

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования



«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Направление подготовки/профиль 04.06.01 Химической науки, 02.00.03 Органическая химия  
Школа Инженерная школа новых производственных технологий  
Отделение НОЦ Н.М. Кижнера

Научный доклад об основных результатах подготовленной  
научно-квалификационной работы

Тема научного доклада
СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДЕНОХИНОКСАЛИНА И ТРИПТАНТРИНА В КАЧЕСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 615.2.012.1:664.022.3

Аспирант

Группа	ФИО	Подпись	Дата
A9-17	Коврижина Анастасия Руслановна		25.05.23

Руководителя профиля подготовки

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Филимонов В.Д.	д.х.н., профессор		26.05.23

Руководитель отделения

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Зав. НОЦ Н.М. Кижнера на правах кафедры	Краснокутская Е.А.	д.х.н., профессор		26.05.23

Научный руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Хлебников А.И.	д.х.н., профессор		25.05.23

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время подавляющее большинство применяемых в клинической практике лекарственных препаратов являются органическими соединениями, содержащими в своем составе азотсодержащие пяти- и шестичленные гетероциклические системы. Примерами таких гетероциклов служат инденохиноксалины и индолохиназолины, которые представляют интерес не только в плане создания новых биологически активных соединений на их основе, но и для химии элементоорганических соединений, - в частности, для синтеза новых  $\pi$ -комплексов, а также в качестве модельных объектов при изучении механизмов реакций. Большинство известных в настоящий момент соединений, однако, обладают низкой растворимостью в воде, что препятствует дальнейшим клиническим испытаниям. В связи с этим ведутся непрекращающиеся исследования, направленные не только на совершенствование методов их синтеза, но и на поиск принципиально новых подходов, позволяющих получать ранее недоступные функционализированные соединения, а также расширять области применения.

Природный алкалоид триптантрин, включающий индоло[2,1-*b*]хиназолиновую систему, представляет большой интерес в качестве объекта для исследований, поскольку производные триптантрина проявляют различные виды биологической активности. Также внимание ученых в последние несколько десятилетий привлекают гетероциклические соединения с индено[1,2-*b*]хиноксалиновой системой, которые могут рассматриваться как базовые объекты для разработки противовоспалительных препаратов. Известные производные с заместителями в ароматических циклах инденохиноксалиновой и индолохиназолиновой систем ограничены в основном алкил- и галогенпроизводными [1-6]. Приведенные в литературе примеры модификации упомянутых гетероциклов по карбонильному атому кислорода не приводили к заметному повышению растворимости, а полученные продукты имели низкую биологическую активность и/или высокую токсичность [7-12]. Также малоизучены остаются реакции аминирования, диазотирования, сульфирования и восстановления данных соединений. Известно, что некоторые триптантрины проявляют флуоресцентные свойства и обладают высоким положительным сольватохромизмом [4, 5]. Однако до сих пор были исследованы характеристики флуоресценции лишь галоген- и алкилзамещенных триптантринов [4, 5], что говорит о необходимости изучения фотофизических свойств для более широкого ряда производных триптантрина. Такое изучение фотофизических свойств представляется важным для анализа функционирования клеток и тканей, при разработке методов адресной доставки лекарств, установлении механизмов их действия, а также с целью создания люминесцентных материалов, которые могут быть применены для биовизуализации, в хемо-физической сенсорике и при создании органических светодиодов (OLED). В связи с этим получение новых производных инденохиноксалина и индолохиназолина с улучшенной растворимостью, биодоступностью, а в

ряде случаев с уникальными фотофизическими свойствами, является актуальной задачей медицинской и органической химии.

Работа выполнена в Научно-образовательном центре Н.М. Кижнера Национального исследовательского Томского политехнического университета (ТПУ). Исследования проводились при поддержке гранта РФФИ №17-15-01111 «Новые ингибиторы с-Jun-N-терминальных киназ (JNK) для защиты от ишемических и реперфузионных повреждений», Государственной программы поддержки и развития университетов «Приоритет-2030» (проект ТПУ Приоритет-2030-НИП/ИЗ-009-0000-2022) и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект Наука FSWW-2020-0011).

**Целью работы** является разработка простых и эффективных способов получения неизвестных ранее производных азотсодержащих гетероциклов – 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и индоло[2,1-*b*]хиназолин-6,12-диона (триптантрина), изучение физико-химических свойств и биологической активности синтезированных соединений.

#### **Задачи исследования**

1. Синтез новых производных инденохиноксалина и триптантрина путем модификации кетогруппы, оксимной функции и гетероциклических фрагментов.
2. Исследование электронного и пространственного строения, физико-химических свойств синтезированных соединений;
3. Изучение *Z,E*-изомеризации полученных оксимов и азина;
4. Исследование люминесцентных свойств производных триптантрина;
5. Изучение биологической активности синтезированных соединений (цитотоксической, гиполипидемической, JNK-ингибирующей и противовоспалительной активности).

#### **Научная новизна**

1. Изучены факторы, влияющие на региоселективность реакции циклизации замещенных 1,2-диаминобензолов с нингидрином.
2. Разработаны способы получения новых фторсодержащих производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалина.
3. Получены неизвестные ранее *O*-ацил и *O*-алкилоксимы – производные 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и триптантрина.
4. Синтезирован первый представитель класса азинов на основе 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она.
5. Впервые изучено электронное и пространственное строение полученных производных азотсодержащих гетероциклов. С применением квантовохимических методов установлено, что *Z,E*-изомеризация оксимной группы происходит путем плоской инверсии атома азота.

6. Для синтезированных новых производных инденохиноксалина и триптантрина обнаружена ингибирующая активность в отношении ферментов семейства JNK, цитотоксичность, а также противовоспалительная, гиполипидемическая и нейропротекторная активность.

7. Впервые обнаружены и исследованы люминесцентные свойства *O*-замещенных оксимов триптантрина. Показано, что введение оксимной группы в гетероцикл триптантрина значительно повышает интенсивность и квантовый выход флуоресценции.

#### **Практическая значимость**

1. Разработаны общие удобные синтетические подходы к новым производным инденохиноксалина и триптантрина, имеющим перспективы использования в качестве биологически активных соединений.

2. Установлена относительная термодинамическая стабильность *Z*- и *E*-изомеров синтезированных оксимов, а также оценены энергетические барьеры процесса *Z,E*-изомеризации, что позволяет прогнозировать химическое поведение оксимов и способы их взаимодействия с биомолекулами.

3. Показано, что некоторые представители синтезированных соединений являются эффективными ингибиторами ферментов семейства JNK и обладают противовоспалительной активностью.

4. Обнаружены и исследованы люминесцентные свойства полученных производных триптантрина, что открывает возможности их использования для анализа функционирования клеток и тканей, при разработке методов адресной доставки лекарств, изучении механизмов их действия, а также для создания люминесцентных материалов.

5. Обнаружено, что соли щелочных металлов на основе оксимов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и индоло[2,1-*b*]хиназолин-6,12-диона обладают цитотоксичностью по отношению к раковым клеткам РС-3 (раковые клетки простаты).

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

1. Методы синтеза производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, триптантрина и их оксимов, структурные данные некоторых полученных соединений.

2. Результаты исследования *Z,E*-изомеризации относительно связи C=N отдельных представителей синтезированных оксимов и азинов.

3. Результаты изучения люминесцентных свойств производных триптантрина.

4. Данные о цитотоксической, противовоспалительной, гиполипидемической, активности синтезированных соединений и их ингибирующей активности в отношении ферментов семейства JNK.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Аналитические данные получены на оборудовании ТПУ, хроматографе Agilent Infinity (Санта-Клара, Калифорния, США) с масс-детектором Accurate Mass QTOF 6530 (Санта-Клара,

Калифорния, США), а также Центра коллективного пользования Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН.

Результаты работы представлены на International Conference on Medical, Medicine and Health Sciences (ICMMH-2022), г. Стамбул, Турция, 2022; 4<sup>th</sup> International Conference on Chemistry and Applied Sciences, г. Дубаи, ОАЭ, 2022; Всероссийской молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (СТОС2022), Шерегеш, Россия, 2022; Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST2021», г. Сочи, Россия, 2021; XII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2021», г. Санкт-Петербург, Россия, 2021; Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней», Красновидово, г. Москва, Россия, 2020; The 48th World Polymer Congress (IUPAC - MACRO 2020+), Чеджу, Южная Корея; International Conference on Medicinal Chemistry & Drug Discovery, г. Амстердам, Нидерланды; 24th IUPAC International Conference on Physical Organic Chemistry, г. Фару, Португалия, 2018; XIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук», г. Томск, 2017; V Международной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Высокие технологии в современной науке и технике» (ВТСНТ-2016), г. Томск, 2016.

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

В ходе работы применялись общепринятые техники тонкого органического синтеза и контроля реакций с использованием стандартного лабораторного оборудования. Установление строения и показателей чистоты полученных соединений проводилось с использованием спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, а также элементного и рентгеноструктурного анализа.

#### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно участвовал в планировании, проведении и оптимизации экспериментов, проводил самостоятельный анализ литературных данных, интерпретацию полученных результатов исследования. Обсуждение результатов и подготовка публикаций велись совместно с научным руководителем.

#### **Публикации**

По теме выпускной квалификационной работы опубликовано 17 работ [13 - 29]: 8 статей в международных рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных системах научного цитирования Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 8 тезисов и материалов докладов на международных и российских конференциях, 1 патент РФ.

#### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 124 страницах, содержит 61 схему, 34 рисунка и 17 таблиц.

Работа состоит из введения, литературного обзора (гл. 1), экспериментальной части (гл. 2), обсуждения результатов (гл. 3-6), выводов, заключения и списка литературы (243 наименований). **Первая глава** диссертации представляет собой литературный обзор методов синтеза структурных аналогов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и триптантрина. Обсуждаются известные данные об их биологической активности. Рассматривается электронное строение молекул и их фотофизические свойства, в частности люминесцентные характеристики производных триптантрина. **Вторая глава** содержит описание экспериментальных и вычислительных методик, характеристик использованных веществ и оборудования. В **третьей главе** приведено описание методов синтеза новых производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и триптантрина и обсуждение полученных результатов. В **четвертой главе** рассмотрены результаты исследования люминесценции триптантрина и его производных. **Пятая глава** посвящена методам синтеза солей щелочных металлов оксимов триптантрина и 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, исследованию их биологической активности (цитотоксической, гиполипидемической, JNK-ингибирующей и противовоспалительной активности). В **шестой главе** приведены методы исследования биологической активности (цитотоксической, гиполипидемической, JNK-ингибирующей и противовоспалительной активности) синтезированных соединений и обсуждение полученных результатов.