



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
СИМПОЗИУМ
ПО МЕДИЦИНСКОЙ,
ОРГАНИЧЕСКОЙ
И БИОЛОГИЧЕСКОЙ
ХИМИИ 2014

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

25–28 МАЯ | КРЫМ
2014 ГОДА | НОВЫЙ СВЕТ

СОПРЯЖЕННЫЕ НИТРОАЛКЕНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РЕАГЕНТЫ ДЛЯ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.М. Берестовицкая*191186, Санкт-Петербург, Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, e-mail: kohrgpu@yandex.ru*

Создание новых лекарственных средств является приоритетной задачей современной мировой науки. Для нашей страны, использующей ~70% импортных препаратов, эта проблема исключительно актуальна – с ней связаны зависимость здоровья граждан от стран-поставщиков и, следовательно, безопасность страны. Поэтому проведение исследований, направленных на разработку и внедрение оригинальных отечественных лекарств, – это выполнение важнейшей государственной программы.

Уникальными реагентами для синтеза перспективных субстанций являются легко получаемые из коммерчески доступного сырья высокоактивные сопряженные нитроалкены [1,2]. Именно на основе их представителя β -нитростирола в нашей лаборатории впервые были получены широко используемые в настоящее время в медицинской практике *фенибут* и *фенотропил* (карфедон).

В последние годы разработаны способы получения новых аналогов ГАМК и α -пирролидона [3,4], а их ноотропные, гипотензивные, противоритмические, антидепрессивные, нейропротекторные, иммуностимулирующие и анксиолитические свойства защищены патентами [5-8]. Большие перспективы для целенаправленного синтеза веществ заданной структуры открывают функционализированные нитроалкены, сочетающие в молекуле нитрогруппу, углерод-углеродную кратную связь, галоген и COOR (или CCl_3 , CN, $P(O)(OR)_2$, C(O)Rи др.) группы. Они проявляют высокую реакционную способность и являются весьма перспективными универсальными исходными реагентами для получения разнообразных классов веществ, имеющих большое значение в теоретическом и прикладном аспектах. Особую ценность представляют разработанные нами методы конструирования на их основе нитросодержащих фармакофорных гетероциклических структур ряда азиридина, бензодиазепина, бензодиазепина, бензодиазепина, бензофурана, бензотиозепина.

В докладе будут представлены и обсуждены препаративные удобные способы получения на основе сопряженных нитроалкенов оригинальных замещенных ГАМК, α -пирролидона, пяти-, шести- и семичленных гетероциклов, а также каркасных карбо- и гетероциклических структур.

Список литературы:

1. Perekalin V.V., Lipina E.S., Berestovitskaya V.M., Efremov D.A. Nitroalkenes: conjugated nitrocompounds. London: J. Wiley and Sons. 1994. 256 p.
2. Ono N. The Nitro Group in Organic synthesis. Organic Nitro Chem. Ser. VCH. New York. 2001. 373 p.
3. Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглазов Е.С. 2-Пирролидон и его производные. Монография. СПб: Изд-во «Астерион». 2013. 192 с.
4. Берестовицкая В.М., Зобачева М.М., Васильева О.С. // Изв. РГПУ им. А.И. Герцена: Естественные и точные науки. 2002. №2 (4). С. 133-144.
5. Пат. РФ № 2393855; приоритет от 29.12.2008. Оpubл. 10.07.2010.
6. Пат. РФ № 2429834; приоритет от 23.07.2010. Оpubл. 27.09.2011.
7. Пат. РФ № 2437659, приоритет 12.11.2010. Оpubл. 27.12.2011.
8. Пат. РФ № 2440981, приоритет 12.11.2010. Оpubл. 27.01.2012.

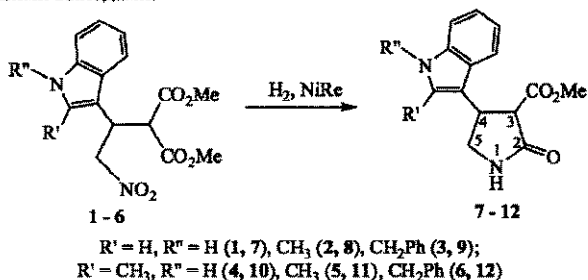
СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ИНДОЛСОДЕРЖАЩИХ ПИРРОЛИДОНКАРБОКСИЛАТОВ

О.С. Васильева, Е.С. Острогладов, В.В. Пелинко, С.М. Александрова, В.М. Берестовицкая

191186, Санкт-Петербург, Российский государственный педагогический университет имени А.И.Герцена, e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Пирролидонкарбоксилаты находят широкое применение при создании производных γ -аминомасляной кислоты и α -пирролидона; они являются ключевыми прекурсорами в синтезе медицинских препаратов, таких, как ноотропы пирацетам, фенотропил (карфедон), заменители плазмы крови – поливинилпирролидоны (гемодез, энтеродез) [1]. Поэтому индолсодержащие пирролидонкарбоксилаты представляют интерес в прикладном аспекте, так как они могут использоваться для получения новых биологически активных субстанций.

В качестве удобного метода формирования пирролидонового цикла можно рассматривать реакцию восстановления соответствующих 4-нитробуаноатов [1,2], полученных по [3]. Нами осуществлено гидрирование индолсодержащих 4-нитробуаноатов (1-6) электролитическим водородом в присутствии скелетного никелевого катализатора при атмосферном давлении и комнатной температуре. Во всех случаях восстановление сопровождалось внутримолекулярным ацилированием первоначально образующейся аминогруппы и завершалось выделением 4-(индол-3-ил)-3-метоксикарбонил-2-пирролидонов (7-12) с хорошими выходами.



Строение всех синтезированных индолзамещенных пирролидонкарбоксилатов (7-12) изучено комплексно методами ИК, ЯМР¹H, ¹³C спектроскопии с использованием методик двумерной гетероядерной корреляционной спектроскопии ¹H - ¹³C НМРС. Например, в корреляционном спектре пирролидонкарбоксилата (7) наблюдается взаимосвязь между протонами C⁴H (4.11 м.д.) и атомом C⁴ (37.52 м.д.), C³H (3.60 м.д.) и атомом C³ (55.56 м.д.), C⁵H^α (3.31 м.д.), C⁵H^β (3.66 м.д.) и атомом C⁵ (46.77 м.д.), что убедительно доказывает правильность интерпретации спектров полученных веществ.

Синтезированные 2-пирролидон-3-карбоксилаты являются ценными исходными веществами в синтезе индолзамещенных α -аминомасляных кислот и γ -пирролидонов, а также могут иметь самостоятельное значение как потенциально биологически активные субстанции.

Список литературы

1. Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Острогладов Е.С. / 2-Пирролидон и его производные. *Монография*. – СПб: Изд-во «Астерион». 2013. 192 с.
2. Берестовицкая В.М., Зобачева М.М., Васильева О.С. // *Изв. РГПУ им. А. И. Герцена: Естественные и точные науки*. 2002. № 2 (4). Р. 133-144.
3. Кобзарева В.Н., Васильева О.С., Зобачева М.М., Берестовицкая В.М. // *ЖОрХ*. 1997. Т. 33 Вып. 10. С. 1598-1599.

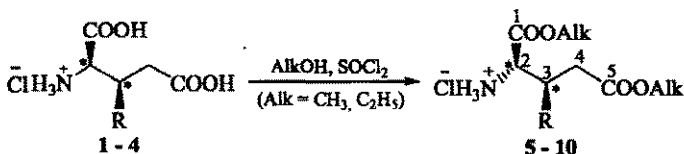
СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ЭФИРОВ
3-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)ГЛУТАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Е.С. Остроглазов, О.С. Васильева, Н.В. Городничева, А.И. Яремчук, В.М. Берестовицкая

191186, Санкт-Петербург, Российский государственный педагогический университет имени А.И.Герцена, e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Сложные эфиры аминокислот имеют большое теоретическое и практическое значение, так как многие из этих соединений являются биологически активными субстанциями. Они используются в качестве базовых прекурсоров в синтезе амидов, гидразидов и других производных аминокислот, незаменимы в пептидном синтезе [1]. Поэтому разработка методов этерификации аминокислот является актуальным направлением в синтезе фармакологически активных эфиров.

В настоящей работе изучены реакции этерификации ранее синтезированных нами гидрохлоридов *трео*-@-арил(гетарил)глутаминовых кислот (1-4) [2]. Взаимодействие успешно протекало в среде метанола или безводного этилового спирта в присутствии эквивалентных количеств тионилхлорида при нагревании и последующей (48 часов) выдержке при 20°C.



R = 3-O₂N-C₆H₄ (1), 4-O₂N-C₆H₄ (2), пиридил-3 (3), 1-метилбензимидазол-2-ил (4);
Alk = CH₃: R = 3-O₂N-C₆H₄ (5), 4-O₂N-C₆H₄ (7), пиридил-3 (8),
1-метилбензимидазол-2-ил (10);
Alk = C₂H₅; R = 3-O₂N-C₆H₄ (6), пиридил-3 (9)

Ранее неизвестные гидрохлориды диэфиров *трео*-@-арил(гетарил)Глу (5-10) получены с хорошими выходами (до 85%). Их строение подтверждено данными физико-химических методов. Так как в процессе этерификации не затрагиваются хиральные центры молекул гидрохлоридов *трео*-@-замещённых Глу (1-4), то очевидно, и их диэфиры (5-10) имеют *трео*-конфигурацию.

Спектры ЯМР¹H соединений (5-10) содержат один набор сигналов всех структурных фрагментов, что указывает на их диастереоднородность; представители всего ряда структурнооднотипных диэфиров (5-10) имеют близкие спектральные характеристики. Например, в спектре ЯМР¹H диметилового эфира гидрохлорида @-(3-пиридил)глутаминовой кислоты (8) присутствуют сигналы протонов пиридинового кольца (τ^m 7.95, 8.50, 8.80 м.д.), метиленовой [τ^m 3.01 – 3.18 м.д. (м, C⁴H⁴N)], метиновых [τ^m 4.36 м.д. (д, C²H)], τ^m 3.88 м.д. (д.д, C³H)] и метильных групп [τ^m 3.48, 3.73 м.д. (с, CH₃)] сложноэфирных функций; протоны аминогруппы проявляются в слабом поле [τ^m 8.94 м.д. (с, NH₃⁺)]. В ИК спектрах эфиров (5-10) присутствуют полосы поглощения валентных колебаний C=O групп сложного эфира (1707 – 1757 см⁻¹) и аминогрупп (3455 – 2620 см⁻¹).

Таким образом, в результате проведённого исследования нами получен и охарактеризован ряд новых диастереомерно чистых диэфиров *трео*-3-арил(гетарил)глутаминовых кислот.

Список литературы

1. Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry. Vol. 4.: Protection Reactions, Medicinal Chemistry, Combinatorial Synthesis / Hughes A.B. Wiley-VCH. 2011. 552 p.

2. Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглазов Е.С., Тюренков И.Н., Анасьев И.В., Лысенко К.А., Перфилова В.Н., Багметова В.В. Гидрохлориды 3-(гет)арилглутаминовых кислот: синтез и строение // Изв. АН. Сер. Хим. 2013. № 11. С. 2401 – 2406.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

| | | | |
|---------------------------|------------|-------------------------|----------|
| Аксенов А.В. | 4 | Обыденнов К.Л. | 108 |
| Аксенов Д.А. | 6 | Орлова Д. Н. | 110 |
| Аксенов Н.А. | 8 | Осипов А.Л. | 112 |
| Алдошин С.М. | 10 | Осипов В.Н. | 114 |
| Антипин И.С. | 12 | Осипова В.П. | 116, 118 |
| Арутюнян А.М. | 14 | Остроглядов Е.С. | 120 |
| Берберова Н.Т. | 16 | Панина Е.М. | 122 |
| Берестовицкая В.М. | 18 | Польшаков В.И. | 124 |
| Борисенко Н. И. | 20 | Прохорова П.Е. | 126 |
| Борисов С.С. | 22 | Пчелинцева Н.В. | 128 |
| Бурмистров В.В. | 24 | Савин С.С. | 130 |
| Бутов Г.М. | 26, 28 | Саликов Р.Ф. | 132 |
| Василевский С.Ф. | 30 | Самет А.В. | 134 |
| Васильев П.М. | 32 | Санина Н.А. | 136 |
| Васильева О.С. | 34 | Семенов В.В. | 138 |
| Вацадзе И.А. | 36 | Скорняков Ю.В. | 140 |
| Газзаева Р.А. | 38 | Соколова А.С. | 142 |
| Веселов М.С. | 40 | Соловьева С.Е. | 144, 146 |
| Галимуллина В. Р. | 42 | Сунцова Л.П. | 148 |
| Глухарева Т.В. | 44 | Сухоусова Е.В. | 150 |
| Грачева Ю.А. | 46 | Сухоруков А.Ю. | 152 |
| Гулин Д.А. | 48 | Терентьев А.О. | 154 |
| Далингер И.Л. | 50 | Тишков В.И. | 156 |
| Данилова Е.А. | 52 | Трушина В.П. | 158 |
| Демина О.В. | 54 | Туманов Ю.В. | 160 |
| Дюба А.В. | 56 | Тюрин В.Ю. | 162 |
| Жеглов С.В. | 58 | Федорова О.В. | 164 |
| Зайцев В.П. | 60 | Цебрикова Г.С. | 166 |
| Замалетдинова А.И. | 62 | Чернобурова Е.И. | 168 |
| Кадуцкий А.П. | 64 | Чистяченко Ю.С. | 170 |
| Климочкин Ю.Н. | 66 | Чуфарова Н.В. | 172 |
| Касаикина О.Т. | 68 | Шкинева Т.К. | 174 |
| Конкина И.Г. | 70 | Щербаков С.В. | 176 |
| Коннова Г.Н. | 72 | Яковишин Л.А. | 178 |
| Корнев М.Ю. | 74 | Яманушкин П.М. | 180 |
| Королев Д. В. | 76 | Ярёменко И.А. | 182 |
| Кудрявцев К.В. | 78, 80 | | |
| Кучин А.В. | 82, 84, 86 | | |
| Лобач Д.А. | 88 | | |
| Лысенко И.Л. | 90 | | |
| Максименко А. В. | 92 | | |
| Мальшева А.О. | 94 | | |
| Манасев А.В. | 96 | | |
| Мишаева Е. Р. | 98 | | |
| Митякин О.Д. | 100 | | |
| Моржерин Ю.Ю. | 102 | | |
| Навроцкий М.Б. | 104 | | |
| Обыденнов Д.Л. | 106 | | |