.З. Раскильдина, С.С. Злотский // Известия Академии наук. Серия химическая.– 2023.– Т.72, №10.– С.2297-2318.
4. Хуснутдинова, Н.С. Синтез и изучение *in vitro* антикоагуляционной и антиагрегационной активности амидов абиетиновой и малеопимаровой кислот / Р.М. Султанова, Н.С. Хуснутдинова, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина, С.А. Мещерякова, С.С. Злотский, З.А. Валиуллина, Э.В. Карамова, А.В. Самородов // Химико-фармацевтический журнал.– 2023.– Т.57, №11. – С.24-28.
5. Хуснутдинова, Н.С. Синтез и биологическая активность производных 5-ацетил- и 5-оксиалкил-1,3-диоксанов / Мусин А.И., Борисова Ю.Г., Джумаев Ш.Ш., Хуснутдинова Н.С., Раскильдина Г.З., Султанова Р.М., Злотский С.С. // Тонкие химические технологии.– 2023.– Т.18, №4.– С.381–391.
6. Хуснутдинова, Н.С. Синтез и цитотоксическая активность сложных эфиров дитерпеновых кислот, содержащих циклоацетальный фрагмент / Н.С. Хуснутдинова, Г.Н. Сахабутдинова, Г.З. Раскильдина, С.А. Мещерякова, С.С. Злотский, Р.М. Султанова // Известия высших

- учебных заведений. Серия «Химия и химическая технология».– 2022.– Т.65, №4.– С.6–12.
7. Khusnutdinova, N. The study of the antioxidant activity of 2-aminothiazoles containing a diterpene fragment by chemiluminescence. / R.M. Sultanova, N.S. Khusnutdinova, S.A. Meshcheryakova // AIP Conf. Proc.– 2021.– V. 2388.– P.020011-1–020011-5.

1 Монография:

8. Хуснутдинова, Н. С. Синтез, превращения и применение некоторых карбо- и гетероциклических соединений / Р.М. Султанова, Ю.Г. Борисова, Н.С. Хуснутдинова, Г.З. Раскильдина, С. С. Злотский. – Уфа: Издательство «Нефтегазовое дело», 2023. – 95 с.

9 работ в материалах международных и всероссийских конференций и в сборниках научных трудов:

9. Хуснутдинова, Н.С. Синтез и свойства комбинированных производных ароматических кислот, содержащих карбо-, О- и N гетероциклические фрагменты / Р.М. Султанова, Ю.Г. Борисова, С.С. Злотский // «Химия неопределённых соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов»: Тез. докл. Всерос. науч. конф., посвященная научному наследию Михаила Григорьевича Кучерова. – Санкт-Петербург, 2024. – С. 105
10. Хуснутдинова, Н.С. Синтез и антиагрегационная активность 2-замещенных имидазолинов. / Р.М. Султанова, Г.З. Кулешина, Ю.Г. Борисова, С.А. Мещерякова // «Лучшие катализаторы для органического синтеза» («Best in Catalysis: Representative OrgSyn Achievements»): Тез. докл. Всерос. научной школы-конференции.– Москва, 2023. – С.99.
11. Khusnutdinova, N.S. Synthesis and biological activity of new derivatives of diterpene acids / R.M. Sultanova, N.S. Khusnutdinova, Yu.G. Borisova, G.Z. Raskildina, S.S. Zlotsky // New emerging trends in chemistry (NEWTRENDS-CHEM-2023): Book of abstracts International conference.– Yerevan, 2023, – P.71.
12. Мусин, А.И. Синтез и биологическая активность производных 5-ацетил-1,3-диоксанов / Г.З. Раскильдина, А.И. Мусин, Н.С. Хуснутдинова, Ш.Ш. Джумаев, Ю.Г. Борисова // Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней: Тез. докл. Всерос. науч. школы-конференции молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность».– Домбай, 2023. – С. 87.

13. Махмутова, Д.Р. Синтез и биологическая активность замещенных имидазолинов / Д.Р. Махмутова, Н.С. Хуснутдинова, Р.М. Султанова // «Актуальные проблемы биологии, экологии и химии»: Тез. докл. Всерос. молодежной научно-практической конференции.– Ярославль: ЯрГУ им П.Г. Демидова, 2022. – С.50.
14. Сахабутдинова, Г.Н. Синтез и некоторые аспекты применения сложных эфиров на основе оксиметил-1,3-диоксациклоалканов/ Г.Н. Сахабутдинова, А.Ш. Кулушева, Н.С. Хуснутдинова, С.С. Злотский, Р.М. Султанова// «Яркий пример преемственности научных традиций и верности профессии»: Сб. матер. XIV Международных Надировских чтений.– Атырау: Атырауский университет нефти и газа им. С. Утебаева, 2022.– С.81-84.
15. Хуснутдинова, Н.С. Антимикробная и фунгицидная активность 2-аминотиазолов, содержащих дитерпеновый фрагмент / Н.С. Хуснутдинова, С.А. Мещерякова, А.В. Шумадалова, Р.М. Султанова //«Биохимия, физиология и биосферная роль микроорганизмов»: Тез. докл. VI Всерос. Пущинской школы-конференции.– Пущино, 2019. – С.234-236.
16. Хуснутдинова, Н.С. Изучение антиоксидантной активности 2-аминотиазолов, содержащих дитерпеновый фрагмент с помощью хемилюминесценции. // «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: Тез. докл. IV Междунар. конференции.– Екатеринбург, 2020.– С.125.
17. Хуснутдинова, Н.С. Этерификация абиетиновой и малеопимаровой кислот оксиметил-1,3-диоксациклоалканами / К.И. Мухаметдинова, Л.А. Закирова, Н.С. Хуснутдинова, С.А. Мещерякова, Р.М. Султанова // «Актуальные проблемы и направления развития технологий органического и неорганического синтеза»: Тез. докл. Междунар. науч. конф.– Стерлитамак, 2021.– С.261-263.