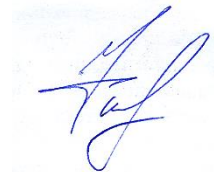


Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого  
Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи



**ФЕДОТОВ Виктор Владимирович**

**БЕНЗИМИДАЗОПИРИМИДИНЫ И БЕНЗИМИДАЗО(АЗА)ПУРИНЫ.  
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА**

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени кандидата  
химических наук

Екатеринбург – 2021

Работа выполнена на кафедре органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Научный руководитель:

доктор химических наук, доцент,

**УЛОМСКИЙ Евгений Нарциссович**

Официальные оппоненты:

**ВАЦАДЗЕ Сергей Зурабович,**

доктор химических наук, профессор, ФГБУН  
Институт органической химии им. Н.Д.  
Зелинского Российской академии наук, г.  
Москва, заведующий лабораторией  
супрамолекулярной химии (№ 2);

**ГАЗИЗОВ Альмир Сабирович,**

доктор химических наук, Институт  
органической и физической химии им. А.Е.  
Арбузова – обособленное структурное  
подразделение Федерального  
государственного бюджетного учреждения  
науки «Федеральный исследовательский  
центр «Казанский научный центр Российской  
академии наук», г. Казань, ведущий научный  
сотрудник лаборатории элементооргани-  
ческого синтеза им. А.Н. Пудовика;

**ЗИМНИЦКИЙ Николай Сергеевич,**

кандидат химических наук, ФГАОУ ВО  
«Уральский федеральный университет имени  
первого Президента России Б.Н. Ельцина», г.  
Екатеринбург, ассистент кафедры  
органической химии и высокомолекулярных  
соединений

Защита диссертации состоится «17» декабря 2021 г. в 11:00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.03.09 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»:  
<https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=3004>

Автореферат разослан «\_\_» ноября 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** Гетероциклические соединения, их создание, превращения и использование являются одним из важнейших объектов органической химии, как науки о материалах. В свою очередь, азотистые гетероциклы представляют собой как исторически, так и по настоящее время наиболее существенный класс соединений, с которыми живая материя и человечество непосредственно связаны с начала своего существования. Азотистые гетероциклы не однородны по своей природе и их многообразие, если не бесконечно, то очень велико. Особое место в этом комплексе веществ занимают азолы, азины, в качестве самостоятельных соединений с полифункциональным потенциалом и их конденсированные комбинации – азолоазины – структурные аналоги природных пуринов.

Возможность объединения нескольких актуальных гетероциклических фрагментов в одной молекуле позволяет создавать структурное разнообразие сочетаний важных систем, необходимых для поиска фактических полезных свойств малых молекул. В этом аспекте перспективным представляется создание «химерных» структур на основе гетероциклов, зарекомендовавших себя в качестве молекул с полезными свойствами. Актуальность такого подхода заключается в возможности объединения свойств отдельных частей молекулы, их положительного преобразования для выявления новых свойств к практическому применению.

С этой точки зрения, одним из перспективных классов гетероциклических систем, являются бензимидазопиримидины, объединяющие в себе актуальные скаффолды бензимидазол, пиримидин и азолопиримидин. Актуальность таких структур обоснована их широкой представительностью среди природных соединений, их структурных аналогов среди соединений с полезной биологической активностью, а также возможностью применения данных структур в качестве эффективных люминофоров в фото- и электроактивных материалах. Возможности структурной модификации бензимидазопиримидинов не исчерпаны, в частности, разработка методов синтеза малоизученных 3-галоген- и 3-нитробензимидазопиримидинов является актуальной задачей. Интерес к таким бензимидазопиримидинам помимо самостоятельной значимости обусловлен возможностью их использования в качестве основы для создания новых гетероциклических («химерных») систем. Одним из примеров таких беспрецедентных сочетаний на основе бензимидазолов являются бензимидазопиримидины и бензимидазопурины, синтез которых является нетривиальной задачей, требующей комплексного подхода и объединения различных методологий для построения гетероциклической системы. При этом отсутствие бензимидазопуриновых структур в литературных источниках помимо синтетической привлекательности открывает широкие возможности для исследования их свойств для практического использования.

**Целью работы** является разработка методов синтеза конденсированных полициклических структур ряда бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов, исследование их строения, свойств, потенциалов последующих структурных модификаций и перспектив практического применения.

Для достижения поставленной цели необходимо решение следующих основных задач:

- Разработать методы синтеза 3-галоген- и 3-нитробензимидазопиримидинов и исследовать реакции *N*-алкилирования полученных производных;
- Создать синтетическую стратегию для построения линейных бензимидазопуринов на основе 3-нитробензимидазопиримидинов;
- Разработать методы получения ангулярных бензимидазопуринов и бензимидазоазапуринов;
- Осуществить поиск путей дальнейшей функционализации, исследовать фотофизические и биологические свойства бензимидазопиримидиновых бензимидазопуриновых структур.

### **Научная новизна и теоретическая значимость:**

- Разработаны методы синтеза 3-галоген-(фтор, хлор, бром, иод) и 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов и детально исследовано *N*-алкилирование полученных гетероциклов;
- Предложена оригинальная *one-pot* синтетическая стратегия получения линейных бензимидазопуринов на основе 2-алкиламино-3-нитробензимидазопиримидинов;
- Разработаны эффективные подходы к синтезу ангулярных бензимидазопуринов и бензимидазоазапуринов на основе бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов, содержащих вицинальный азоаминовый фрагмент;
- Разработан подход прямой CН-функционализации бензимидазоазапуринов по методологии нуклеофильного замещения водорода (S<sub>N</sub>H);
- Впервые исследованы фотофизические свойства производных бензимидазопуринов и, показано, что синтезированные структуры обладают интенсивной люминесценцией;
- Исследованы противовирусные, антикоагулянтные свойства и способность к ингибированию кazeинкиназы типа 2 производных бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов.

### **Практическая значимость работы**

Разработаны препаративные методы синтеза 3-галогенбензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов и 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов и исследованы реакции *N*-алкилирования синтезированных структур. Полученные результаты представляют интерес с точки зрения создания неприродных нуклеозидов на основе бензимидазопиримидинов, в аспекте структурного родства с существующими лекарственными препаратами нуклеозидного ряда. Более того, синтезированные бензимидазопиримидины являются, перспективной основой для создания новых структур с потенциальной практической применимостью.

Разработаны методы конструирования линейных и ангулярных бензимидазопуринов в качестве химерных структур, сочетающих актуальные гетероциклические структурные элементы.

Синтезированные новые полициклические системы проявляют люминесцентные свойства и биологическую активность, что открывает новые возможности для их практического использования в области медицины и химии материалов.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В ходе выполнения настоящей работы проводился анализ литературных данных по теме исследования и целенаправленный органический синтез с использованием современных синтетических методологий. Все вновь полученные соединения охарактеризованы необходимым набором физико-химических (температуры плавления, элементный анализ) и спектральных данных (спектры ЯМР, включая двумерные корреляционные спектры). Для ряда соединений строение доказано методом рентгеноструктурного анализа.

### **Положения, выносимые на защиту:**

- Разработка методов синтеза 3-галоген- и 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов и исследование реакции алкилирования;
- Разработка методов синтеза линейных бензимидазопуринов на основе 3-нитробензимидазопиримидинов;
- Разработка методов синтеза ангулярных бензимидазопуринов и бензимидазоазапуринов на основе бензимидазопиримидинов, содержащих вицинальный азоаминовый фрагмент;
- Исследование фотофизических свойств бензимидазоазапуринов;
- Изучение биологической активности синтезированных гетероциклов.

**Личный вклад соискателя.** Вклад автора состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных, постановке целей и задач исследования, планировании и проведении синтетических работ. Соискатель принимал участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций.

**Степень достоверности результатов** обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования, применением сертифицированного оборудования в центрах коллективного пользования УрФУ и Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, а также хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов.

**Апробация результатов.** Основные результаты были представлены на конференциях: Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения» (Красновидово, 2019 г.), XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019 г.), III Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2019 г.), IV Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2020 г.), Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020 г.), первая Всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии «MedChemSchool 2021» (Новосибирск, Академгородок, 2021 г.).

**Публикации.** Основное содержание диссертационного исследования опубликовано в 11 научных работах, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным Советом УрФУ и входящих в международные базы Scopus и Web of Science; тезисы 6 докладов международных и всероссийских конференций.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 152 странице, состоит из введения, трех глав: литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (глава 2), экспериментальная часть (глава 3), заключение, список сокращений и условных обозначений. Диссертация содержит 86 схем, 29 таблиц, 19 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 140 наименований.

**Благодарность.** Автор выражает глубокую и искреннюю благодарность коллективу кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ, в частности, академику РАН О.Н. Чупахину, чл.-корр. РАН В.Л. Русинову и научному руководителю д.х.н, проф. Е.Н. Уломскому за научное руководство и неоценимую помощь в проведении исследований и подготовке работы, к.х.н. С.К. Котовской и к.х.н. К.В. Саватееву за постоянное внимание и помощь в работе, сотрудникам лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов в составе ЦКП УрФУ (зав. лаб. к.х.н. О.С. Ельцов) за проведение экспериментов ЯМР, д.х.н, проф Н.П. Бельской и аспиранту А.К. Елтышеву кафедры технологии органического синтеза ХТИ УрФУ, за проведение фотофизических исследований, сотрудникам ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» под руководством с.н.с. лаборатории экспериментальной вирусологии, д.б.н. В.В. Зарубаева и сотрудникам ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» под руководством академика РАН, д.м.н., проф. А.А. Спасова за проведение биологических испытаний, а также группе рентгеноструктурного анализа ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН Центра коллективного пользования УрО РАН "Спектроскопия и анализ органических соединений" (руководитель группы к.х.н. П.А. Слепухин) за проведение рентгеноструктурного анализа.

\*\*\*\*

Результаты получены в рамках выполнения Государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, № FEUZ-2020-0058, Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-33-90161 «Аспиранты») и Российского научного фонда (проект № 21-13-00304).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

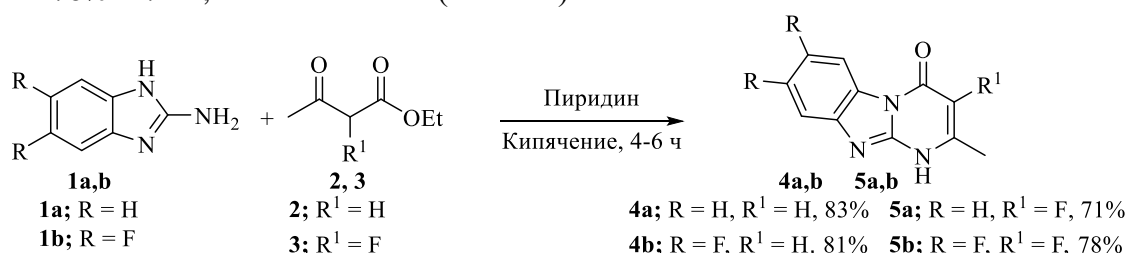
Результаты данной диссертационной работы изложены в трех основных разделах. **Во введении** обоснована актуальность и практическая значимость работы, сформулированы цели и задачи исследования. В **обзоре литературы** (глава 1) обсуждаются методы синтеза и биологическое применение производных бензимидазопиримидинов и их полициклических аналогов. **Обсуждение результатов** собственных исследований приведены в главе 2. В **экспериментальной части** (глава 3) представлены объекты исследования, оборудование, реактивы и материалы, методы и методики проведения синтеза.

### Глава 2. Обсуждение результатов

#### 2.1 Разработка методов синтеза 3-галоген- и 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов

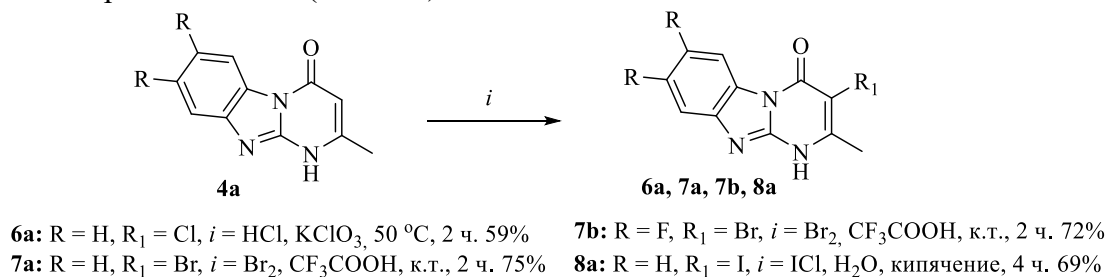
При анализе литературных данных было показано, что ранее не были представлены примеры синтеза 3-галоген- и 3-нитропроизводных бензимидазопиримидинов. В то же время такие структуры представляют самостоятельный интерес в качестве структурных аналогов противовирусного препарата «Марибавир», сконструированных на основе бензимидазола.

На основании этого нами была предложена синтетическая схема получения 2-метил-3-галогенбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-(1*H*)-онов, с целью дальнейшей функционализации и исследования их свойств. Известно, что при нагревании 2-аминобензимидазола **1a** с ацетоуксусным эфиром в полифосфорной кислоте или этаноле образуется 2-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(1*H*)-он **4a**. Нами установлено, что соединение **4a** и его дифторзамещенный аналог **4b** легко образуются при проведении реакции в кипящем пиридине с выходами выше 80%. Использование фторацетоацетата (**3**) в реакции с 2-аминобензимидазолами **1a,b** в этих же условиях позволило получить 2-метил-3-фторбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-(1*H*)-оны **5a,b** с выходами 78% и 71%, соответственно (Схема 1).



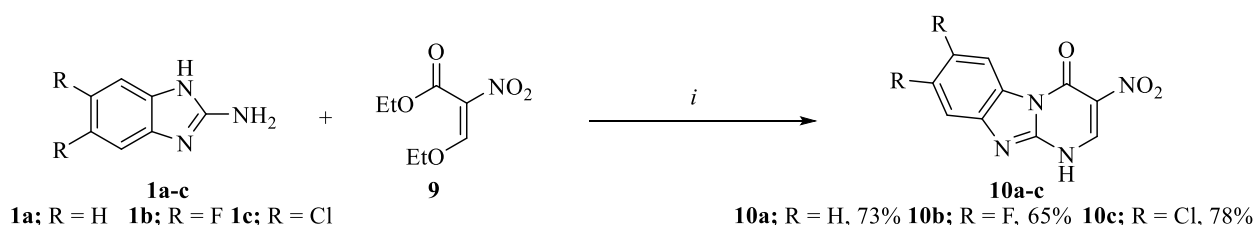
#### Схема 1. Получение 3-фторбензимидазопиримидинов **4a,b** и **5a,b**

Для синтеза других 3-галогенопроизводных 2-метилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-онов, содержащих в пиримидиновом цикле атомы хлора, брома и иода, разработаны индивидуальные способы получения. Так, хлорпроизводное **6a** было получено с выходом 59% действием хлората калия в соляной кислоте на бензимидазопиримидинон **4a**. Синтез 3-бром-2-метилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-онов **7a,b** осуществлён действием брома в трифторуксусной кислоте на бензимидазопиримидин-4(1*H*)-оны **4a,b**. Наконец, синтез иодпроизводного **8a** был осуществлён с выходом 69% действием водного раствора иодохлора на бензимидазопиримидинон **4a** (Схема 2).



#### Схема 2. Получение 3-галогенбензимидазопиримидинов **6a, 7a, 7b, 8a**

Синтез 3-нитропроизводных бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-онов **10a-c** осуществлен взаимодействием 2-аминобензимидазолов **1a-c** с этил-2-нитро-3-этоксиакрилатом (**9**) (Схема 3).



**10a**: *i* Сплавление, 70 °С, 1ч, затем 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 70 °С, 1 ч. затем HCl<sub>конц.</sub>

**10b, 10c**: *i* АсОН, Кипячение, 4 ч

### Схема 3. Получение 3-нитробензимидазопириимидинов **10a-c**

Условия циклоконденсации оптимизированы в зависимости от заместителя R. Для 2-аминобензимидазола (**1a**) (R = H) наилучшим синтетическим приемом оказалось сплавление компонентов **1a** и **9** с последующей обработкой 2М раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при 70 °С. Выход продукта **10a** при этом составил 73%. Для аминобензимидазолов **10b, 10c** (R = F, Cl) этот способ оказался нерациональным: даже в присутствии карбонатов происходит нуклеофильное замещение галогена в аминобензимидазолах **1b,c**. Нами разработан способ синтеза, исключая нуклеофильное замещение галогена, заключающийся в кипячении реагентов в уксусной кислоте. При этом время реакции составило 4 ч, а выходы соединений **10b, 10c** – 65% и 78% соответственно.

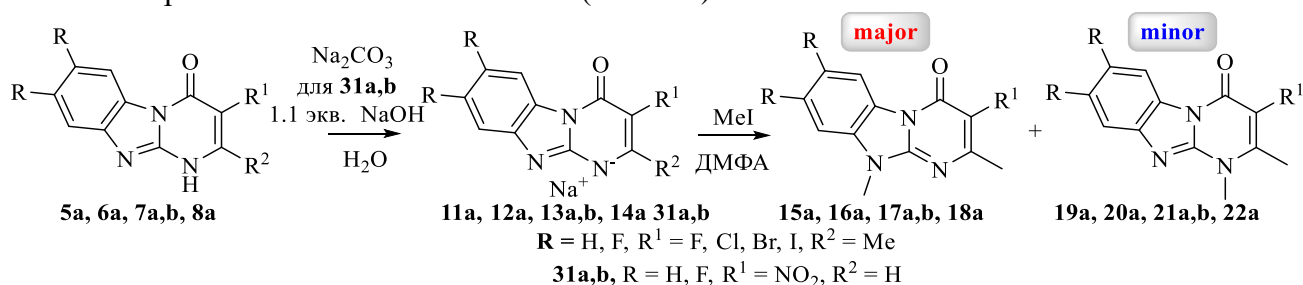
Таким образом нами были разработаны методы синтеза 3-галоген- и 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пириимидин-4-онов, в качестве структурных аналогов «Марибавира». Установлены оптимальные условия циклизации в зависимости от заместителей в бензимидазольном фрагменте.

### 2.2 Исследование реакции алкилирования 3-галоген- и 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пириимидин-4-онов

Синтезированные ранее 3-замещенные бензимидазо[1,2-*a*]пириимидин-4-оны проявляют свойства NH-кислот, образуя стабильные соли при действии оснований, что в свою очередь, дает возможность осуществить реакцию алкилирования. Такой подход представляет интерес в качестве модельной реакции с точки зрения возможности получения производных противовирусного препарата «Марибавир».

Литературные данные однозначно указывают на то, что алкилирование бензимидазо[1,2-*a*]пириимидин-4-онов алкилгалогенидами протекает исключительно или преимущественно по имидазольному атому N-10.

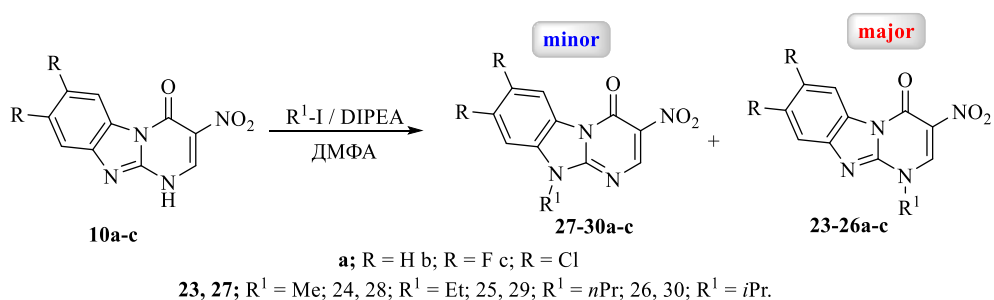
В отличие от описанных в литературе прецедентов, установлено, что алкилирование 3-галогенбензимидазо[1,2-*a*]пириимидин-4-онов **5a, 6a, 7a,b** и **8a** метилиодидом протекает с образованием двух региоизомеров **15a, 16a, 17a,b, 18a** и **19a, 20a, 21a,b, 22a**. При этом продукты N-10 алкилирования являются основными (Схема 4).



### Схема 4. Алкилирование галогенпроизводных **5a, 6a, 7a,b, 8a**

Природа галогена, расположенного в азиновом фрагменте, не оказывает влияние на соотношение продуктов N-алкилирования.

Установлено, что при алкилировании производных **10a-c** основными продуктами являются 1-алкил-3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пириимидин-4-оны **23-26a-c** (Схема 5).



### Схема 5. Алкилирование 3-нитробензимидазопиримидинов **10a-c**

Это несоответствие объясняется, по всей вероятности, наличием в положении С-2 заместителя, создающего пространственные затруднения для протекания алкилирования по положению N-1. При уменьшении пространственных затруднений продукт алкилирования по положению N-1 оказывается преобладающим.

Соотношение региоизомеров незначительно зависит от природы алкилгалогенида. Структура алкилирующего агента определяет увеличение времени реакции алкилирования при возрастании объема заместителя R<sup>1</sup> (Me < Et < n-Pr < i-Pr) (Таблица 1).

**Таблица 1.** Соотношение содержания исходных соединений и продуктов (D) в реакциях алкилирования соединений **10a-c** в зависимости от времени реакции\*<sup>1</sup>

Реакция	Время, мин							
	10	30	60	90	180	360	720	1440
<b>10a</b> +Me-I	1.00	-	-	-	-	-	-	-
<b>10a</b> +Et-I	50.00	5.56	1.96	1.22	1.00	-	-	-
<b>10a</b> +nPr-I	100.00	25.00	5.55	3.45	1.31	1.00	-	-
<b>10a</b> +iPr-I	100.00	-	-	-	-	4.00	2.00	1.00
<b>10b</b> +Me-I	1.00	-	-	-	-	-	-	-
<b>10b</b> +Et-I	15.00	6.66	2.27	1.30	1.00	-	-	-
<b>10b</b> +nPr-I	25.00	10.00	5.55	5.50	1.50	1.00	-	-
<b>10c</b> +Me-I	1.00	-	-	-	-	-	-	-
<b>10c</b> +Et-I	50.00	15.00	11.11	7.69	1.33	1.00	-	-
<b>10c</b> +nPr-I	100.00	20.00	15.00	11.70	5.55	5.30	2.75	1.00

\* Значения вычислены по формуле  $D = n_3 / (n_{N1} + n_{N10})$ , где  $n_3$ ,  $n_{N1}$  и  $n_{N10}$  – относительные интегральные интенсивности сигналов протона Н-2 исходного соединения **10**, 1-алкилпроизводного **23-26** и 10-алкил- производного **27-30** в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H реакционных смесей. Значение D = 1.00 соответствует времени полупревращения.

Время полупревращения в реакциях этилирования соединений **10a-c** составляет 180, 180 и 360 мин, соответственно. Взаимодействие пиримидобензимидазола **10a** с 2-иодпропаном достигает полупревращения в течение 1 сут (табл. 1). Для фтор- и хлорпроизводных **10b,c** время полупревращения в реакции с 2-иодпропаном составляет более 5 сут (данные в таблице не приведены). Структура 10-алкилбензимидазо[1,2-a]пиримидин-4-онов подтверждена данными рентгеноструктурного анализа кристаллов соединений **17b** и **28a** (Рисунок 1).



**Рисунок 1.** Молекулярные структуры соединений **17b** и **28a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Таким образом, в настоящем разделе работ исследовано алкилирование синтезированных 3-замещенных бензимидазопиримидинов в качестве структурных аналогов «Маривавира». Соотношение региоизомеров зависит от присутствия заместителя в пиримидиновом цикле и не

<sup>1</sup> За проведение ЯМР-эксперимента автор выражает благодарность сотрудникам лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов в составе ЦКП УрФУ (зав. лаб. к.х.н. О.С. Ельцов)



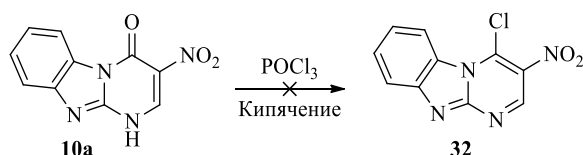
зависит от остальных структурных факторов. Для изучения биологических свойств, синтезированных гетероциклов, получены солевые формы 3-замещенных бензимидазопиримидинов с целью повышения их водорастворимости и улучшения их биодоступности.

## 2.3 Разработка методов синтеза бензимидазопуринов на основе 3-нитробензимидазопиримидинов

### 2.3.1 Хлордезоксигенирование 3-нитробензимидазопиримидинов

Нитробензимидазопиримидины, помимо самостоятельной значимости, данные структуры могут быть перспективными предшественниками в синтезе нового класса поликонденсированных структур ряда бензимидазопуринов, которые являются гибридом важнейших скаффолдов с точки зрения полезной биологической активности.

В качестве первого этапа создания универсального подхода к получению бензимидазопуринов предпринято их хлордезоксигенирование на примере 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-она **10a**. В литературе описан пример использования хлорокси фосфора ( $\text{POCl}_3$ ) для хлордезоксигенирования для 3-незамещенных бензимидазопиримидинов. Нами использован этот подход в отношении 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов. Однако реализация этого подхода не приводила к желаемым продуктам **32** (Схема 6).



#### Схема 6. Попытка хлордезоксигенирования 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидина **10a**

Проведение хлордезоксигенирования в присутствии активаторов, в роли которых выступают пиридин или третичные ароматические амины (*N,N*-диметил-*N,N*-диэтиланилин) также не приводило к целевому 3-нитро-4-хлорбензимидазопиримидину **32**.

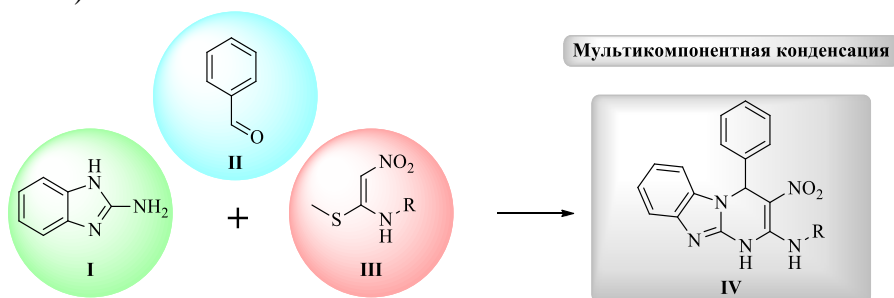
Можно предположить, что в процессе реакции образуется высокореакционное хлорпроизводное **32**, которое в процессе выделения подвергается гидролизу с образованием исходного 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-она.

Таким образом, получение аминопроизводных 3-нитробензимидазопиримидинов не удалось осуществить и пришлось искать иные пути получения целевых бензимидазопуринов.

### 2.3.2 Разработка методов синтеза бензимидазопуринов на основе 2-алкиламино-3-нитробензимидазопиримидинов

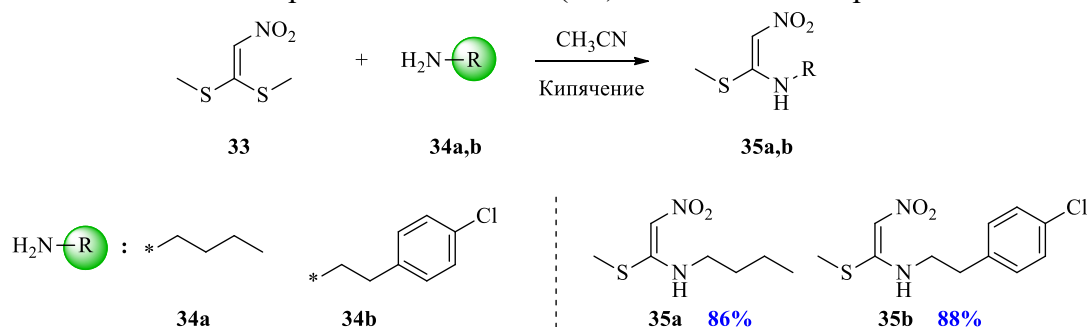
Для получения бензимидазопуринов использованы перспективные объекты для дальнейшей модификации - *N*-алкил-4-арил-3-нитро-4,10-дигидробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-амины **IV**. Предложенные структуры являются прямыми предшественниками линейных бензимидазопуринов. Поскольку восстановление нитрогруппы и последующее аннелирование имидазольного цикла приводит к целевым структурам.

Для реализации данной синтетической стратегии в качестве подхода для получения производных **IV** нами был выбран прием, основанный на мультикомпонентной реакции (МКР) 2-аминобензимидазолов **I**, ароматических альдегидов **II** и *N*-алкил-1-метилтио-2-нитроэтилен-1-аминов **III**. (Схема 7).



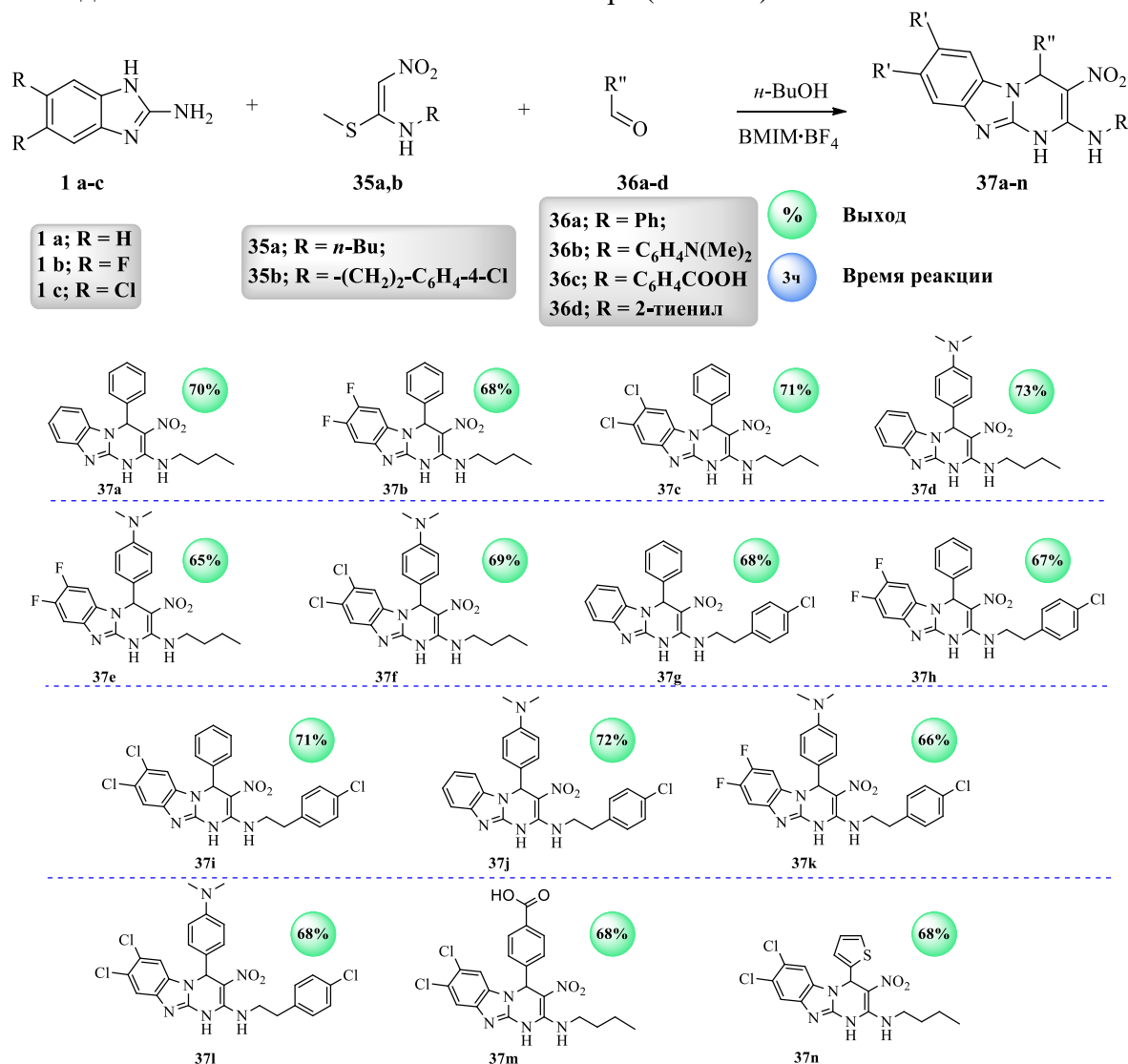
#### Схема 7. Стратегия синтеза *N*-алкил-4-арил-3-нитро-4,10-дигидробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-аминов

В использованном подходе реагенты **I** и **II** являются коммерчески доступными, в отличие от *N*-алкил-1-метилтио-2-нитроэтилен-1-аминов (**III**). Общий синтез приведен на схеме 8.



**Схема 8.** Получение ключевых реагентов **35a,b**

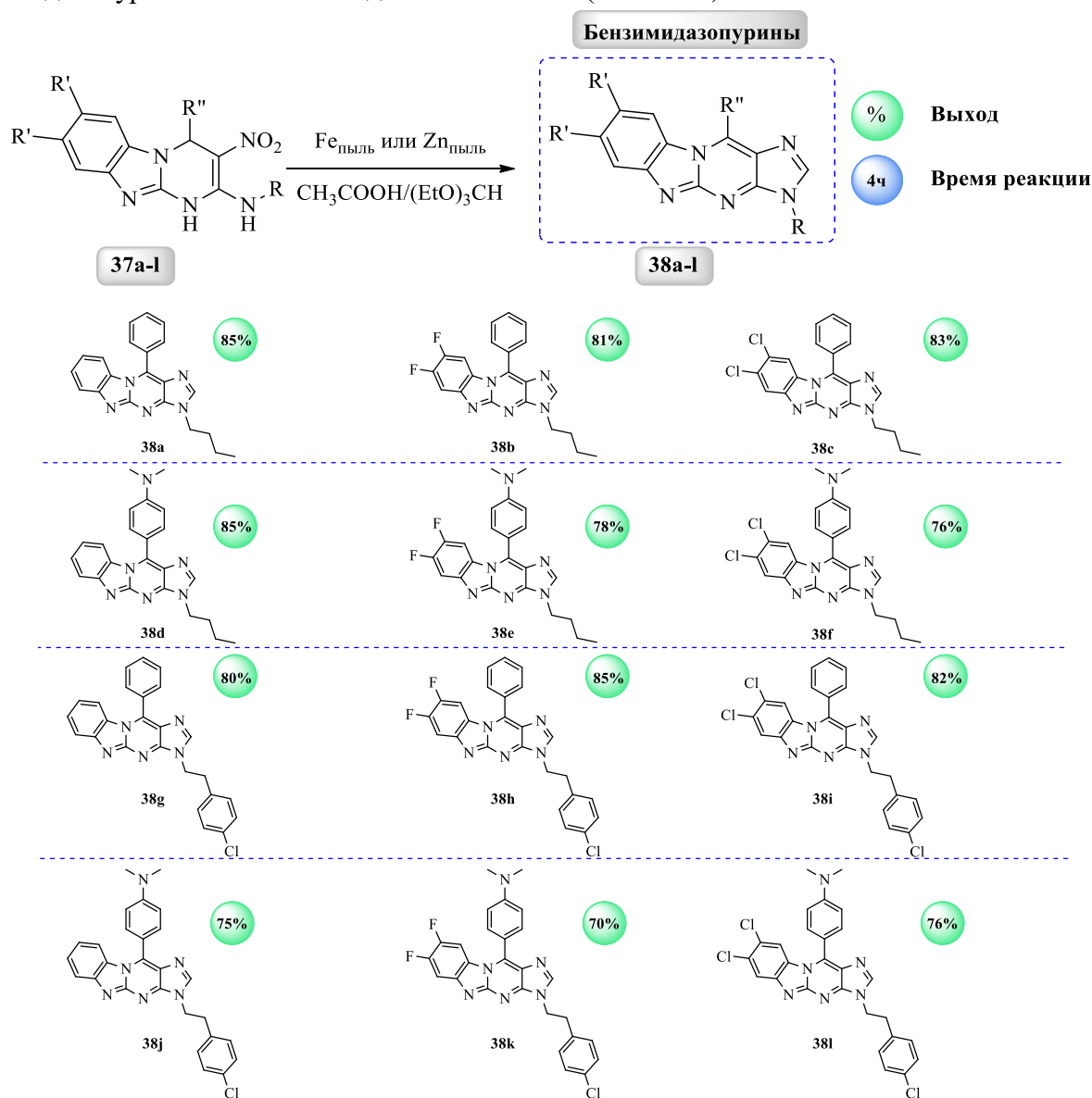
Следующим этапом в реализации стратегии получения бензимидазопуринов стал синтез 2-*N*-алкил-3-нитро-4-фенил-1,4-дигидробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-аминов (**IV**) - ключевых полупродуктов для дальнейших превращений. Поиск оптимальных условий протекания процесса получения **37a** был выполнен модельной реакцией 2-аминобензимидазола **1a**, *N*-бутил-1-метилтио-2-нитроэтиленнамина **35a** и бенzalдегида **36a**. Наилучшими универсальными условиями является проведение процесса бутиловом спирте при использовании ионной жидкости BMIM·BF<sub>4</sub> в качестве катализатора (Схема 9).



**Схема 9.** Производные 2-*N*-алкил-3-нитро-4-фенил-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-аминов (**37a-n**)

Следующим этапом исследования стала разработка методов синтеза полициклических конденсированных производных пурина на основе субстратов **37a-1**. Одним из традиционных методов синтеза пуринов является достройка имидазольного фрагмента по типу [4+1] (синтез Траубе) в молекуле *орто*-диамина. В связи с этим, соединения **37a-1** нами выбраны в качестве стартовых объектов в синтезе соответствующих *орто*-диаминов и, как следствие, целевых пуриновых производных.

Было обнаружено, что использование дитионита натрия в качестве восстановителя не приводит к целевым диаминам, а в результате были выделены исходные соединения **37a-1**. Каталитическое гидрирование<sup>2</sup> при использовании различных растворяющих сред (ДМФА, CH<sub>3</sub>COOH, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH + 2 экв. HCl) даже при повышенном давлении водорода (до 15 бар) и нагревании (до 100°C) также оказалось неэффективным, поскольку и в этом случае получали исходные вещества. В то же время, восстановление нитрогруппы в соединениях **37a-1** железной или цинковой пылью в присутствии триэтилортоформиата в уксусной кислоте сопровождается образованием вицинальных диаминов, ароматизацией пиримидинового цикла и аннелированием имидазольного фрагмента, что приводит к образованию целевых тетрациклических бензимидазопуринов **38a-1** с выходами более 75 % (Схема 10).



**Схема 10.** Производные бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пуринов (**38a-1**)

<sup>2</sup> За проведение гидрирования автор выражает благодарность сотрудникам ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН к.х.н. Е.Б. Горбунову и Д.А. Газизову

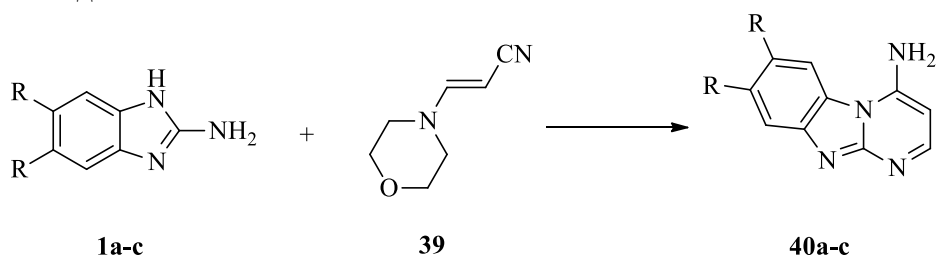
Разработанный подход имеет следующие характеристики: исключается выделение диаминов и реализуется *one-pot* процесс. Еще одним важным преимуществом метода является получение исключительно 9-алкилпуринов, тогда как традиционное алкилирование обычно связано с образованием региоизомеров, необходимостью их разделения и снижением выхода целевых продуктов. Все эти особенности позволяют рассматривать разработанную стратегию синтеза нового класса полициклических производных пуринового ряда с точки зрения атом-экономных синтетических подходов с минимальным количеством стадий (*PASE*).

## 2.4 Разработка методов синтеза ангулярных бензимидазопуринов

### 2.4.1 Синтез и нитрование 4-аминобензимидазопиримидинов

Следующим направлением создания гибридных систем, объединяющих важные скаффолды с точки зрения медицинской химии, является разработка методов синтеза ангулярных бензимидазопуринов. В качестве синтетического эквивалента принят 3-морфолиноакрилонитрил **42**.

Дальнейшее взаимодействие 3-морфолиноакрилонитрила **42** с различнозамещенными 2-аминобензимидазолами **1a-c** было выполнено в соответствии со схемой 11.



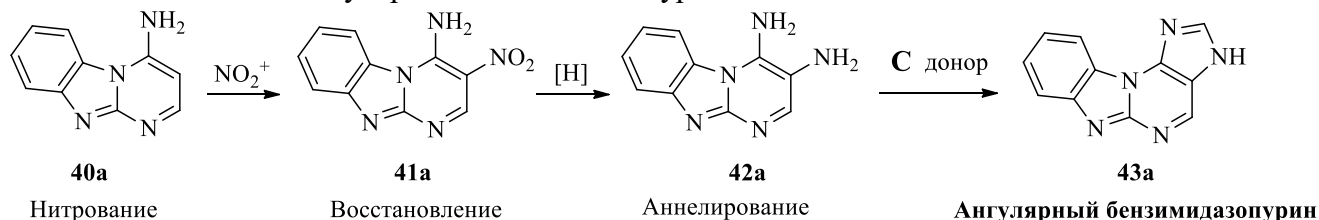
**a**; R = H, **b**; R = F, **c**; R = Cl

**a**; R = H, 87%, **b**; R = F, 61% **c**; R = Cl, 56 %.

#### Схема 11. Синтез 4-нитробензимидазопиримидинов **43a-c**

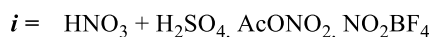
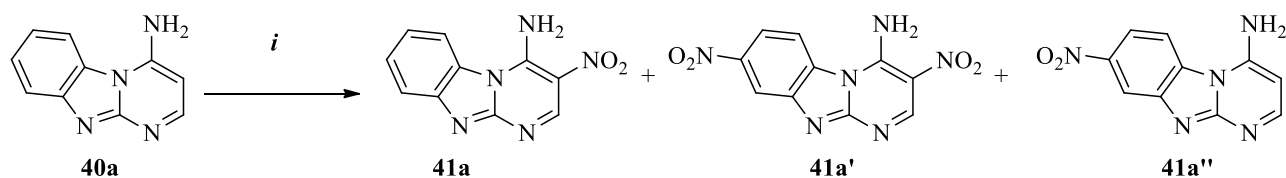
В качестве модельной структуры для поиска оптимальных условий проведения циклоконденсации были использованы 3-морфолиноакрилонитрил **39** и 2-аминобензимидазол **1a**. При оптимизации условий установлено, что взаимодействию 3-морфолиноакрилонитрила **39** и **1a** в эквимолярной смеси пиридин/уксусная кислота (1:1 моль) в течение 2ч приводит к получению целевого продукта **40a** с выходом 75%. Дальнейшее увеличение времени нагревания до 4ч позволяет увеличить выход до 87%. Использование данной реакционной среды для других 2-аминобензимидазолов **40b** и **40c** также привело к получению соответствующих бензимидазопиримидинов с хорошим выходом (61 % и 56 % соответственно).

Синтезированные 4-аминобензимидазопиримидины **40a-c** являются предшественниками вицинальных диаминопроизводных **42**, которые можно получить нитрованием и последующим восстановлением производных **41**. Вицинальные диаминопроизводные **42**, в свою очередь, дают возможность синтеза ангулярных бензимидазопуринов **443** в соответствии со схемой 12.



#### Схема 12. Стратегия синтеза ангулярных бензимидазопуринов

Для реализации разработанной стратегии были предприняты попытки нитрования 4-аминобензимидазопиримидина **40a** смесью азотной и серной кислот, причем азотная кислота использована в количестве 1.05 молярного избытка в отношении нитруемого соединения **40a**. Однако, данный подход оказался не применим для исследуемых объектов поскольку свободные положения бензольного фрагмента также подвергаются нитрованию в указанных условиях и в процессе образуется смесь различных бензимидазопиримидинов (Схема 13).



### Схема 13. Нитрование 4-аминобензимидазопиримидина **40a**

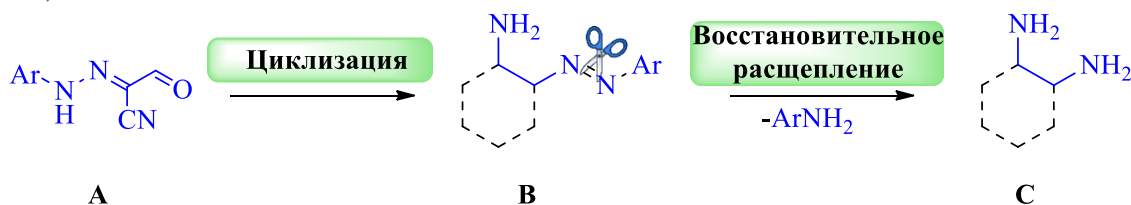
Использование других нитрующих агентов (ацетилнитрат, тетрафторборат нитрония) также приводило к образованию смеси продуктов нитрования и не позволяло получать желаемый продукт. Для реализации синтеза ангулярных бензимидазопуринов пришлось искать альтернативные подходы.

Таким образом, разработан и оптимизирован подход к синтезу перспективных бензимидазопиримидинов, содержащих первичную аминогруппу, с использованием реакции циклоконденсации доступных 2-аминобензимидазолов и 3-морфолиноакрилонитрила в эквимолярной смеси пиридина и уксусной кислоты в качестве реакционной среды.

Установлено, что нитрование соединений **40a** протекает не селективно с образованием смеси нитропроизводных бензимидазопиримидинов.

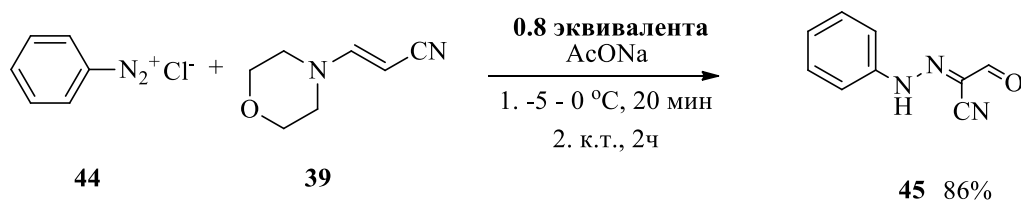
### 2.4.2 Получение 3,4-диаминобензимидазопиримидинов на основе вицинальных азоаминов

В литературном обзоре (глава 2) показано, что использование 1,4-бинуклеофильных синтетических эквивалентов является рациональным подходом для построения бензимидазопиримидиновой системы. Однако анализ литературных источников показал отсутствие синтетических структур, позволяющих получать вицинальные диаминопроизводные бензимидазопиримидины. В этом аспекте перспективным представляется использование 3-оксо-2-фенилгидразонопропионитрилов **A** содержащих азогруппу в качестве криптоаналога аминофрагмента, который впоследствии можно получить восстановительным расщеплением (Схема 14).



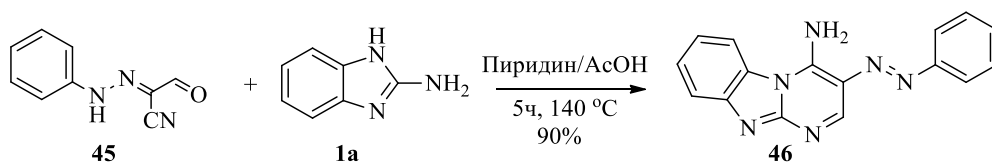
### Схема 14. Стратегия синтеза вицинальных диаминопроизводных

3-Оксо-2-фенилгидразонопропионитрил **45** синтезирован методом азосочетания 3-морфолиноакрилонитрила (**39**) с хлоридом фенилдиазония **44** (выход целевого продукта 86%) (Схема 15).



### Схема 15 Получение 3-оксо-2-фенилгидразонопропионитрила **45**

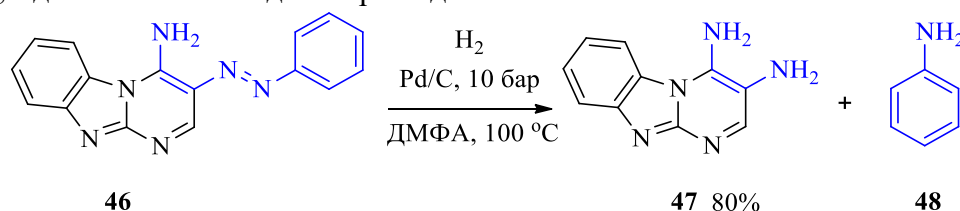
В соответствии со схемой 14 3-оксо-2-фенилгидразонопропионитрил **45** является ключевым компонентом для реализации синтетической стратегии получения вицинальных азоаминов **B** для последующего получения 3,4-диаминобензимидазопиримидинов **C** методом восстановительного расщепления. Поэтому на следующем этапе нами оптимизированы условия циклизации 3-оксо-2-фенилгидразонопропионитрила **45** с 2-аминобензимидазолом **1a**.



**Схема 16** Получение бензимидазопиримидина **46**

Наилучшие выходы вицинального азоамина **46** получены, при использовании в качестве растворителя эквимолярной смеси пиридин/уксусная кислота, а оптимальное время кипячения составляло 5 часов (Выход 90%).

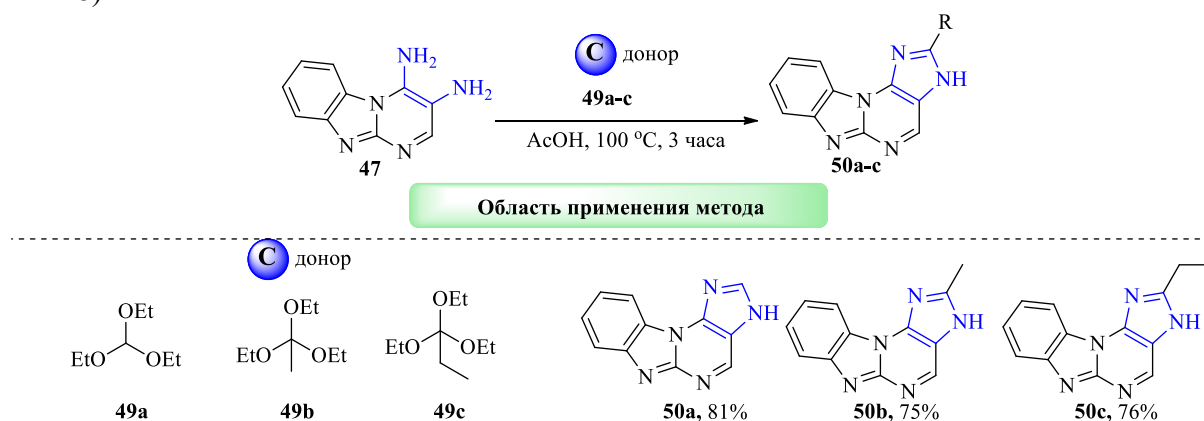
Следующим этапом в реализации стратегии, приведенной на схеме 14, стал гидрогенолиз азосвязи соединения **46**. Приведенная стратегия реализована в отношении бензимидазопиримидина **44**. Установлено, что при нагревании производного **44** в ДМФА при 100 °С на палладиевом катализаторе (Pd/C) в атмосфере водорода и давлении 10 бар (Схема 17) образуется 3,4-диаминобензимидазопиримидин **47**.



**Схема 17.** Получение 3,4-диаминобензимидазопиримидина **47**

Найденные условия позволяют получать продукт с хорошим выходом (80%). В то же время понижение температуры и давления приводит к неполной конверсии исходного бензимидазопиримидина **46**. Следует отметить, что анилин **48** выделяется как единственный побочный продукт, который легко удалить из реакционной смеси.

На заключительном этапе нами получены ангулярные бензимидазопурины на основе диамин **47** и различных ортоэфиров. Было установлено, что нагревание диамин **47** и ортоформиата **49a** (3 экв.) в среде уксусной кислоты протекает с образованием целевого бензимидазопурина с хорошим выходом (81%). Общий характер подхода продемонстрирован при использовании и других ортоэфиров (триэтилортоацетат **49b** и триэтилортопропионат **49c**) (Схема 18).

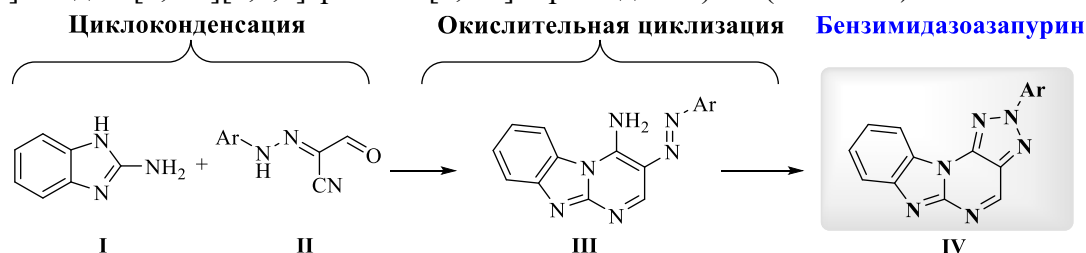


**Схема 18.** Получение ангулярных бензимидазопуринов **50a-c**

Таким образом, разработан метод синтеза вицинальных диаминов восстановительной деструкцией азогруппы. Неоспоримым преимуществом метода является возможность применения в отношении субстратов, чувствительных к нитрованию, которое традиционно применяется для введения нитрогруппы с последующим превращением в аминофрагмент. Кроме того, на основании полученного диамин и различных ортоэфиров была продемонстрирована возможность получения ангулярных бензимидазопуринов. Область применения разработанного подхода не ограничивается бензимидазопуринами и такая синтетическая стратегия может быть использована для создания библиотек аннелированных производных пуринов.

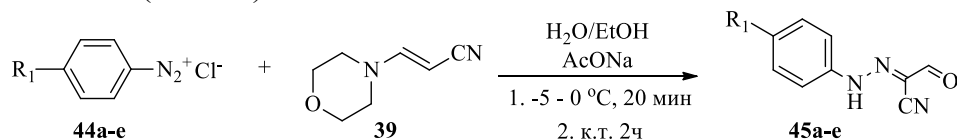
## 2.5 Разработка методов синтеза бензимидазоазапуринов

Для создания бензимидазоазапуриновой гетероциклической системы нами предложена синтетическая схема, которая включает циклоконденсацию доступных аминобензимидазолов **I** и 3-оксо-2-фенилгидразонопропионитрилов **II** с последующей внутримолекулярной окислительной циклизацией азоаминов **III** с получением целевых бензимидазоазапуринов (бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидинов) **IV** (Схема 19).



**Схема 19.** Стратегия синтеза бензимидазоазапуринов

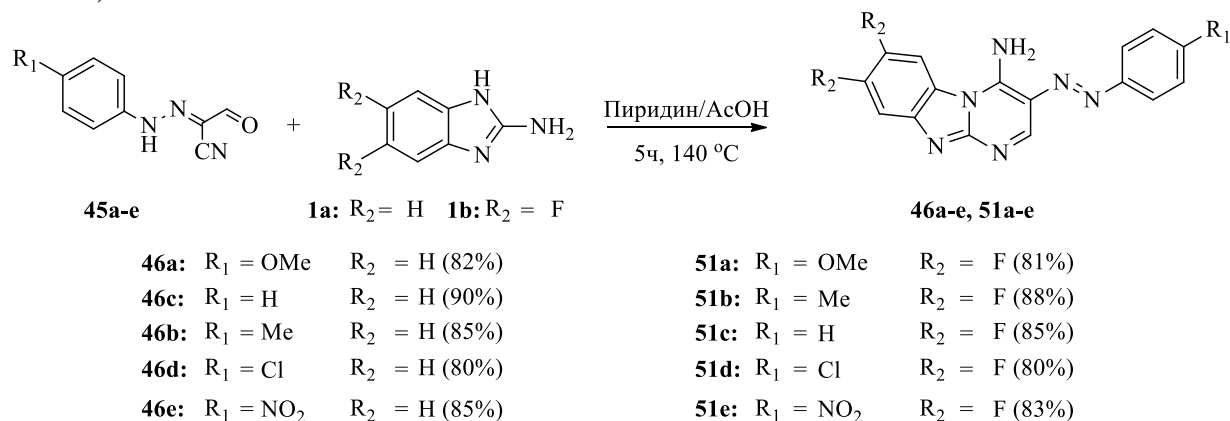
В качестве стартовых объектов для создания бензимидазоазапуринов выбраны 3-оксо-2-арилгидразоно-пропионитрилы **45a-e**, которые синтезированы по ранее разработанной методике с хорошими выходами (80-86%) Схема 20.



**45a:** R<sub>1</sub> = OMe (86%) **45b:** R<sub>1</sub> = Me (78%) **45c:** R<sub>1</sub> = H (83%) **45d:** R<sub>1</sub> = Cl (83%) **45e:** R<sub>1</sub> = NO<sub>2</sub> (80%)

**Схема 20.** Получение производных 3-оксо-2-арилгидразонопропионитрилов **45a-e**

На следующем этапе синтезирован ряд вицинальных азоаминов в качестве ключевых компонентов для создания бензимидазоазапуринов. Целевую конденсацию 2-аминобензимидазолов **1a,b** и гидразонов **45a-e** проводили по ранее оптимизированной методике (Схема 21).



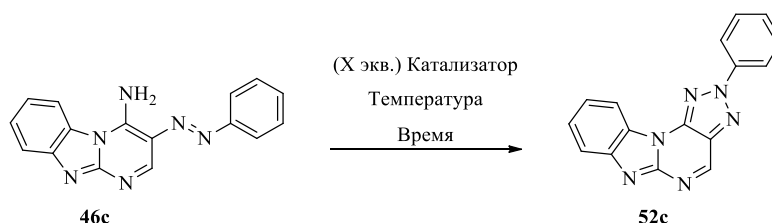
**Схема 21.** Получение бензимидазопиримидинов **46a-e** и **51a-e**

При оптимальных условиях реакции получен ряд соединений **46a-e** и **51a-e** с выходами 80-90%. Все бензимидазопиримидины **46a-e** и **51a-e** получены с сопоставимыми выходами, что свидетельствует о незначительном влиянии заместителей в 2-аминобензимидазолах **1a,b** и гидразонов **45a-e**.

Используя ряд синтезированных азоаминов **46a-e** и **51a-e**, нами разработан метод аннелирования триазольного цикла с целью построения бензимидазоазапуриновой системы. Синтез бензимидазо-8-азапуринов осуществлен методом внутримолекулярной окислительной циклизации в соответствии со стратегией, приведенной на схеме 19. Бензимидазопиримидин **46c** использован в качестве модельного соединения для установления оптимальных условий реакции аннелирования 1,2,3-триазольного кольца. Результаты представлены в таблице 2.



**Таблица 2.** - Оптимизация условий реакции окислительной циклизации<sup>a</sup>

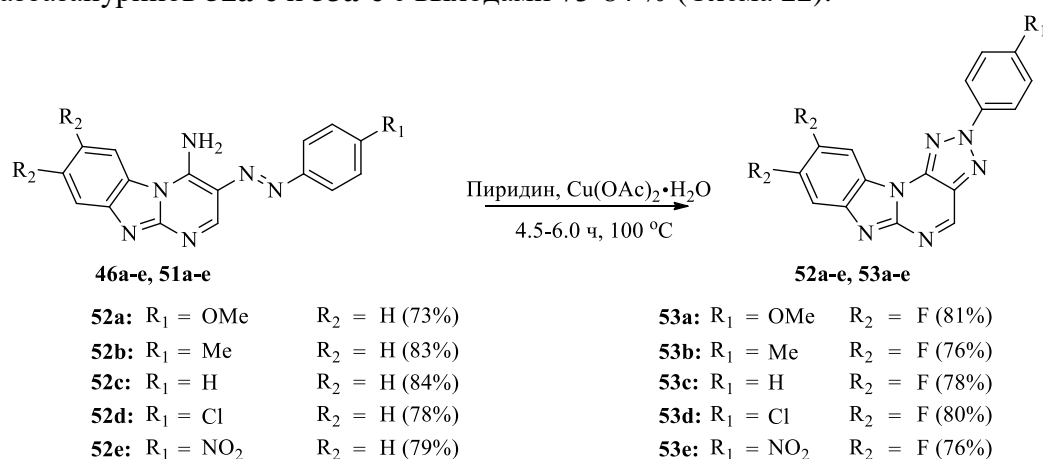


№	Растворитель	Катализатор	X, экв.	T, °C	Время, ч	Выход, % <sup>b</sup>
1	AcOH	PIDA	1.0	118	24.0	Следы <sup>c</sup>
2	AcOH	PIDA	2.0	118	24.0	Следы <sup>c</sup>
3	AcOH	DDQ	1.0	118	24.0	Следы <sup>c</sup>
4	AcOH	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	1.0	82	4.5	-
5	CH <sub>3</sub> CN	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	1.0	82	4.5	30
6	DMF	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	1.0	100	4.5	50
7	ТГФ	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	1.0	66	4.5	20
8	DMCO	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	1.0	100	4.5	Следы <sup>c</sup>
9	Пиридин	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	1.0	100	4.5	55
10	Пиридин	CuCl	1.0	100	4.5	Следы <sup>c</sup>
11	Пиридин	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	1.0	100	4.5	35
12	ТГФ/Пиридин	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	1.0	70	4.5	40
13	Пиридин	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	1.5	100	4.5	67
14	Пиридин	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	2.0	100	4.5	75
<b>15</b>	<b>Пиридин</b>	<b>Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O</b>	<b>2.5</b>	<b>100</b>	<b>4.5</b>	<b>84</b>
16	Пиридин	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	2.5	100	6.0	85
17 <sup>d</sup>	Пиридин	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	2.5	100	4.5	84

<sup>a</sup>Условия реакции: **46c** (0,10 ммоль) и X количество катализатора; <sup>b</sup>выход реакции; <sup>c</sup>в соответствии с ТСХ; <sup>d</sup>эксперименты с барботажем воздуха

Установлено, что использование Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O обеспечивает более высокие выходы по сравнению с CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (Таблица 2, № 9, 11). С другой стороны, использование PIDA, DDQ и CuCl в качестве катализатора приводило к образованию следовых количеств желаемого продукта **52c** (Таблица 2, № 1,2,3,10). Установлено, что пиридин был оптимальным растворителем для окислительной циклизации (Таблица 2, № 9). В то же время молярное соотношение катализатор-субстрат должно составлять 2.5 к 1 в мольном соотношении для увеличения выхода **52c**. Таким образом, на основании проведенной оптимизации установлены следующие оптимальные параметры: катализатор Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (2.5 экв.), пиридин в качестве растворителя, температура процесса 100 °C. Следует отметить, что выходы конечного продукта **52c** сопоставимы в экспериментах с барботированием кислородом воздуха и простыми атмосферными условиями (Таблица 2, № 17).

Используя оптимальные условия проведения процесса, синтезирован ряд производных бензимидазоазапуринов **52a-e** и **53a-e** с выходами 73-84 % (Схема 22).



**Схема 22.** Получение бензимидазоазапуринов **53a-e** и **54a-e**

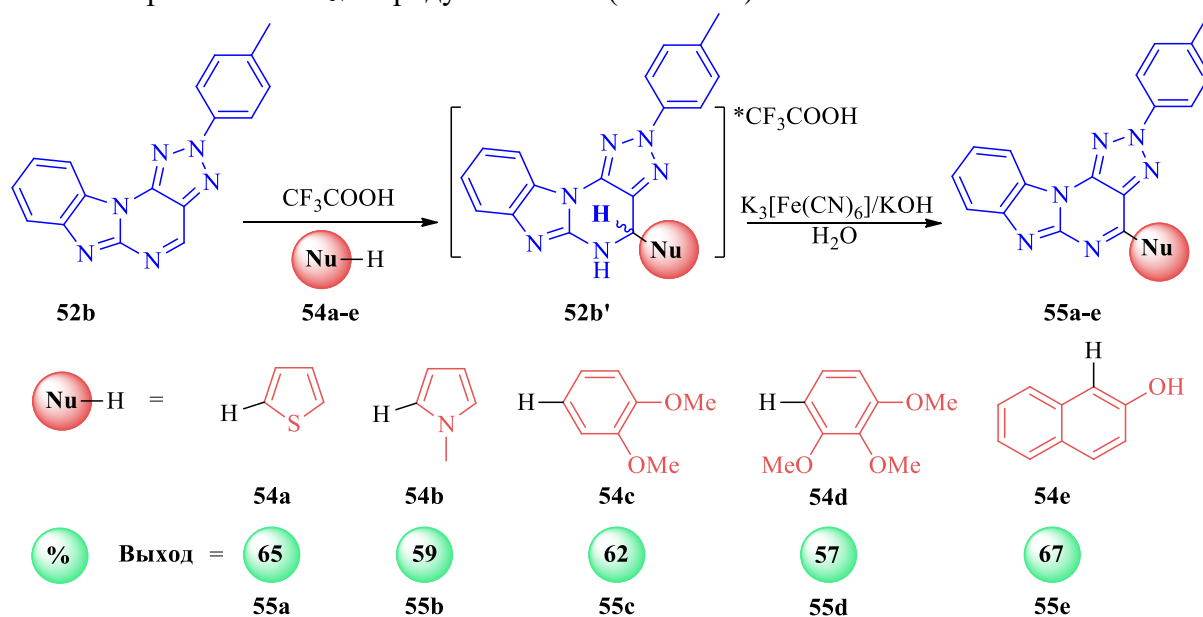


Все бензимидазоазапурины **52a-e** и **53a-e** получены с сопоставимыми выходами, что свидетельствует о незначительном влиянии заместителей на ход процесса. Однако, для полной окислительной циклизации при получении дифторпроизводных **53a-e** требовалось нагревание в течение 6 ч.

Таким образом, предложена высокоэффективная стратегия синтеза нового класса поликонденсированных систем на основе 8-азапуринов. Детальное исследование процесса окислительной внутримолекулярной циклизации позволило установить оптимальные условия и синтезировать ряд бензимидазоазапуринов с отличными выходами. Разработанный синтетический подход имеет привлекательные особенности, такие как простота осуществления процесса, использование легкодоступных исходных материалов и структурное разнообразие получаемых продуктов. Разработанный подход является эффективным синтетическим инструментом для создания библиотек новых полициклических производных 8-азапуринов.

## 2.6 Функционализация бензимидазоазапуринов по методологии нуклеофильного ароматического замещения водорода

Для демонстрации особенностей химических свойств, синтезированных производных бензимидазоазапуринов разработана общая схема синтеза, характерная для конденсированных пиримидинов, способных вступать в реакцию с нуклеофильными реагентами. Так, показано, что при перемешивании бензимидазоазапурина **52b** с различными С-нуклеофилами **54a-e** в  $\text{CF}_3\text{COOH}$  происходит образование устойчивых  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов в солевой форме **52b'**. Окисление полученных  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов действием  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (4 экв.) в среде водного раствора  $\text{KOH}$  (4 экв.) протекает с образованием  $\text{S}_{\text{N}}\text{H}$  продуктов **55a-e** (Схема 23).



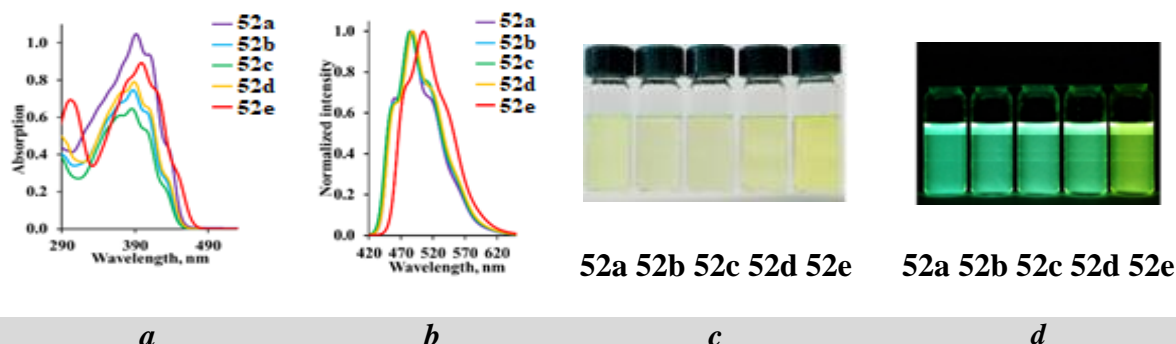
**Схема 23.**  $\text{S}_{\text{N}}\text{H}$ -функционализация бензимидазоазапурина **52b** различными С-нуклеофилами

Следует отметить, что нуклеофильное замещение проведено без выделения промежуточных  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов (*one-pot*). Такой подход позволяет получать продукты функционализации с более высоким выходом, что является неоспоримым преимуществом разработанного процесса.

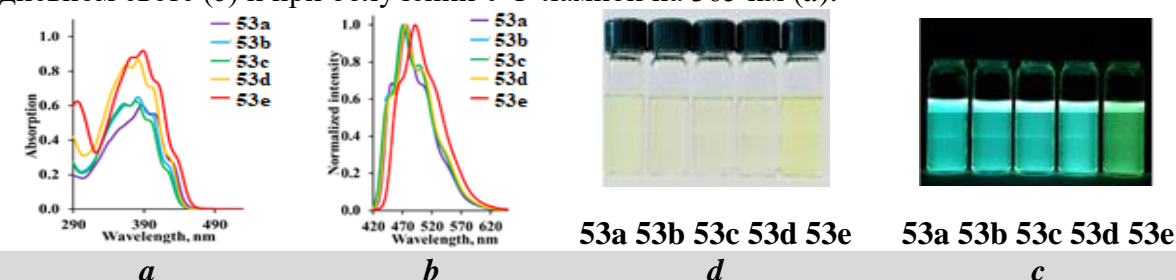
Разработанный подход позволяет получать продукты функционализации **55a-e** с хорошими выходами (57-67%). Простота в осуществлении и возможность широкого варьирования нуклеофильных агентов является преимуществом подхода. Кроме того, использование  $\text{S}_{\text{N}}\text{H}$ -функционализации, как прогрессивной методологии, позволяет получать библиотеки бензимидазоазапуринов с актуальными заместителями с точки зрения биологической активности и флуоресцентных свойств.

## 2.7 Исследование фотофизических свойств бензимидазоазапуринов<sup>3</sup>

Проведены детальные исследования фотофизических свойств, синтезированных бензимидазоазапуринов **52a-e** и **53a-e**. Спектры поглощения и излучения соединений **52a-e** и **53a-e** регистрировали в  $\text{CHCl}_3$ , и их фотофизические параметры представлены в таблице 3.



**Рисунок 2.** Спектры поглощения (a) и флуоресценции (b) **52a-e** в  $\text{CHCl}_3$ . Для измерений поглощения и для спектров флуоресценции  $c = 5 \times 10^{-5}$  М. Фотографии растворов **52a-e** в  $\text{CHCl}_3$  при дневном свете (c) и при облучении УФ-лампой на 365 нм (d).



**Рисунок 3.** Спектры поглощения (a) и флуоресценции (b) **53a-e** в  $\text{CHCl}_3$ . Для измерений поглощения и для спектров флуоресценции  $c = 5 \times 10^{-5}$  М. Фотографии растворов **53a-e** в  $\text{CHCl}_3$  при дневном свете (c) и при облучении УФ-лампой на 365 нм (d).

**Таблица 3.** - Фотофизические свойства **52a-e** и **53a-e** в хлороформе при комнатной температуре ( $c = 5 \times 10^{-5}$  М для поглощения и для спектров флуоресценции)

№	соед.	$\lambda_{\text{abs},1}, \lambda_{\text{abs},2}, \lambda_{\text{abs},3}, \text{нм}$	$\epsilon, \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{em}}, \text{нм}$	Сдвиг Стокса, $\text{нм}/\text{cm}^{-1}$	$\Phi^c$
1	<b>52a</b>	391 <sup>a</sup> , 408	20700, 18600	460, 486 <sup>b</sup> , 515	95/4999	0.51
2	<b>52b</b>	372, 387 <sup>a</sup> , 403	13700, 15000, 12600	458, 484 <sup>b</sup> , 511	97/5179	0.58
3	<b>52c</b>	370, 386 <sup>a</sup> , 403	12000, 12700, 10600	457, 484 <sup>b</sup> , 512	98/5246	0.60
4	<b>52d</b>	375, 388 <sup>a</sup> , 406	14800, 15900, 10800	461, 488 <sup>b</sup> , 516	100/5281	0.56
5	<b>52e</b>	383, 399 <sup>a</sup> , 416	16200, 17900, 15200	479, 505 <sup>b</sup> , 537	106/5261	0.45
6	<b>53a</b>	387 <sup>a</sup> , 404	11800, 10800	451, 476 <sup>b</sup> , 504	89/4831	0.32
7	<b>53b</b>	367, 381 <sup>a</sup> , 398	11900, 12900, 11000	448, 472 <sup>b</sup> , 499	91/5060	0.37
8	<b>53c</b>	362, 379 <sup>a</sup> , 396	11900, 12200, 10100	446, 471 <sup>b</sup> , 448	92/5154	0.33
9	<b>53d</b>	364, 382 <sup>a</sup> , 400	16500, 17100, 14100	450, 474 <sup>b</sup> , 502	92/5081	0.38
10	<b>53e</b>	375, 390 <sup>a</sup> , 409	17500, 18200, 14600	466, 491 <sup>b</sup> , 520	101/5274	0.24

*a* – Самый интенсивный пик максимумов поглощения. *b* - Самый высокий пик максимумов эмиссии. *c* - Абсолютный квантовый выход, измеренный методом интегральной сферы.

Изучены спектры поглощения и флуоресценции производных **52e** и **53e** в различных растворителях. Результаты исследований приведены в таблице 4 и проиллюстрированы на рисунке 4. В целом, значения максимумов поглощения **52e** и **53e** не зависели от природы растворителя. Исключением был ацетонитрил, в котором наблюдалось синее смещение максимумов на 19 и 28 нм соответственно по сравнению с неполярным толуолом. Незначительное изменение максимумов поглощения и испускания в зависимости от полярности

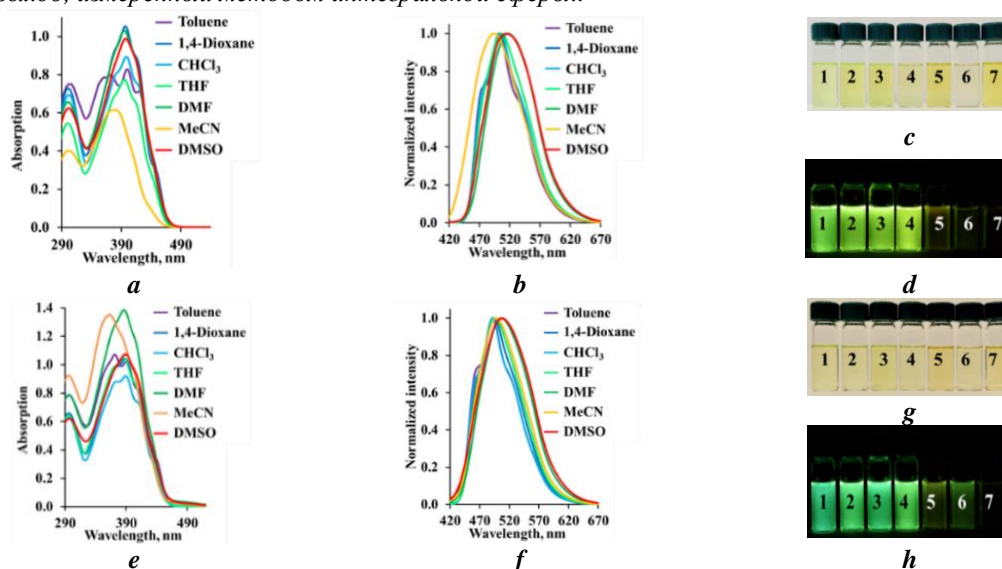
<sup>3</sup> За проведение фотофизических исследований автор выражает благодарность д.х.н, проф Н.П. Бельской и аспиранту А.К. Елтышеву кафедры технологии органического синтеза ХТИ УрФУ.

растворителя указывает на небольшую разницу в дипольном моменте в основном и возбужденном состояниях. В менее полярных растворителях, таких как толуол, 1,4-диоксан, хлороформ и ТГФ, спектры поглощения и испускания производных **52e** и **53e** демонстрируют колебательные переходы, которые становились бесструктурными с увеличением полярности растворителя (Таблица 4).

**Таблица 4.** - Фотофизические свойства **52e** и **53e** в различных растворителях при комнатной температуре

№	соед.	р-ритель	$\lambda_{\text{abs}}$ , нм	$\epsilon$ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{em}}$ , нм	Сдвиг Стокса, нм/ $\text{cm}^{-1}$	$\Phi^c$
1	<b>52e</b>	Толуол	372, 400 <sup>a</sup> , 420	15900, 20800, 4200	475, 503 <sup>b</sup> , 535	103/5119	0.54
2		1,4-Диоксан	382, 397 <sup>a</sup> , 414	18900, 21000, 7920	478, 503 <sup>b</sup> , 533	106/5308	0.46
3		$\text{CHCl}_3$	383, 399 <sup>a</sup> , 416	16200, 17900, 5200	479, 505 <sup>b</sup> , 537	106/5261	0.45
4		ТГФ	381, 395 <sup>a</sup> , 412	14000, 15500, 4300	506	111/5554	0.63
5		ДМФА	395	20000	519	124/6049	0.02
6		Ацетонитрил	378	12300	494	116/6212	0.01
7		ДМСО	397	19700	515	118/5771	<0.0001
8	<b>53e</b>	Толуол	371, 391 <sup>a</sup> , 409	21400, 20500, 6600	469, 492 <sup>b</sup> , 520	101/5250	0.35
9		1,4-Диоксан	375, 388 <sup>a</sup> , 406	19700, 20800, 7100	469, 495 <sup>b</sup> , 523	107/5571	0.47
10		$\text{CHCl}_3$	375, 390 <sup>a</sup> , 409	17500, 18200, 4600	466, 491 <sup>b</sup> , 520	101/5274	0.24
11		ТГФ	373, 386 <sup>a</sup>	19900, 21000	497	111/5786	0.41
12		ДМФА	386	27600	507	121/6183	0.03
13		Ацетонитрил	363	27000	498	135/7468	0.03
14		ДМСО	389	21500	507	120/5983	<0.0001

*a* – Самый высокий пик максимумов поглощения. *б* - Самый высокий пик максимумов эмиссии. *с* - Абсолютный квантовый выход, измеренный методом интегральной сферы..

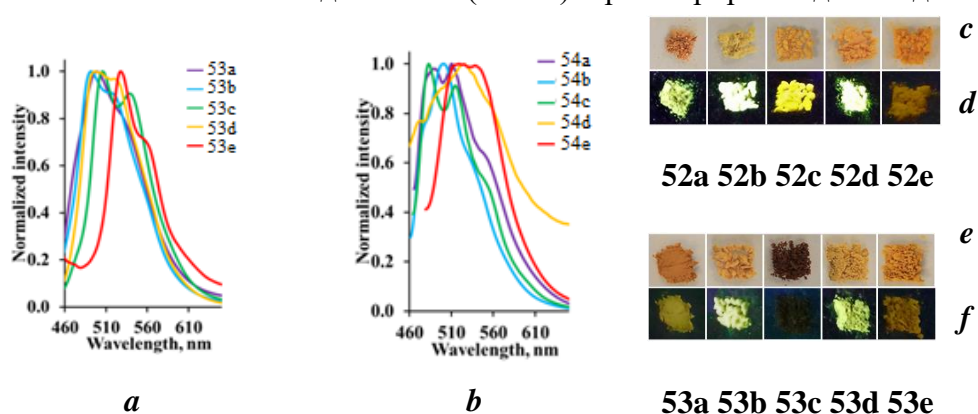


**Рисунок 4.** Спектры поглощения (*a,e*) и испускания (*b,f*) соединений **52e** (*a,b*) и **53e** (*e,f*) в различных растворителях при комнатной температуре ( $c = 5 \times 10^{-5}$  M). Фотографии растворов соединений **52e** (*c,d*) и **53e** (*g,h*) (1 – 1,4-Диоксан, 2 –  $\text{CHCl}_3$ , 3 – ДМФА, 4 – Ацетонитрил, 5 – ДМСО) при дневном свете (*c,g*) и (*d,h*) при облучении УФ-лампой на 365 нм

Максимумы поглощения показывают небольшое красное смещение (1-5 нм) при увеличении полярности растворителя. Однако максимумы испускания более чувствительны к

полярности растворителя (13-15 нм). Напротив, оба типа исследованных соединений демонстрируют синий сдвиг максимумов эмиссии в ацетонитриле. Стоксов сдвиг увеличился в полярных растворителях на 21 и 34 нм для **52e** и **53e** соответственно. Это наблюдение подтверждает эффект ВПЗ для соединений **52e** и **53e** и может быть вызван увеличением полярности молекулы при поглощении и возбуждении в полярных растворителях. Наивысшие значения квантовых выходов наблюдаются в ТГФ для **52e** и **53e**. Напротив, полярные растворители вызвали тушение излучения, и поэтому квантовый выход не удастся определить в ДМСО.

Также были проведены фотофизические исследования соединений **52a-e** и **53a-e** в твердом состоянии. На фотографиях порошков бензимидазоазапуринов **52a-e** и **53a-e** видно изменение люминесценции от светло-зеленого до желтого цвета. Результаты экспериментальных измерений показаны на рисунке 5 и в таблице 5. Для твердого состояния не удалось точно определить общие тенденции, как для поглощения и эмиссии в растворах. Синий сдвиг максимумов эмиссии наблюдается для соединений **52a-e** и **53a-e** в твердом состоянии по сравнению с их раствором в  $\text{CHCl}_3$ . Наибольший квантовый выход эмиссии (16.1%) зарегистрирован для соединения **52b**.



**Рисунок 5.** Нормированные спектры эмиссии **52a-e** (a) и **53a-e** (b) в твердом состоянии.

Фотографии твердых образцов при дневном свете (c, e) и УФ-облучении (d, f).

**Таблица 5.** - Фотофизические свойства **52a-e** и **53a-e** в твердой фазе

Номер	Соединение	$\lambda_{\text{abs}}$ , нм	$\lambda_{\text{em}}$ , нм	Сдвиг Стокса, нм/см <sup>-1</sup>	$\Phi^a$
1	<b>52a</b>	367	506	139/7485	0.05
2	<b>52b</b>	367	491	124/6881	0.16
3	<b>52c</b>	368	499	131/7134	0.02
4	<b>52d</b>	365	497	132/7277	0.11
5	<b>52e</b>	369	528	159/8161	<0.01
6	<b>53a</b>	370	472	102/5841	<0.01
7	<b>53b</b>	371	472	101/5786	0.05
8	<b>53c</b>	375	498	123/6586	<0.01
9	<b>53d</b>	368	474	106/6077	0.02
10	<b>53e</b>	371	476	105/5946	<0.01

a - Абсолютный квантовый выход, измеренный методом интегральной сферы.

Таким образом, по результатам фотофизических исследований можно сделать вывод, что синтезированные полициклические гетероциклы бензимидазоазапуринового ряда являются перспективными для дальнейшего изучения и функционализации с целью поиска структур, обладающих перспективными фотофизическими свойствами.

## 2.8 Биологическая активность производных бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов

### 2.8.1 Исследование ингибирующей активности в отношении СК2 киназы<sup>4</sup>

Было проведено *in vitro* исследование ингибирующей активности синтезированных соединений в отношении СК2 киназы.

Активность СК2 определялась после реакции фосфорилирования казеина по величине АТФ-зависимой люминесценции. Полученные первичные данные и активность СК2 в присутствии 50 мкМ исследованных соединений приведены в таблице 6.

**Таблица 6.** – Влияние исследуемых соединений на активность СК2 в концентрации 50 мкМ

№	Шифр соед.	Люминесценция пробы, у.е.		Активность СК2 (m±SD), %	Ингибирование СК2 (m±SD), Δ%
		Проба 1	Проба 2		
1.	<b>37a</b>	28139	28238	114,8±0,4*	-14,8±0,4*
2.	<b>37g</b>	29563	27390	116,2±7,9	-16,2±7,9
3.	<b>51a</b>	29529	26572	114,0±10,7	-14,0±10,7
4.	<b>53b</b>	25972	26205	104,0±0,8	-4,0±0,8
<b>Положительный контроль</b>					
5.	<b>STS</b>	15419	16851	53,0±5,2*	47,0±5,2*

\*Статистическая значимость относительно отрицательного контроля, U-тест,  $p < 0,05$ .

Ни одно из исследованных соединений не проявило высокой СК2-ингибирующей активности в концентрации 50 мкМ. Однако, из приведенных данных можно сделать вывод, что наиболее перспективной, с точки зрения дальнейшей модификации и исследования, является бензимидазоазапуриновая гетероциклическая система **53b** (таблица 6, № 4).

### 2.8.2 Исследование антикоагулянтной активности синтезированных гетероциклов<sup>4</sup>

Было проведено исследование на параметры коагулограммы крови кроликов *in vitro* бензимидазопиримидинов и бензимидазопуриновых производных (Таблица 7).

**Таблица 7.** - Влияние бензимидазопиримидинов и конденсированных систем на их основе на параметры коагулограммы крови кроликов *in vitro* в концентрации 100 мкМ (M±m) (n=5)

№	Тестируемый образец	Параметр коагулограммы		
		АЧТВ, с	ТВ, с	ПТВ, с
-	Контроль	47,2 ±0,3	11,7±0,1	14,6±0,1
1	Дабигатран тексилат	79,6 ±4,6*	69,5±4,5*	16,7±0,2
2	Апиксабан	137,5±2,8*#	14,6±0,1*	67,8±2,5*#
3	<b>31a</b>	63,4±4,0	53,2±9,1*	11,9±0,6
4	<b>56a</b>	62,7±8,8	37,0±4,0*	10,8±0,7
5	<b>56b</b>	63,7±2,0	35,6±1,2*	10,8±0,5
6	<b>56c</b>	53,1±1,6	41,6±1,9*	10,3±0,4
7	<b>56d</b>	58,1±1,0	40,5±3,6*	10,2±0,1
8	<b>56e</b>	51,8±2,9	39,3±1,7*	11,5±0,6

Исследованные объекты достоверно относительно контроля удлиняли тромбиновое время, при этом уступая препарату сравнения. Но ни одно из исследованных соединений не

<sup>4</sup> Исследование проводилось в сотрудничестве с ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» под руководством академика РАН, д.м.н., проф. А.А. Спасова



влияло на протромбиновое время в отличие от апиксабана, для которого характерно удлинение данного показателя.

### 2.8.3 Противовирусная активность бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов<sup>5</sup>

Было проведено исследование на определение цитотоксических и вирус ингибирующих свойств *in vitro* бензимидазопиримидинов и бензимидазопуриновых производных (Таблица 8).

**Таблица 8.** - Цитотоксические и вирусные ингибирующие свойства бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов в клетках MDCK против гриппа А / PuertoRico / 8/34 (H1N1) (анализ ингибирования цитодеструкции)

№	Шифр соед.	СС <sub>50</sub> <sup>a</sup> , мкг/мл	IC <sub>50</sub> <sup>b</sup> , мкг/мл	SI <sup>c</sup>
1	<b>31a</b>	>300	96,4	3
2	<b>31b</b>	>300	19	16
3	<b>37m</b>	>300	60,3	5
4	<b>51a</b>	>300	210	1
5	<b>37n</b>	180	35,9	5
6	<b>Контроль</b> Римантадин	66	13	5
7	<b>Контроль</b> Осельтамивир	>200	0.3	>600

<sup>a</sup>50% цитотоксическая концентрация, при которой 50% клеток в неинфицированном монослое разрушаются

<sup>b</sup>50% ингибирующая концентрация, при которой 50% клеток в инфицированном монослое (moi0.01) защищены.

<sup>c</sup>Индекс селективности, соотношение СС<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>

По представленным данным можно сделать вывод, что исследованные производные обладают достаточно низкой цитотоксичностью (СС<sub>50</sub> >300), в отличие от соединения **37n**, содержащего тиофеновый фрагмент. Наиболее перспективным оказалось производное **31b**, показавшее наиболее высокой индекс селективности (SI = 16). С этой точки зрения перспективным представляется дальнейшая модификация структуры **31b** с целью улучшения противовирусных свойств.

### Заключение

При выполнении диссертационной работы получены следующие результаты:

1) Разработаны методы получения 3-галоген- и 3-нитробензимидазопиримидин-4-онов. Были установлены оптимальные условия протекания процесса с учетом роли заместителей в бензимидазольном фрагменте. Показано, что алкилирование 3-галоген- и 3-нитробензимидазопиримидин-4-онов протекает с образованием двух региоизомеров. Соотношение образующихся региоизомеров определяется природой заместителя в пиримидиновом фрагменте и не зависит от заместителей в других положениях гетероциклической структуры.

2) Разработана синтетическая стратегия получения нового класса поликонденсированных систем – бензимидазопуринов. Принципиально новые гибридные гетероциклы получены последовательными превращениями, включающими мультикомпонентную конденсацию, восстановительную автоароматизацию и аннелирование имидазольного фрагмента.

3) Разработан метод синтеза вицинальных диаминов восстановительной деструкцией полигетероциклических азоаренов. Важным преимуществом разработанного подхода является легкость введения аминогруппы в гетероциклическую систему, что особенно важно для объектов, нетолерантных к нитрованию, которое традиционно применяется для введения нитрогруппы с последующей конвертацией в аминофрагмент. На основе полученных 3,4-диаминобензимидазопиримидинов продемонстрирована возможность образования ангулярных бензимидазопуринов.

<sup>5</sup> Исследование проводилось в сотрудничестве с ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» под руководством старшего научного сотрудника лаборатории экспериментальной вирусологии, д.б.н. Зарубаева В.В

4) Разработан высокоэффективный синтетический путь к созданию нового класса поликонденсированных бензимидазоазапуринов по методу окислительной циклизации вицинальных азоаминов. Полученные бензимидазоазапурины продемонстрировали флуоресценцию в растворах и в твердом состоянии с хорошими квантовыми выходами. Установлено, что заместители в гетероциклическом ядре бензимидазоазапуринов не оказывают существенного влияния на фотофизические свойства.

5) Разработаны подходы для дальнейшей структурной модификации бензимидазоазапуринов методом прямой СН-функционализации по методологии нуклеофильного замещения водорода ( $S_NH$ ) без использования металл-катализируемых процессов.

6) Для синтезированных гетероциклов проведены биологические исследования (ингибирование СК-2 киназы, антикоагулянтная и противовирусная активность). На основании биологических испытаний были выявлены наиболее перспективные структуры для дальнейшей модификации с целью разработки новых лекарственных препаратов.

#### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Дальнейшая разработка темы может быть связана с созданием неприродных нуклеозидов, на основе полученных 3-замещенных бензимидазопиримидинов, с целью создания объектов для биологических исследований. Кроме того, полученные результаты по фотофизическим свойствам и биологической активности полициклических производных пуринов позволяют определить дальнейшие перспективы исследования разработанных систем в области оптоэлектроники, биологии и химии материалов.

#### **Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:**

1. Ulomskiy, E.N. Halogen-Containing 2-methylpyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-4(10*H*)-ones / E. N. Ulomskiy, O. S. El'tsov, S. S. Borisov, K. V. Savateev, E. K. Voinkov, **V. V. Fedotov**, V. L. Rusinov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2014. – Vol. 50, Issue 7. – P. 1005-1013. (0,563 п.л./0,10 п.л.). (*Scopus, Web of Science*).

2. **Fedotov, V.V.** 3-Nitropyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-4-ones: synthesis and study of alkylation reaction / **V. V. Fedotov**, E. N. Ulomskiy, E. B. Gorbunov, O. S. El'tsov, E. K. Voinkov, K. V. Savateev, R. A. Drokin, S. K. Kotovskaya, V. L. Rusinov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – Vol. 53, Issue 5. – P. 582-588. (0,438 п.л./0,150 п.л.). (*Scopus, Web of Science*).

3. **Fedotov, V.V.** A PASE approach to the synthesis of benzimidazopurines as polycondensed purine derivatives / **V. V. Fedotov**, E. N. Ulomskiy, K. V. Savateev, E. M. Mukhin, D. A. Gazizov, E. B. Gorbunov, V. L. Rusinov // *Synthesis*. – 2020. – Vol. 52, Issue 23. – P. 3622-3631. (0,625 п.л./0,200 п.л.). (*Scopus, Web of Science*).

4. **Fedotov, V.V.** Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles: synthesis and perspective of their pharmacological use / **V. V. Fedotov**, V. L. Rusinov, E. N. Ulomskiy, E. M. Mukhin, E. B. Gorbunov, O. N. Chupakhin // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2021. – Vol. 57, Issue 4. – P. 383-409. (1,69 п.л./0,50 п.л.). (*Scopus, Web of Science*).

5. **Fedotov, V.V.** Benzimidazoazapurines: Design, Synthesis, and Photophysical Study / **V. V. Fedotov**, E. N. Ulomskiy, N. P. Belskaya, A. K. Eltyshev, K. V. Savateev, E. K. Voinkov, D. N. Lyapustin, V. L. Rusinov // *Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Vol. 86, Issue 12. – P. 8319-8332. (0,875 п.л./0,200 п.л.). (*Scopus, Web of Science*).

#### **Другие публикации**

6. **Федотов В.В.** Пиримидобензимидазолы в качестве аналогов актуальных гетероциклов / **В. В. Федотов**, Е. Н. Уломский, К. В. Саватеев, М. А. Мальцев, Е. В. Симонов, В. Л. Русинов // Научная конференция Марковниковские чтения. Органическая химия: От Марковникова до наших дней (WSOC 2019): Тезисы докладов – Москва, Красновидово, 2019. – С. 89. (0,063 п.л./0,020 п.л.).

7. **Fedotov V.V.** Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines as structures for the synthesis of non-natural nucleosides / **V. V. Fedotov**, E. M. Mukhin, E. N. Ulomsky, V. L. **Rusinov** // *Международная*

конференция « XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии »: Тезисы докладов – Санкт-Петербург, 2019. – С. 130 (0,063 п.л./0,020 п.л.).

8. **Федотов В.В.** Трехкомпонентная конденсация в синтезе 2-*N*-бутил-3-нитропиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов-4-онов / **В. В. Федотов**, Е. Н. Уломский, В. Л. Русинов // III Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2019): Тезисы докладов – Екатеринбург, 2019. – С. УД-28 (0,063 п.л./0,020 п.л.).

9. **Федотов В.В.** Бензимидазо-2-азапурины – новые конвергентные системы / **В. В. Федотов**, Е. Н. Уломский, В. Л. Русинов // IV Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2020): Тезисы докладов – Екатеринбург, 2020. – С. PR-109 (0,063 п.л./0,020 п.л.).

10. **Федотов В.В.** Создание новых гибридных структур – бензимидазопуринов / **В. В. Федотов**, Е. Н. Уломский, В. Л. Русинов // Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии»: Тезисы докладов – Екатеринбург, 2020. – С. 259-260 (0,063 п.л./0,020 п.л.).

11. **Федотов В.В.** Создание новых гибридных структур – бензимидазопуринов / **В. В. Федотов**, Е. Н. Уломский, В. Л. Русинов // первая Всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии «MedChemSchool 2021»: Тезисы докладов – Новосибирск, Академгородок, 2021. – С. 132 (0,063 п.л./0,020 п.л.).