Державний вищий навчальний заклад
«Український державний хіміко-технологічний університет»

ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України

СПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ТРАНСФОРМАЦІЇ НОВИХ АЗОТО- ТА КИСНЕВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК БІОАНАЛІТИЧНОГО ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

Робота на здобуття Премії Президента України для молодих вчених 2021 р.
(секція хіміко-біологічних і медичних наук)

Автори:
д.х.н. ФАРАТ Олег Костянтинович
к.х.н. ВАРЕНИЧЕНКО Світлана Анатоліївна
к.х.н. КУЛИК Олеся Геннадіївна
к.х.н. САНІН Едуард Віталійович

2021

МЕТА РОБОТИ

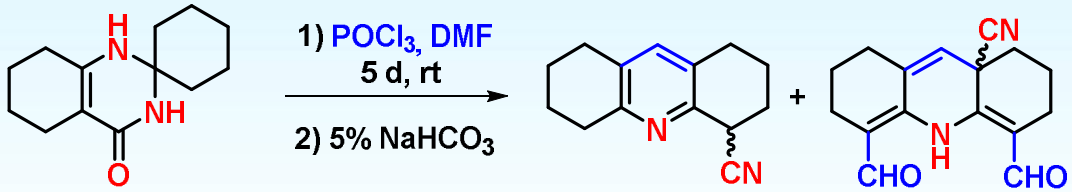
Розробка ефективних методів синтезу та селективних шляхів трансформації нових азото- та кисневмісних гетероциклічних сполук – біологічно-активних речовин та флуорофорів.

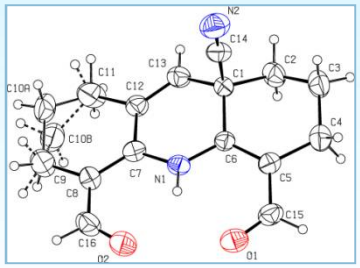
ОСНОВНІ ЗАВДАННЯ РОБОТИ

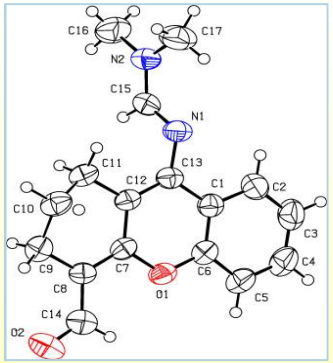
- ***встановити*** **закономірності перебігу та межі застосування перегрупування оксазагетероциклічних систем під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака;**
- ***дослідити*** **взаємодію 4*H*(2*H*)-хромен-4-імінів(амінів) з N- та C-нуклеофільними реагентами та провести пошук областей їх практичного використання;**
- ***розробити*** **загальні методики синтезу та дослідити хімічні властивості похідних 4-алкіл(арил)-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів та споріднених 7-арил(алкіл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідинів;**
- ***з'ясувати*** **профіль фармакологічної активності синтезованих сполук у серіях *in silico, in vitro* та *in vivo* тестів;**
- ***встановити*** **взаємозв'язок між електронною будовою та спектральними властивостями нових похідних ксантенових барвників, кумароїлбензопірилієвих солей, циннамоїл-α-піронів та скваранів;**
- ***запропонувати*** **напрями практичного застосування досліджуваних флуоресцентних сполук.**

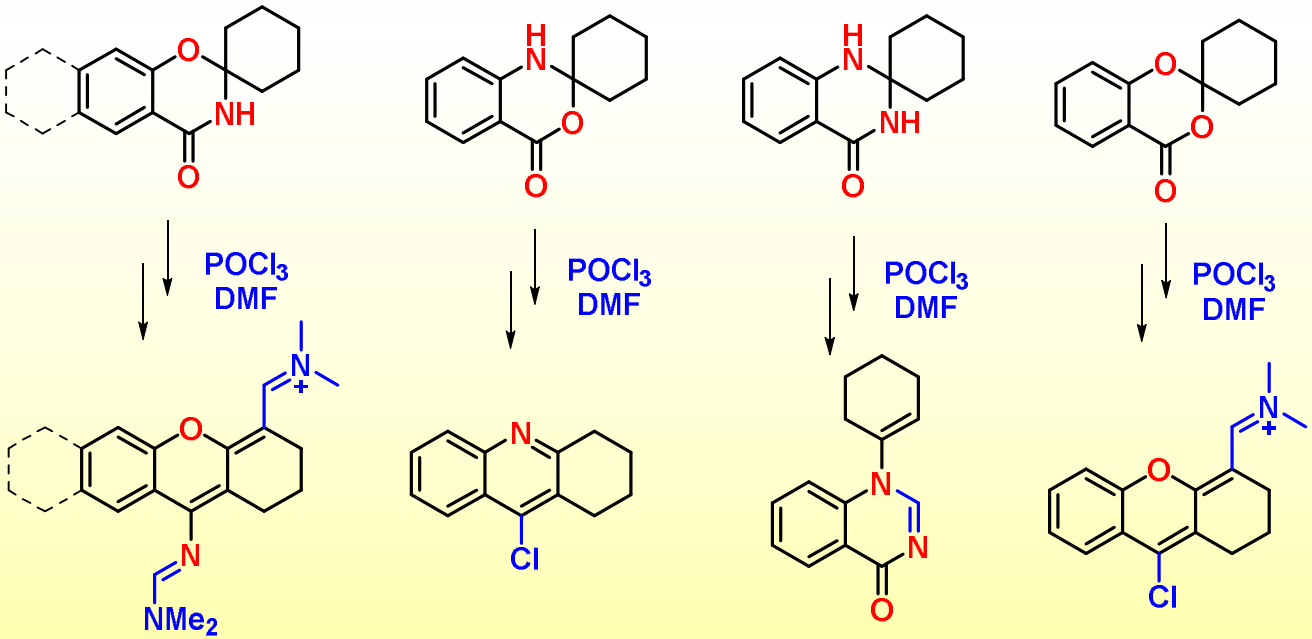
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

- **Відкрито 5 нових електрофільних перегрупувань оксазагетероциклічних систем в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака та сформульовано необхідні критерії для їх перебігу.**



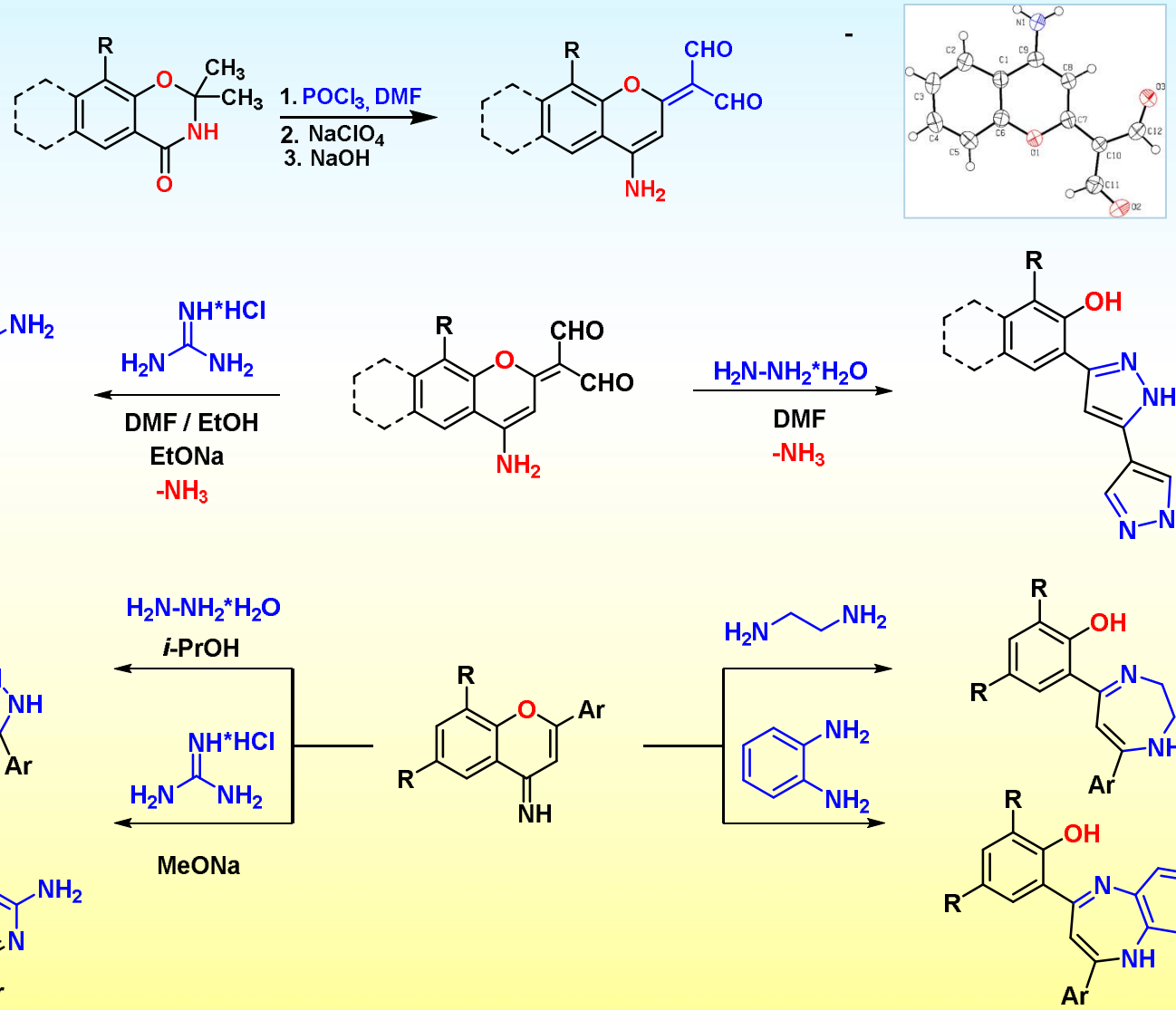






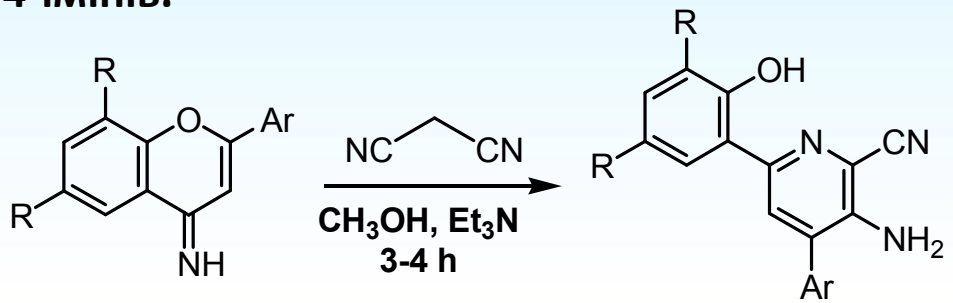
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

- **У результаті каскадного перетворення синтезовано раніше невідомі *о*-гідрокси-фенільні похідні 2-(1'H,2H-3,4'-дипіразол-5-іл)фенолу-(нафтолу) та 2,2'-діаміно-4,5'-біпіримідин-6-іл)-фенолу(нафтолу).**

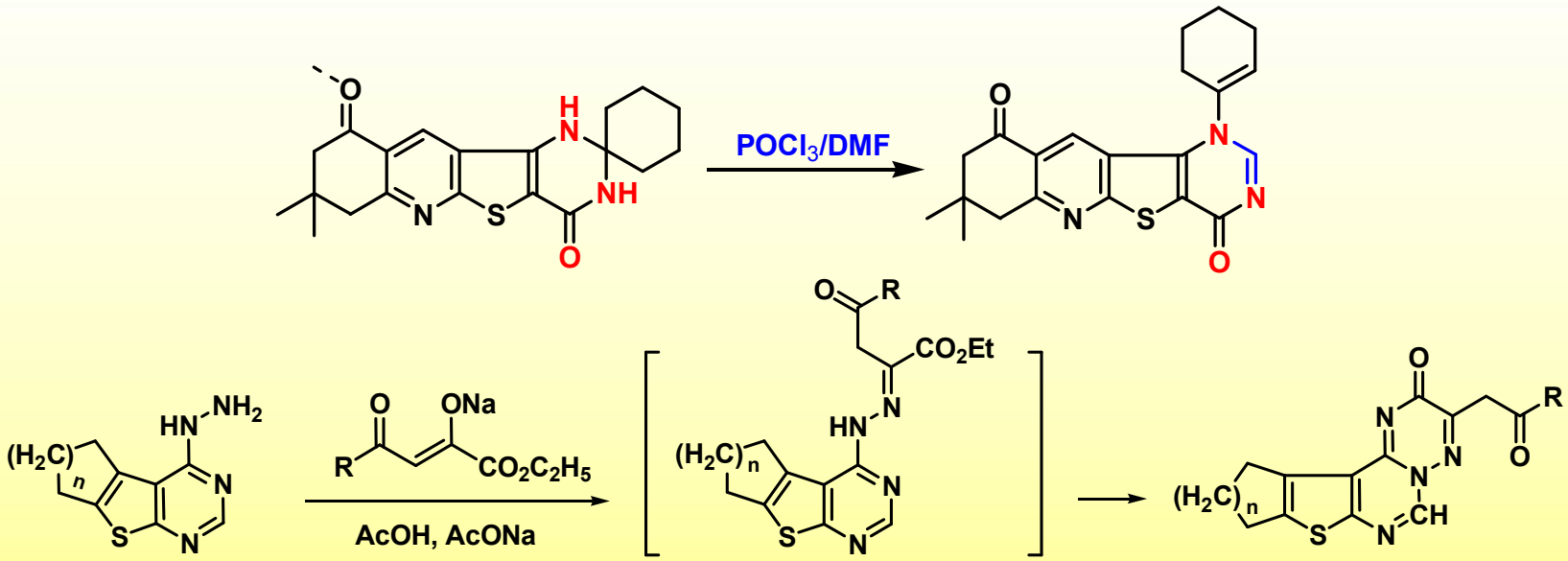


ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

- **Показано принципову відмінність реакційної здатності 4*H*-хромен-4-імінів від похідних 4*H*-хромон-4-онів у реакції з малонодинітрилом, що полягає в утворенні похідних 2-аміно-6-(2-гідроксифеніл)-4-(4-нітрофеніл)нікотинонітрилу за участі іміногрупи у випадку циклізації 2-арил-4*H*-хромен-4-імінів.**

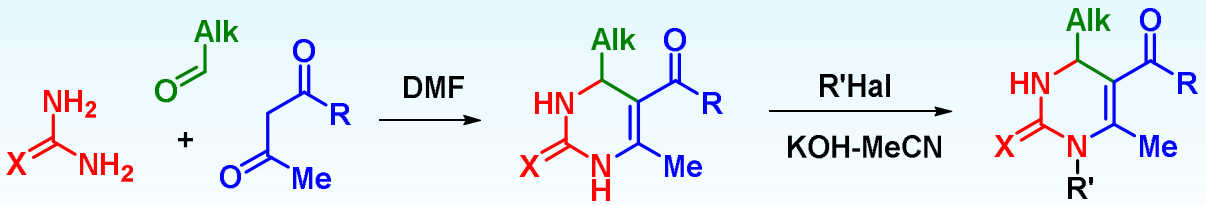


- **Одержано та досліджено низку нових гетероциклічних систем:**

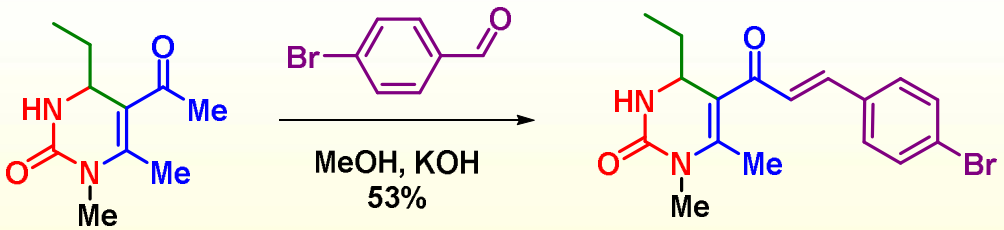


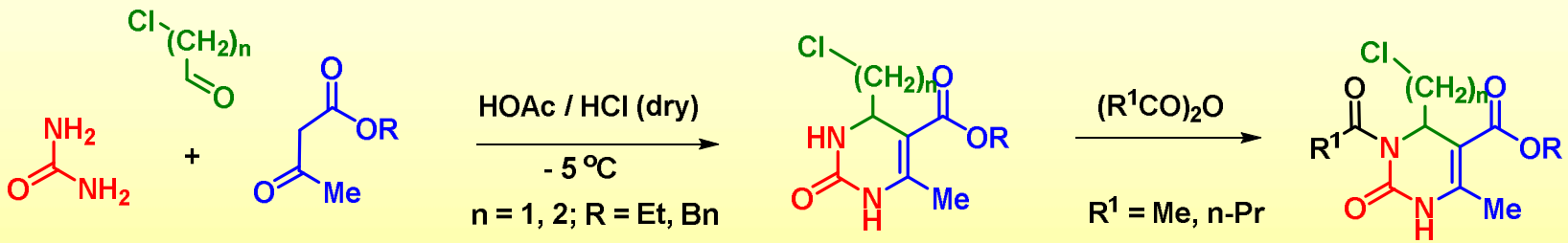
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

- **Проведено систематичне дослідження методів синтезу та хімічних властивостей 4-алкіл- та 4-хлоралкілпохідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів та споріднених сполук.**



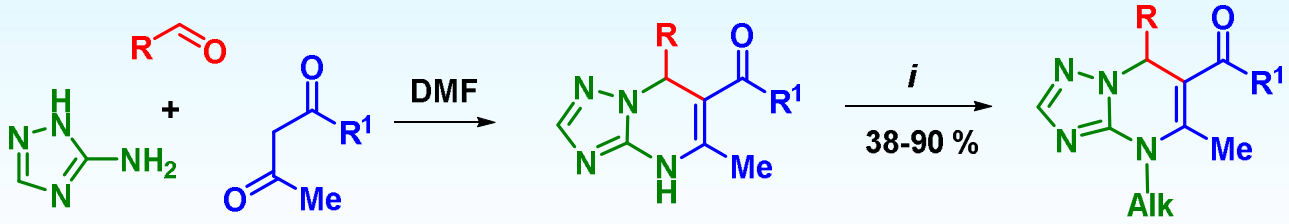
X = O, S; Alk = Me, Et, Pr, Bu; R = NHC_6H_4Cl-*p*, OEt, Me



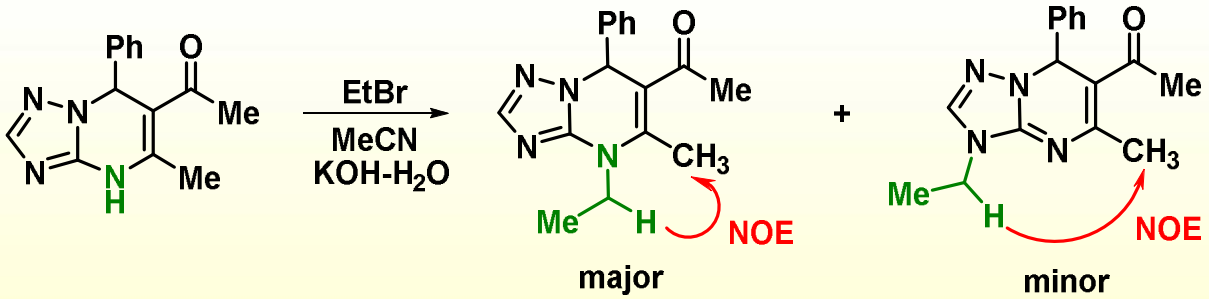


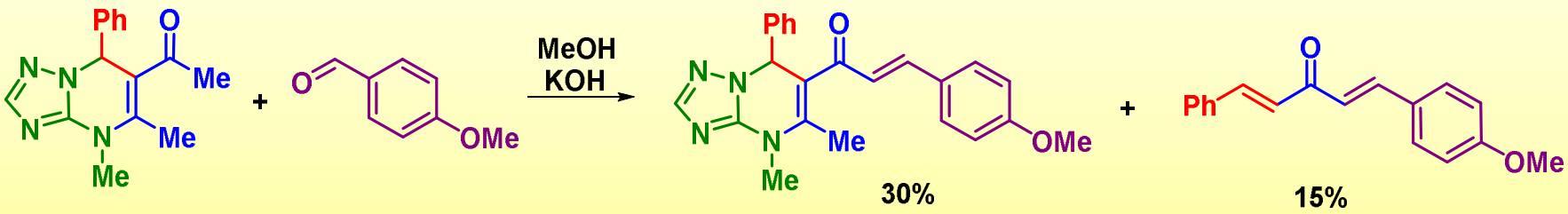
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

- **Досліджено синтез та хімічні властивості 7-арил-, 7-метил- та 7-незаміщених 4,7-дигідротриазоло[1,5-a]піримідинів. Встановлено, що основним напрямком алкілювання є N(4)-атом дигідроциклу.**



Alk = Me, Et; R = H, Me, Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$Me_2NC_6H_4$, 4-$O_2NC_6H_4$; R^1 = OEt, Me; *i* = MeCN/KOH-H_2O; NaH/DMF

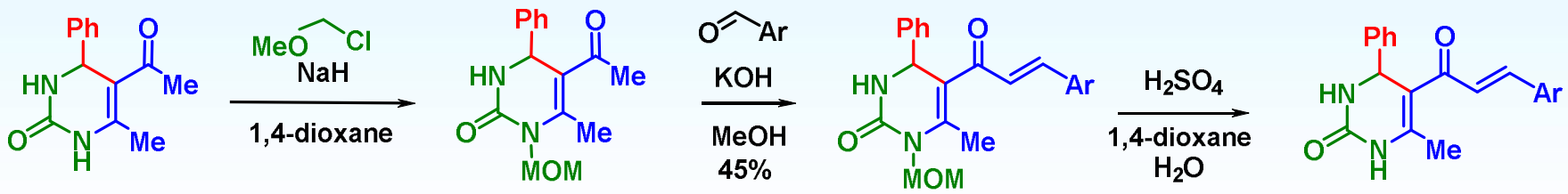


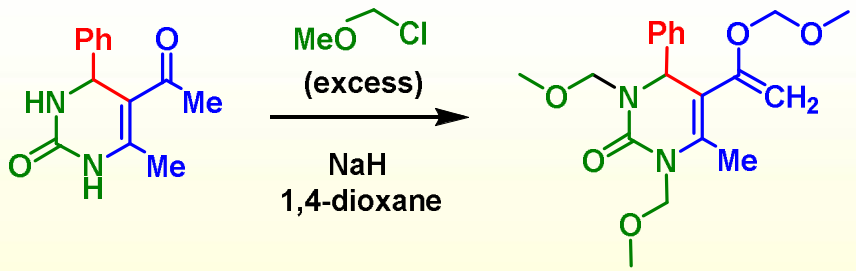


ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

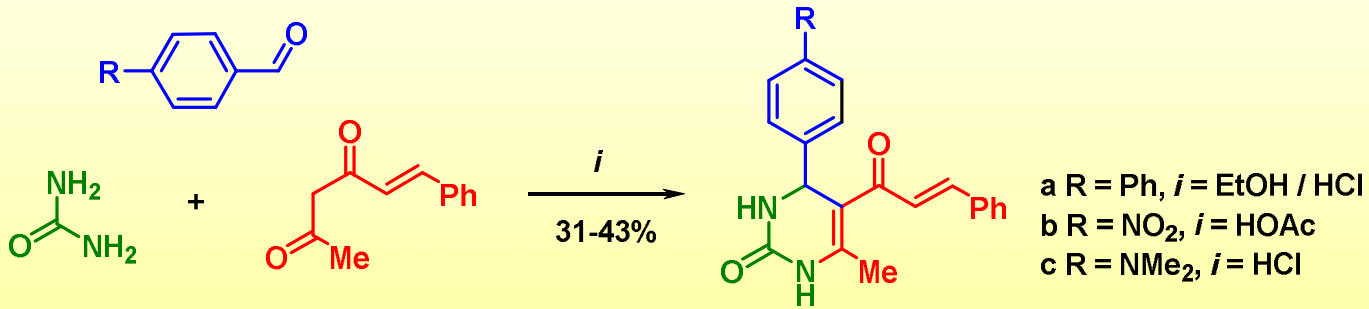
- **Розроблено два загальні підходи до синтезу 1-незаміщених 5-циннамоїл-3,4-дигідропіримідин- 2(1*H*)-онів.**

І Підхід:



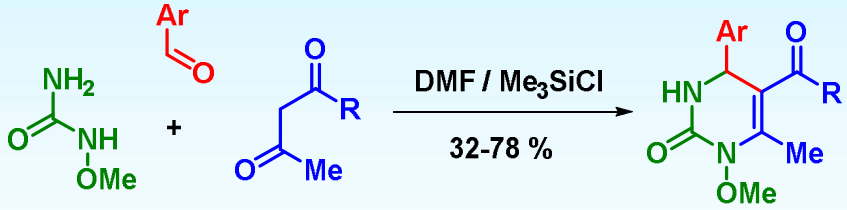


ІІ Підхід:



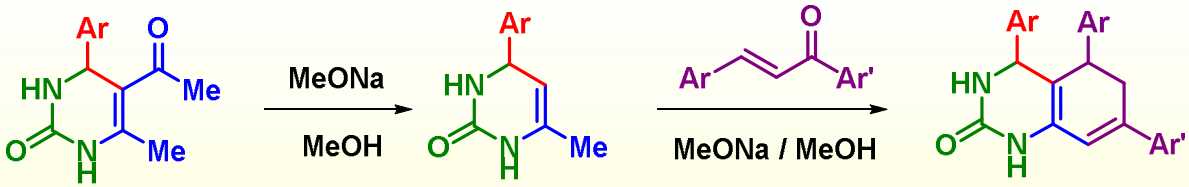
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

- **Проведено синтез N(1)-метокси-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів в умовах трикомпонентної конденсації за участі N(1)-метоксисечовини**



Ar = Ph, 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, 3-$NO_2C_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$
R = Me, OEt, 4-ClC_6H_4NH

- **Синтез 1,3-C,C-бінуклеофілів – 5-назаміщених 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів**

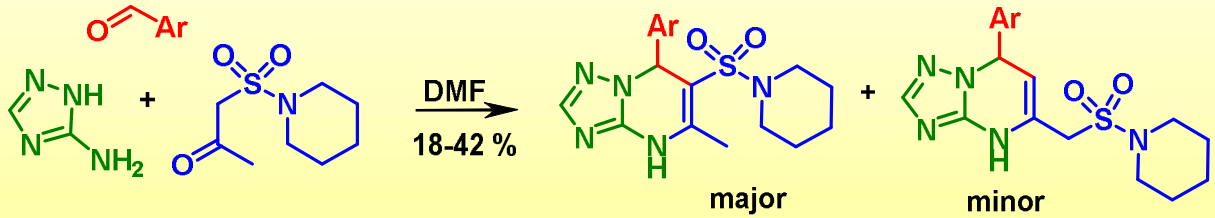


Ar = Ph, C_6H_4OMe-p

42-67%

30-65%

- **Синтез 6-(1-піперидинілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідинів**

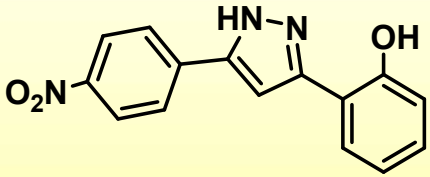


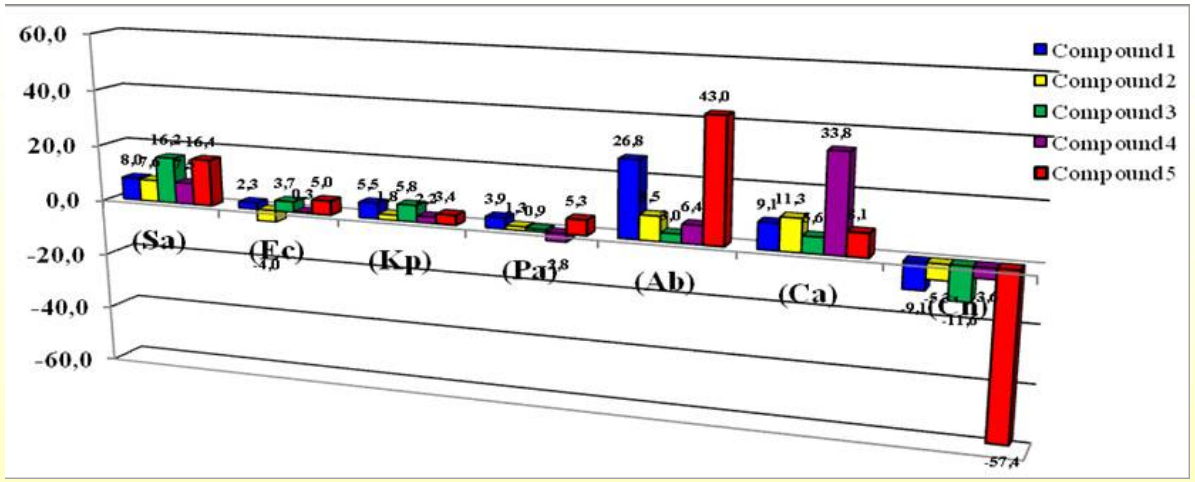
R = Me, Et; Ar = Ph, 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

- **За результатами біологічного тестування *in vitro* та *in vivo* серед одержаних у роботі сполук виявлені зразки, які проявляють протиракову, антибактеріальну та нейротропну активність, а також бактерицидну активність по відношенню до штамів *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* і *Mycobacterium Luteum*, фунгіцидну активність відносно штамів *Candida albicans* і *Cryptococcus neoformans*, та фунгістатичну активність проти *Aspergillus Niger.***

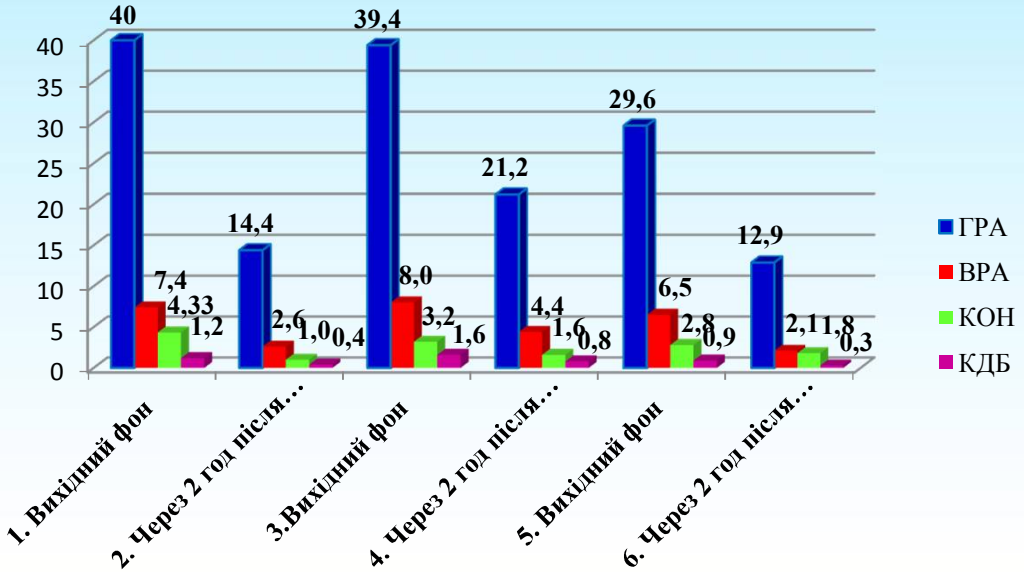
Найбільшу активність серед синтезованих по відношенню до *Acinetobacter baumannii* має сполука 5





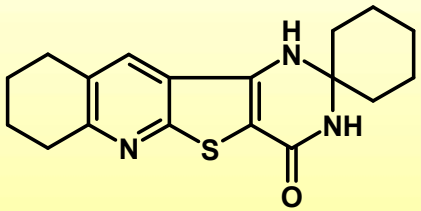
Графік інгібування росту цілих клітин мікроорганізмів синтезованими сполуками

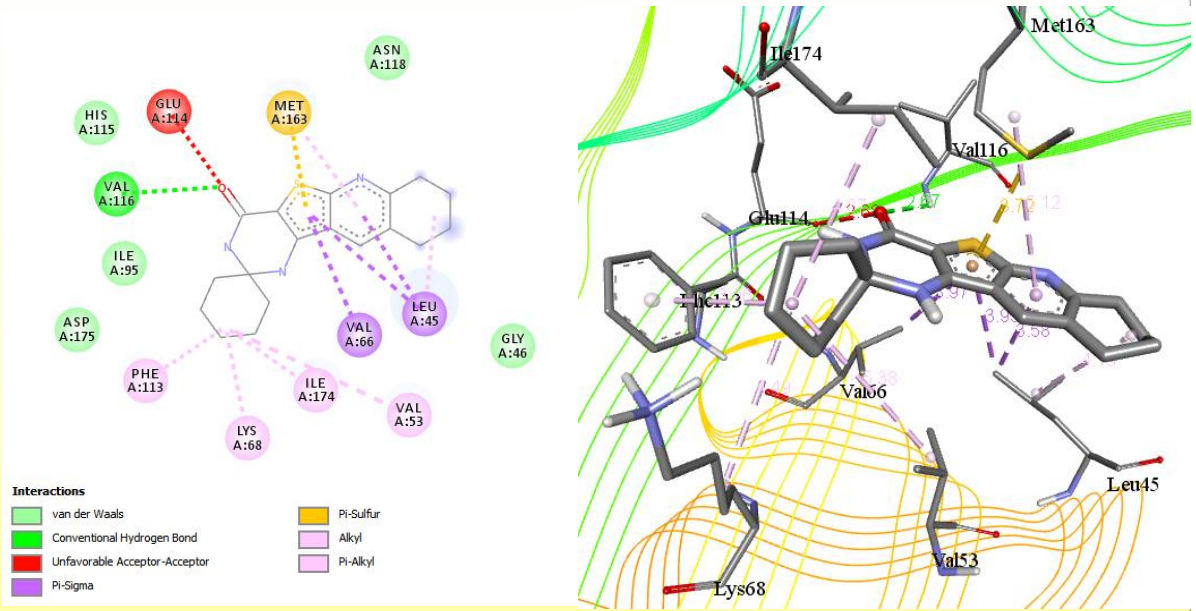
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ



З використанням моделі «відкрите поле» виявлено істотне зниження рухової активності мишей після введення масляного розчину наведеної сполуки, незалежно від концентрації введеної дози

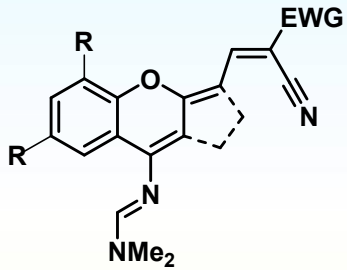
За результатами *in silico* прогнозування протипухлинної активності найкращі показники, як інгібітору протеїнкінази СК2, продемонструвала сполука:



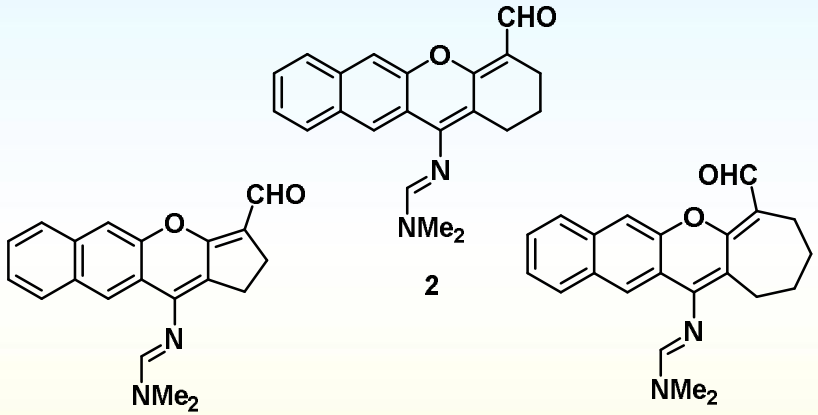


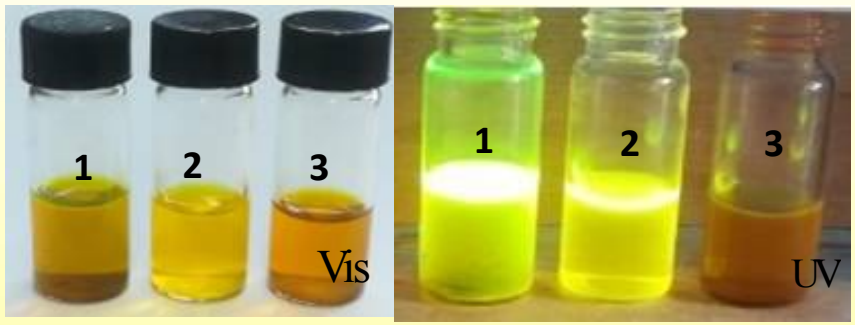
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

- **Розроблено препаративні методики синтезу та досліджено спектральні властивості нового класу ксантенових барвників, що містять амідиновий фрагмент, які можуть бути застосовані як лазерні барвники, сенсибілізатори в сонячних батареях, хемосенсори для виявлення малих молекул, а також маркери для діагностування різноманітних захворювань.**



Фотографія розчинів барвників в MeCN

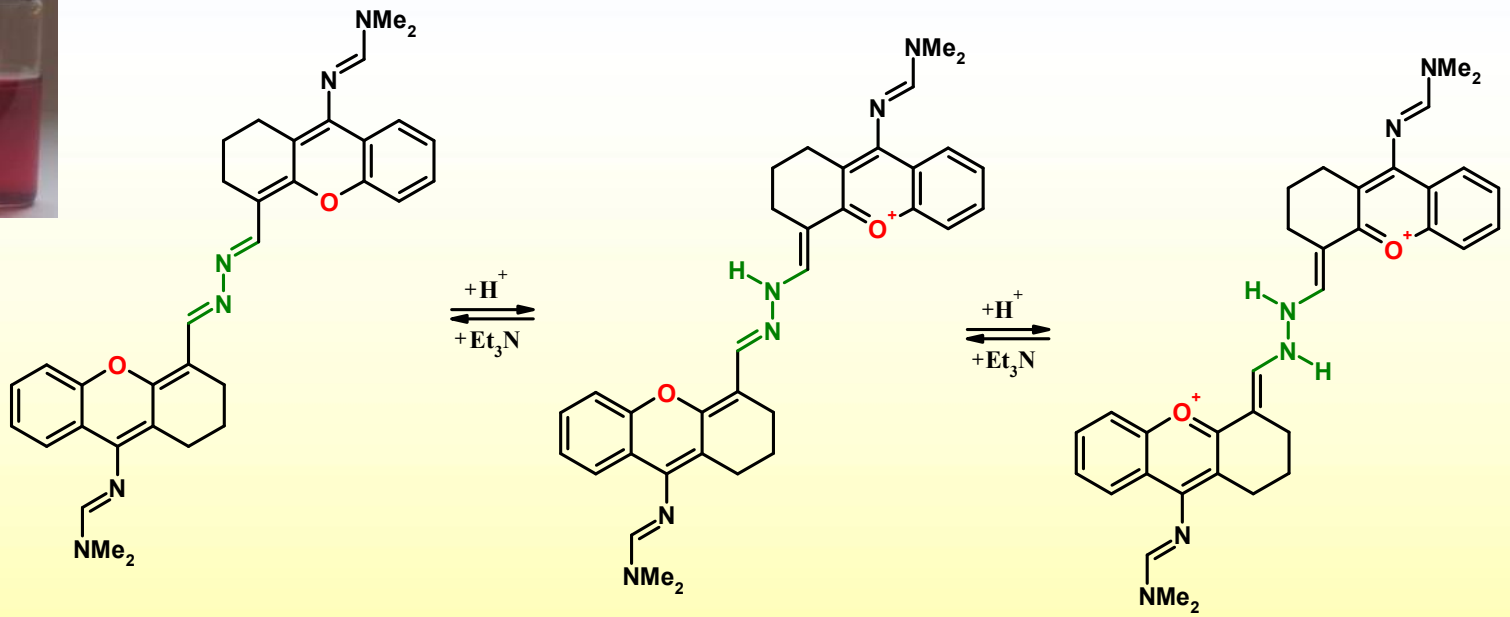




Опромінювання розчинів сполук 1-3 видимим та УФ-світлом (365 нм)

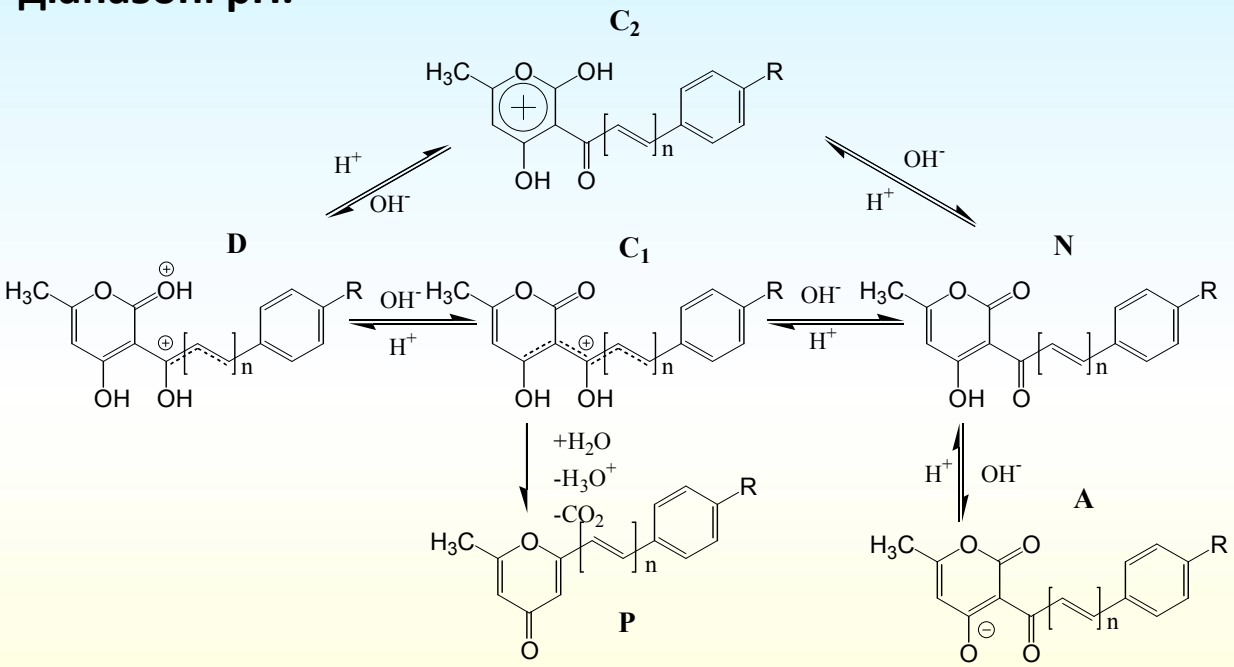
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

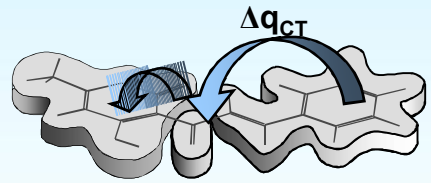
- **Реакцією 4-форміл-1Н-ксантен-9-іл-N,N-диметилімідоформаміду з гідразином отримано раніше невідомий альдазин, який по-різному реагує на наявність незначних кількостей кислотних агентів у повітрі та воді. На основі даної речовини можливе створення нового, високочутливого комбінованого кислотного індикатору повітря та води за принципом дії оптичних газоаналізаторів.**



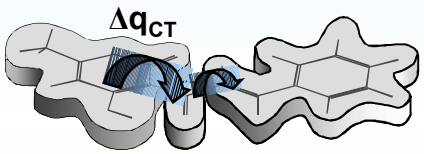
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

- **Досліджено протолітичні рівноваги та оцінено міжфрагментарний перенос заряду для циннамоїл-α-піронів в основному та збудженому станах у широкому діапазоні pH.**

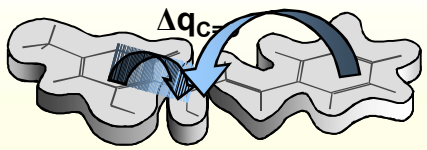




Нейтральний стан N



Аніон A



Катіон C

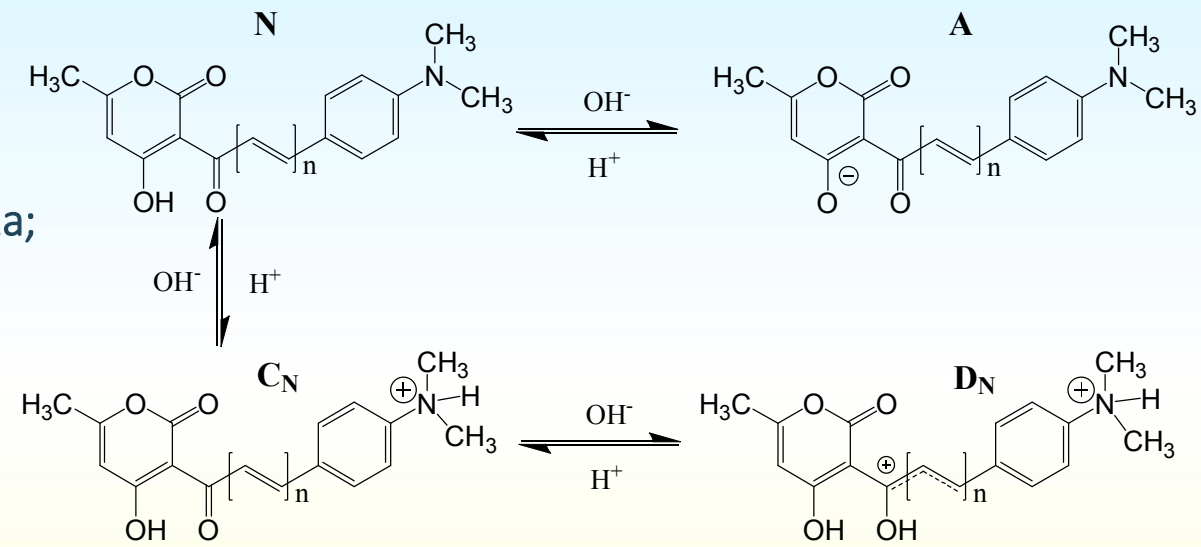
$H_0 < -3$ $H_0 > -2$ pH < 2 pH = 3-8 pH > 9

Синтезовані похідні циннамоїл-α-піронів є цінними флуоресцентними індикаторами кислотності середовища та можуть бути використані для біоаналітичних цілей.

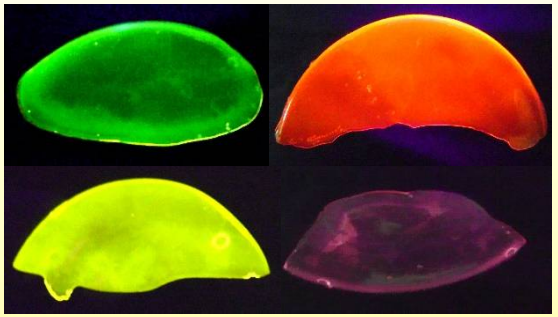
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

➢ **Досліджено протолітичні форми амінозаміщених циннамоїл-α-піронів в основному та збудженому станах у широкому діапазоні pH.**

- A – аніон;
- N – нейтральна форма;
- C_N – монокатіон;
- D_N – дикатіон.



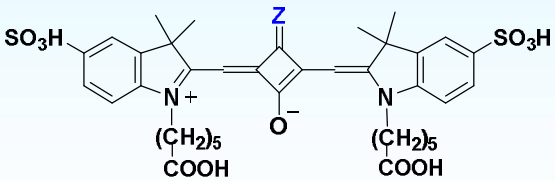
Завдяки фотостабільності та високим квантовим виходам флуоресценції амінозаміщені циннамоїл-α-пірони можуть бути застосовані як класифікаційні та флуоресцентні барвники для пластмас.



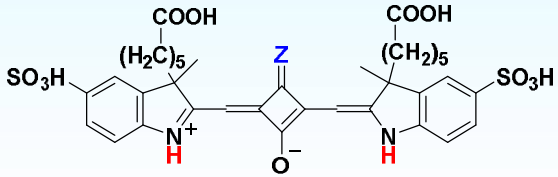
Полімерні матриці маркировані похідними циннамоїл-α-піронів

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

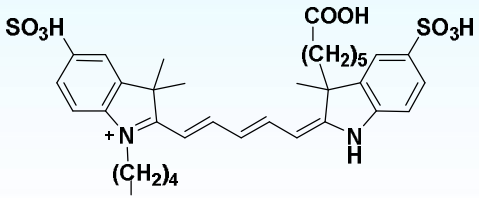
- **У водних середовищах норскваraїни мають суттєво більші квантові виходи і часи життя флуоресценції, ніж скваraїни. При зв'язуванні з протеїнами поляризація флуоресценції норскваraїнів зростає в 3 рази, на відміну від скваraїнів, для яких вона майже не змінюється, що робить норскваraїни перспективними барвниками для поляризаційних методів аналізу.**



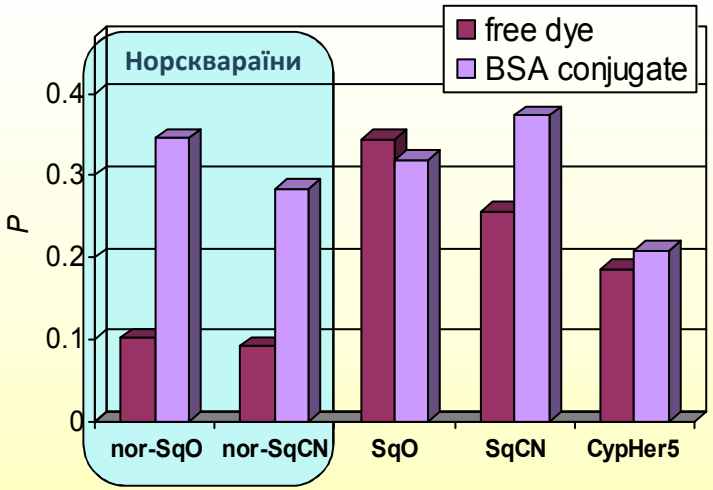
SqO (Z = O), SqCN (Z = C(CN)$_2$)



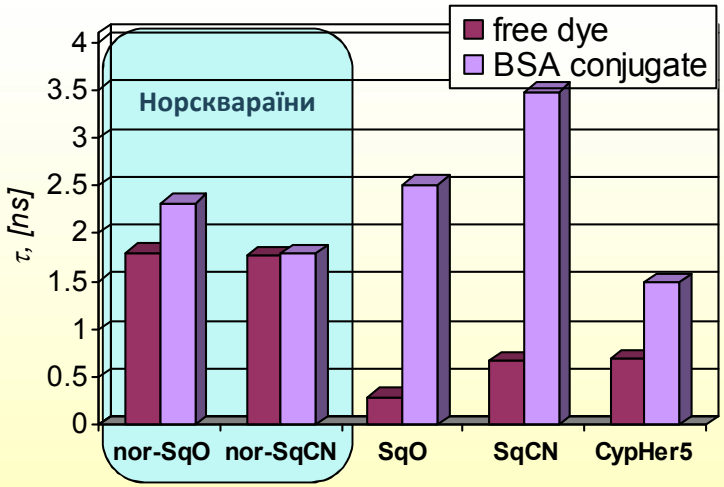
nor-SqO (Z = O), nor-SqCN (Z = C(CN)$_2$)



CypHer5



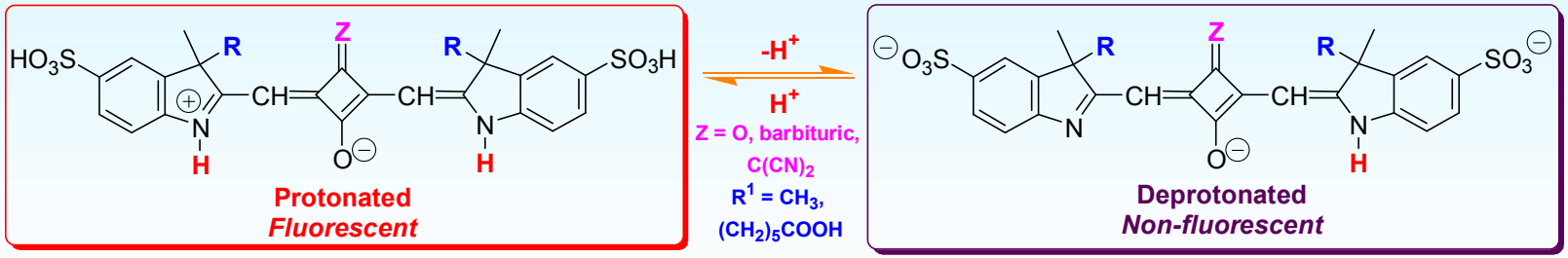
Поляризація флуоресценції барвників Sq, nor-Sq та CypHer5 у вільному та зв'язаному з протеїном станах

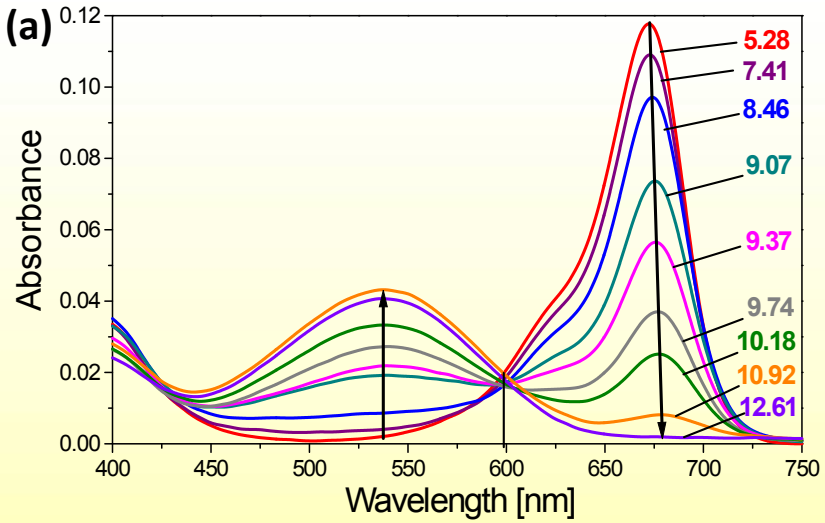


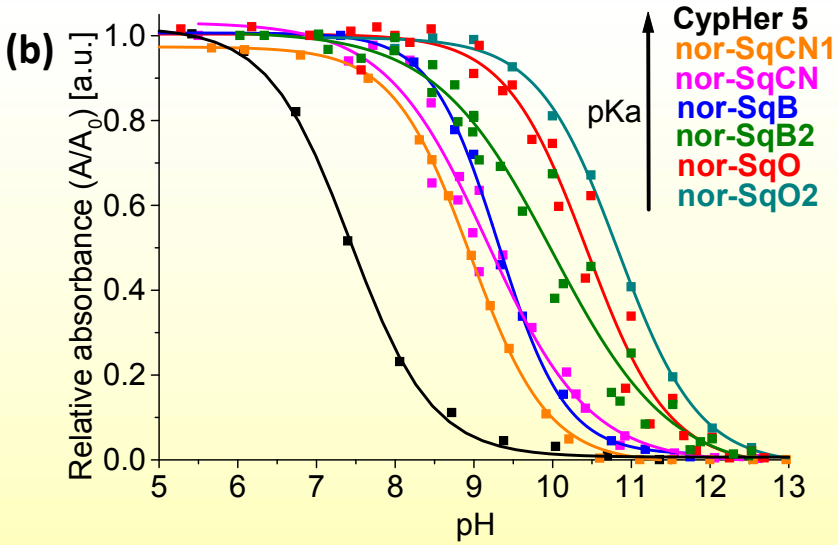
Часи життя флуоресценції барвників Sq, nor-Sq та CypHer5 у вільному та зв'язаному з протеїном станах

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

- **Норскваранові барвники, так само, як комерційно доступний ціаніновий барвник CypHer5, є чутливими до pH завдяки рівновазі між кислотною та депротонованою формою.**



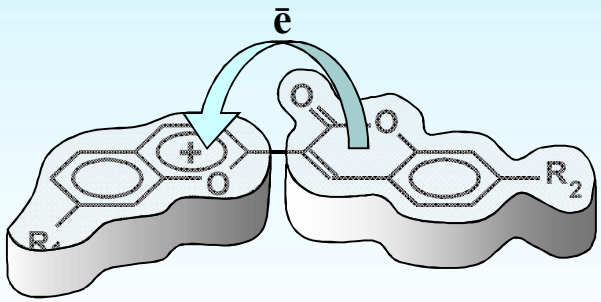


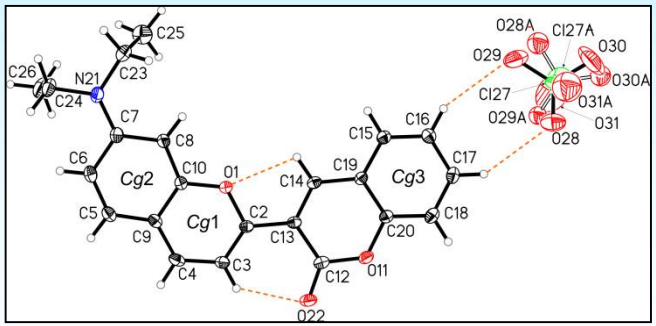


Спектри поглинання (a) норскваранів в залежності від pH та криві титрування на основі поглинання (b) норскваранів та CypHer5

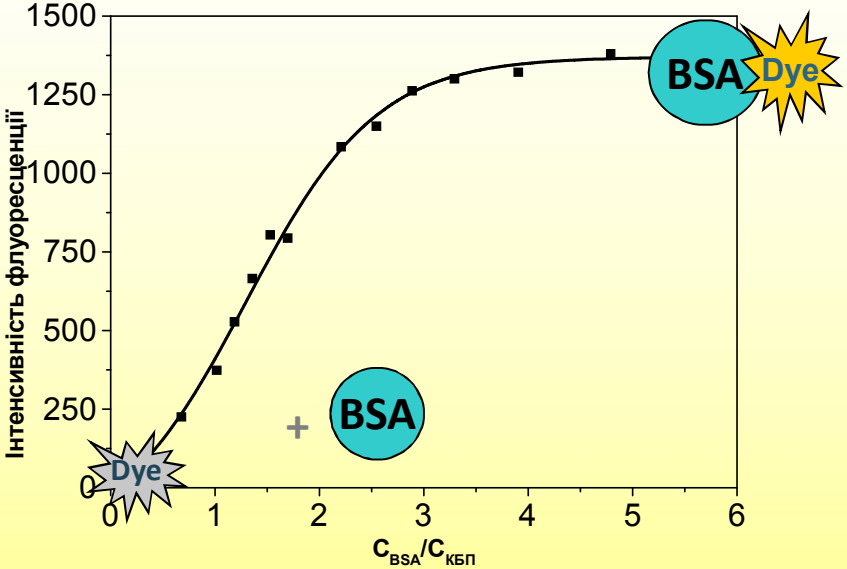
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

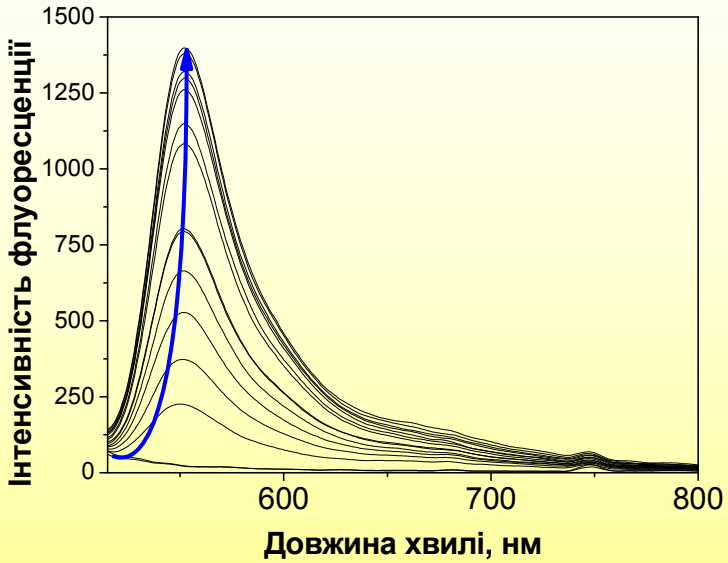
- **Досліджено міжфрагментарний перенос заряду у солях кумароїлбензопірилію (КБП) при збудженні.**





- **Суттєве зростання флуоресценції КБП солей при зв'язуванні з протеїнами робить ці барвники придатними для використання як маркери у біоаналітичних дослідженнях.**



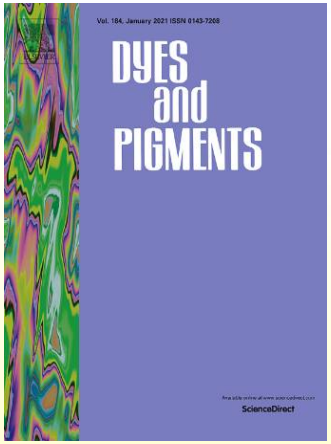


ПУБЛІКАЦІЇ ТА НАУКОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ

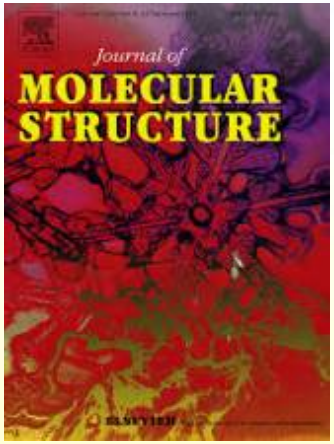
- **Кількість публікацій за роботою: 140 наукових праць, серед яких 53 статті у наукових вітчизняних та закордонних фахових виданнях (з них 36 публікацій у англомовних журналах, що реферуються базою даних Scopus) та 87 тези доповідей конференцій.**
- **Загальна кількість посилань на публікації авторів/індекс Гірша роботи, згідно баз даних складає відповідно: Web of Science – 108/6, Scopus– 147/7, Google Scholar – 235/9.**
- **Сумарний індекс Гірша (Scopus) членів авторського колективу становить 18 (Фарат О.К. – 5, Варениченко С.А. – 5, Кулик О.Г. – 5, Санін Е.В. – 3).**

IF 42.846

IF 4.613

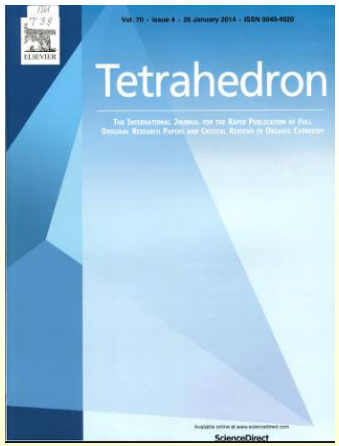


IF 2.463



IF 2.275

IF 2.233



Результати досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри фармації та технології органічних речовин ДВНЗ УДХТУ. Крім того, низка флуоресцентних барвників, одержаних у ході виконання представленої роботи, на комерційній основі регулярно постачаються американській компанії SETA BioMedicals LLC, де вони використовуються для біохімічних та біоаналітичних досліджень.

В роботі описано синтез та розкрито синтетичний потенціал низки нових азото- та кисневмісних гетероциклічних сполук, вивчені їх трансформації в умовах реакцій алкілювання, ацилювання, деацилювання, гетероциклізації, карбо[3+3]циклоконденсації, трансформацій гетероциклічного остову, реакцій Кляйзена-Шмідта, Дімрота, Міхаеля, Кньовенагеля, Яппа-Клінгемана та Вільсмайєра-Хаака. За результатами прогнозування *in silico* та проведення біохімічного тестування *in vitro* та *in vivo* серед синтезованих сполук виявлені зразки, які проявляють різні типи біологічної активності, зокрема, протигрибкову, антибактеріальну, протипухлинну та нейротропну. Крім того, за сукупністю спектральних та фотофізичних характеристик серед одержаних сполук були відібрані зразки придатні для застосування у біоаналітичних дослідженнях.

ДЯКУЄМО ЗА УВАГУ