

Светочувствительные гетероциклические соединения для оптической памяти

Барачевский В.А.

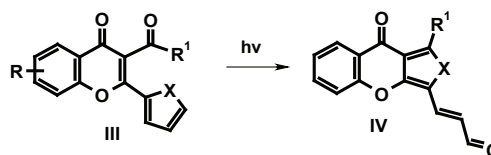
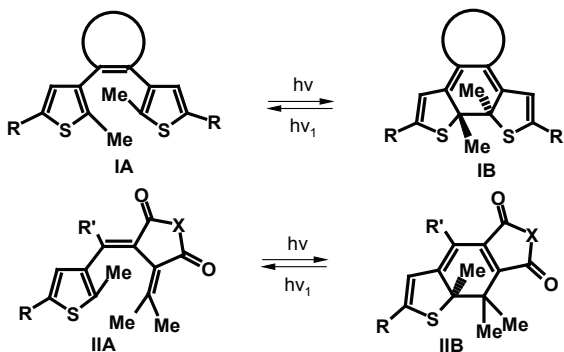
Учреждение Российской академии наук Центр фотохимии РАН,
Российская Федерация, 119421, Москва, ул. Новаторов, д. 7а, к.1,

Краюшкин М.М.

Учреждение Российской академии наук Институт органической химии РАН
им Н.Д. Зелинского, РФ, 119991, Москва, Ленинский пр., д. 47

С использованием данных литературы и собственных работ проведен анализ результатов синтеза и исследования функциональных свойств фотохромных (термически необратимых диарилэтенов, фульгидов, фульгимидов, фенокси-производных хинонов) и необратимых светочувствительных (лейко-красителей, хромонов) гетероциклических соединений и систем на их основе, представляющих интерес для создания регистрирующих сред многослойных оптических дисков, обеспечивающих реализацию трехмерной оперативной и архивной оптической памяти сверхбольшой информационной емкости.

Особое внимание уделено результатам собственных исследований в области синтеза и спектрально-кинетического исследования в растворах, полимерных связующих и твердофазных слоях термически необратимых фотохромных соединений из классов диарилэтенов (I), фульгидов и фульгимидов (II), а также нелюминесцирующих хромонов (III), испытывающих под действием света необратимые фотопревращения во флуоресцирующие фотопродукты (IV).



Выявлен ряд диарилэтенов и на их основе получены тонкослойные фотохромные полимерные и твердофазные слои, а также многослойные структуры с чередующимися фотохромными и волноводными полимерными слоями, обеспечивающими запись, перезапись и неdestructивное считывание оптической информации рефрактивным методом. С использованием ряда синтезированных диарилэтенов и флуоресцирующего фенолона разработаны структуры фотохромных регистрирующих сред с неdestructивным флуоресцентным считыванием оптической информации для оперативной оптической памяти. Показана возможность синтеза флуоресцентных фотохромных гибридных соединений на основе фульгимидов.

Соединения из класса хромонов (III) позволили создать полимерные регистрирующие среды с флуоресцентным считыванием оптической информации для оптических дисков архивного типа.

Показано, что результаты исследования функциональных свойств созданных светочувствительных регистрирующих сред и многослойных структур на их основе позволяют приступить к разработке многослойных оптических дисков.

Синтез конденсированных азоло-1,3,5-триазинов – азааналогов гуанина

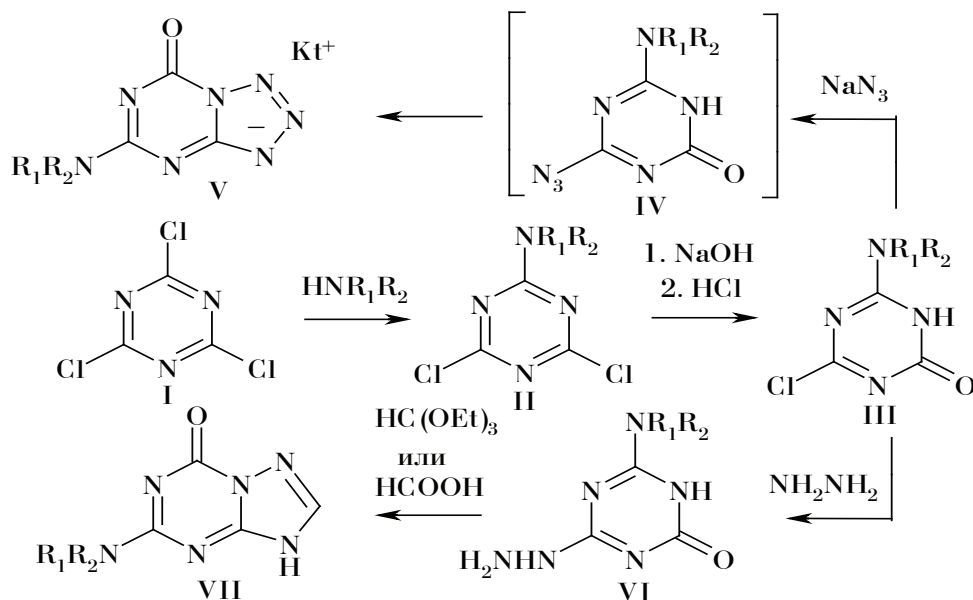
Бахарев В.В., Гидаспов А.А., Парфенов В.Е., Ульяновка И.В., Заводская А.В.

Самарский государственный технический университет,
443100, Самара, ул. Молодогвардейская, 244. e-mail: knil@sstu.smr.ru

1,2,4-Триазоло- и тетразоло[1,5-а]-1,3,5-триазины являются 8- и 2,8-диазааналогами пурина, в свою очередь 5-аминопроизводные этих гетероциклических систем являются 8- и 2,8-диазааналогами гуанина, одного из нуклеиновых оснований ДНК. Учитывая сходство 1,2,4-триазоло- и тетразоло-1,3,5-триазинов с природными пуринами, эти конденсированные системы могут быть ис-

онов III с азидом натрия азидопроизводные IV в результате азидо-тетразольного превращении дают соли 5-аминотетразоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-7-онов V. Азидогруппа циклизуется в направлении атома азота цикла 1,3,5-триазина, находящегося рядом с карбонильной группой.

Замещение хлора в 4-амино-6-хлор-1,3,5-триазин-2(3H)-онах III действием гидразин-



$NR_1R_2 = NH_2; NMe_2; NHPr; NHPr-i; NH-cyclo-C_6H_{11}; NHPh; NHC_6H_4Me-p;$
 $N(CH_2)_4; N(CH_2)_5; N(CH_2CH_2)_2O; NHad$

пользованы в качестве строительных блоков для создания новых биоактивных веществ.

Нами разработан общий подход к синтезу 5-аминопроизводных 1,2,4-триазоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-7-онов VII и тетразоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-7-онов V. Он основан на введении в цикл 1,3,5-триазина amino-, гидроксид- и азидо(гидразино)-групп путем последовательного амещения хлора в 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазине I.

Промежуточно образующиеся по реакции 4-амино-6-хлор-1,3,5-триазин-2(3H)-

гидрата получены 4-амино-6-гидразино-1,3,5-триазин-2(3H)-оны VI. Взаимодействие с ортомуравьиным эфиром или муравьиной кислотой с последующей перегруппировкой Димрота первоначально образующегося [3,4-а]-изомера в [1,5-а]-изомер дает 5-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-7-оны VII.

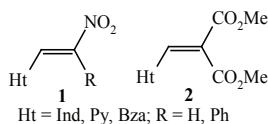
Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК, 1H и ^{13}C ЯМР спектров и рентгеноструктурным анализом.

Гетерилсодержащие 1-нитро- и 1,1-диалкоксикарбонилэтенны как перспективные стартовые реагенты в синтезе новых замещённых ГАМК, Глу и пирацетама

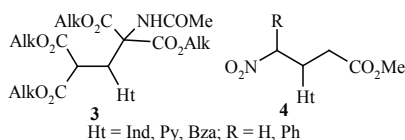
**Берестовицкая В.М.,
Васильева О.С.,
Остроглядов Е.С.**

Российский государственный педагогический университет имени А.И.Герцена, 191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48;
e-mail: kohrgpu@yandex.ru

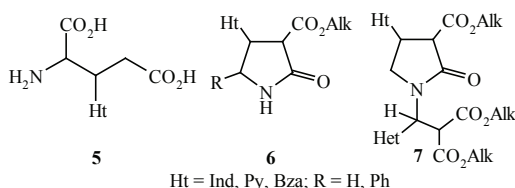
Высокая реакционная способность, синтетическая и коммерческая доступность электронодефицитных 1-нитро- и 1,1-диалкоксикарбонилэтеннов позволяет использовать их для получения ряда оригинальных веществ с ценными фармакологическими свойствами. В частности, они применяются в синтезе генетически связанных между собой производных глутаминовой (Глу), γ -аминомасляной кислот (ГАМК) и α -пирролидона, в том числе, широко используемых в медицине фенибута, фенотропила и их аналогов [1-3]. Особый интерес представляют индол-, пиридин- и бензимидазолсодержащие 1-нитро- и 1,1-диалкоксикарбонилэтенны, как носители гетероциклов, которые широко распространены в природе и входят в состав многих лекарственных препаратов.



Названные функционализированные алкены **1,2** – удобные стартовые реагенты для получения ацетиламиноглутаратов **3** и нитробутаноатов **4** – предшественников соответствующих Глу и ГАМК.



Гидролизом в кислой среде веществ **3** синтезированы индол-, пиридин- и бензимидазолсодержащие Глу **5**.

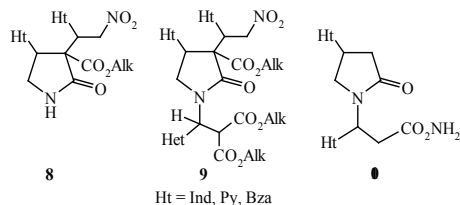


Гидрирование соединений **4** в присутствии скелетного никелевого катализатора приводит

к образованию эфиров пирролидонкарбоновых кислот **6** – предшественников новых аналогов ноотропного препарата пирацетама.

3-Алкоксикарбонил-2-пирролидоны **6** обладают большим синтетическим потенциалом. Их реакции с 1,1-диалкоксикарбонилэтенами идут по NH-, а с 1-нитроэтенами – по C³-центрам с образованием соответствующих продуктов Михаэля **7,8**; причем, первые успешно вступают в реакции с нитроалкенами по C³-центру, формируя пирролидонкарбоксилаты **9**.

Синтезированные аддукты **7-9** легко подвергаются модификации – их дальнейшие превращения открыли путь к новым семействам замещённых ГАМК и пирролидона, например, к N-карбамоилэтилпирролидонам – аналогам пирацетама **10**.



В докладе будут обсуждаться наиболее значимые результаты исследований коллектива кафедры (за последние годы), направленные на изыскание путей синтеза новых типов замещённых ГАМК, Глу и пирацетама, содержащих в молекуле высокофармакофорные гетероциклические системы.

Литература

1. Берестовицкая В. М., Васильева О. С., Остроглядов Е. С., Дубовцева Е. Ю. *Известия РГПУ им. А. И. Герцена. Естественные и точные науки*. СПб. 4(8), 158 (2004).
2. Евразийский патент 002380. В.М. Берестовицкая и др. Бюлл. изобр. Евразийского патентного ведомства № 1 от 26.02.2001.
3. Евразийский патент 002379. В.М. Берестовицкая и др. Бюлл. изобр. Евразийского пат. ведомства № 1 от 26.02.2001.

Авторы выражают благодарность правительству Санкт-Петербурга за финансовую поддержку (ПСП № 10517).

2-Ацилтиоацетамиды в синтезе моно- и полиядерных азот- и серусодержащих гетероциклов

Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Институт органической химии НАН Украины; 02094 Украина, г. Киев-94, ул. Мурманская, 5; e-mail: ioch@ioch.kiev.ua

Лозинский М.О.

2-Ацилтиоацетамиды – полифункциональные субстраты, способные реагировать как с динуклеофильными, так и с диэлектрофильными и электрофилнуклеофильными реагентами. Вследствие этого они являются привлекательными исходными соединениями для синтеза различных гетероциклов. Однако наличие шести реакционных центров отрицательным образом влияет на селективность их циклоконденсаций.

Найдены условия для протекания внутримолекулярной и межмолекулярной циклизации 2-ацилтиоацетамидов. В зависимости от строения 2-ацилтиоацетамидов, получают производные 4,6-диарил-1,2-дигидропиридин-2-тиона либо 1,2-дигидрохинолин-2-тиона.

Исследованы гетероциклизации 2-ацилтиоацетамидов с акил(арил)гидразинами, α -галогенкетонами, малеиновым ангидридом и окислителями, осуществляющиеся региоспецифически.

Предложен удобный трехстадийный метод синтеза ранее неописанных 3-(бензтиазол-2'-ил)-1,2,5-оксадиазолов.

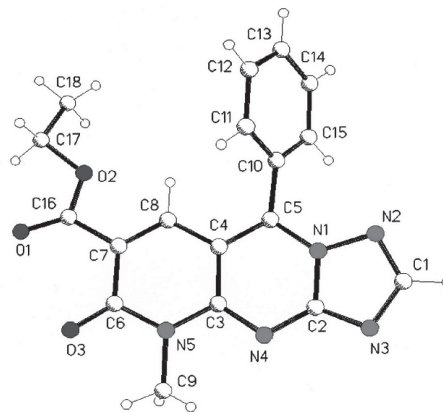
Выяснено, что с 2-аминоазолами и 2-аминоазинами региоселективность гетероциклизаций зависит от таких факторов, как строение и основность амина, наличие протондонорного растворителя. Продуктами данной группы реакций являются производные пиримидин-4-тиона и 4-ариламинопиримидина.

Для избирательного синтеза производных 4-ариламинопиримидина нами разработан альтернативный метод получения, основанный на превращении 2-ацилтиоацетамидов в 3-(R²-амино)-3-метилтио-1-R¹-пропеноны и последующей селективной циклоконденсации их с 2-аминоазолами и 2-аминоазинами.

Изучена региоселективность циклоацилирования 2-функционализированных тиоацетамидов такими реагентами, как оксалилхлорид, ацетилендикарбоновый эфир, 3-арил-2-пропеноил-хлориды и диэтилэтоксиметиленмалонат.

Показано, что продукты циклоацилирования, содержащие вицинальные ароильные и тионную группы, подвергаются S-алкилированию с образованием 3-ароил-2-алкилтиопиридонов. Последние реакцией с 2-аминоазолами (2-аминоазинами) аннелированы в три- и тетрациклические гетеросистемы, в том числе – не описанные ранее.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, ИК, масс-спектрометрии и рентгеновской монокристаллической дифракции.



Общий вид молекулы 7-этоксикарбонил-9-метил-5-фенил-8,9-дигидропиридо[2,3-d][1,2,4]-триазоло[1,5-a]пиримидин-8-она.

Установлено, что региоселективность гетероциклизаций 2-ацилтиоацетамидов и их производных, как правило, определяется принципом ЖМКО.

Литература

1. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. ХГС, 2008, №12, С.1763–1800.
2. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Лозинский М.О. ЖОрХ, 2007, Т.43(10), С.1552–1555.

Синтез бензконденсированных гетероциклов из 2-аллил- и 2-виниланилинов

Гатауллин Р.Р.

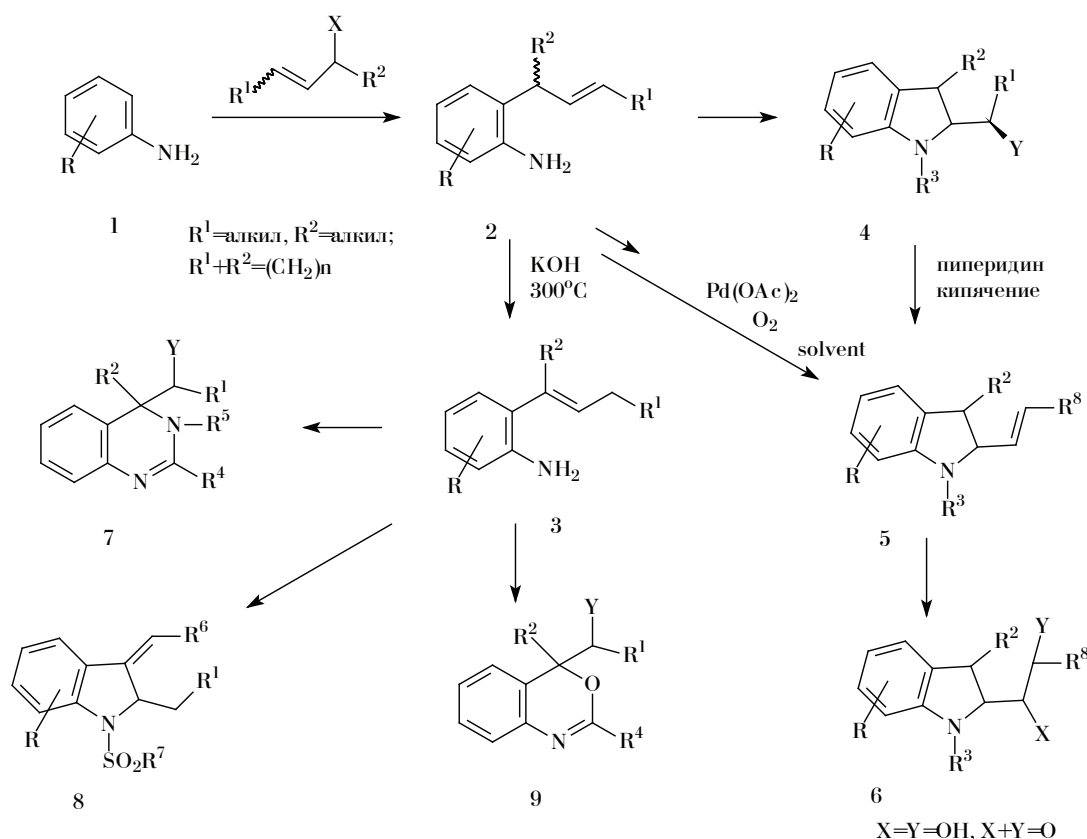
Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
просп. Октября, 71. г. Уфа, 450054, Россия; e-mail: gataullin@anrb.ru

Одним из направлений применения, легко получаемых взаимодействием анилинов **1** с алкенилгалогенидами *орто*-алкениланилинов **2**, является их использование в синтезе различных бензконденсированных гетероциклических соединений. Еще одним полезным в синтетическом плане свойством этих алкениланилинов является то, что при нагревании с гидроксидом калия двойная связь перемещается к ароматическому ядру с образованием производных 2-аминостирола **3** в некоторых случаях практически с количественными выходами. Это позволяет существенно расширить круг получаемых из этих анилинов гетероциклов.

В частности, из 2-алкениланилинов **2**, варьируя условиями реакции и реагентами, мы получали производные индолина **4** с раз-

личными заместителями X как с конденсированными циклоалкановыми фрагментами, так и открытоцепными заместителями. Наличие такого заместителя X, в частности атома йода, позволяет провести реакции как S_N2-замещения по этому углеродному атому, так и осуществить дегидрогалогенирование индолинов **4** с выходом к новому ряду производных 2-винилиндолина **5** с высокими выходами. Облагороженные таким образом двойной связью в боковой цепи индолины **5** легко можно превратить в продукты моногидроксилирования, окисления перманганатом калия, так и эпоксилирования **6** с хорошими выходами.

Производные 2-аминостирола нами использовали для синтеза новых хиназолинов **7**, замещенных аналогов 3-метилендиндола **8** или же бензоксазинов **9**.

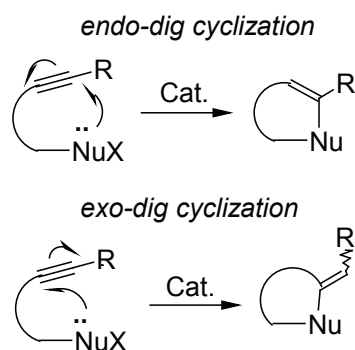


Нуклеофильные циклизации моно- и диалкинилпиразинов и пиридазинов

Гулевская А.В.,
Тягливый А.С.,
Нгуен Тхи Лан Хьонг

Южный федеральный университет, химический факультет,
ул. Зорге, д. 7, г. Ростов-на-Дону, 344090 Россия;
e-mail: agulevskaya@sfnedu.ru

Циклизация алкинов под действием нуклеофилов – весьма эффективный метод синтеза разнообразных карбо- и гетероциклических соединений. В общем случае циклизация протекает в соответствии со схемой 1 и требует присутствия катализатора (основания, комплекса переходного металла или электрофила).



Nu = NH, O, S etc.
X = H or other leaving group

Схема 1

Мы применили данную методологию к синтезу конденсированных пиримидо-пиридазинов, птеридинов и хиноксалинов, в надежде получить соединения, близкие по структуре к некоторым природным веществам. Исходные моно- и диалкинилпиразины и пиридазины **1-4** (схема 2) синтезировали из соответствующих галогенпроизводных по реакции Соногаширы.

В ходе выполнения работы обнаружены ранее неизвестные циклизации алкинов **1-4** под действием нуклеофилов (алкиламинов, карбанионов СН-кислот, азиды натрия и т.д.), позволившие получить молекулы, представленные на схеме 3 (изображены лишь соответствующие гетероциклические скелеты).

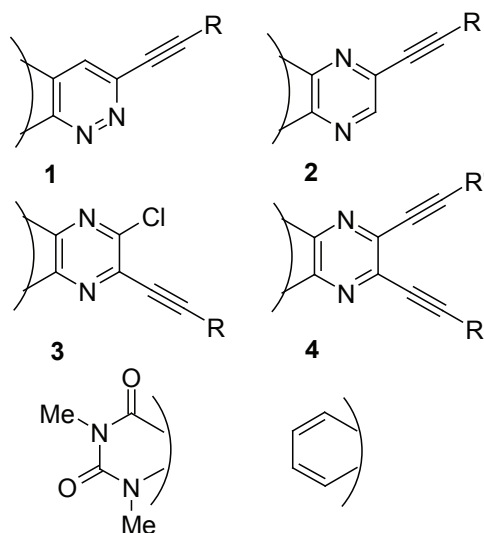


Схема 2

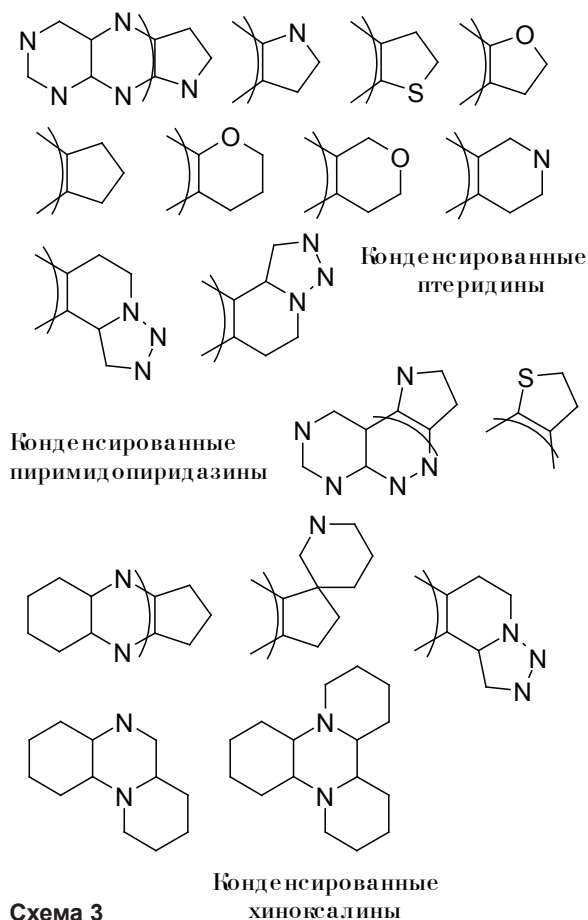


Схема 3

Синтез стероидов, конденсированных с гетероциклами

Заварзин И.В.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
119991 Москва, Ленинский просп. 47; e-mail: zavi@ioc.ac.ru

Стероидные гормоны – наиболее универсальные низкомолекулярные биорегуляторы, вмешивающиеся во многие процессы жизнедеятельности в организме. Необычайно широкий спектр биологических функций стероидных гормонов часто затрудняет или даже делает невозможным их медицинское использование, так как наряду с лечебным действием нередко проявляются побочные нежелательные эффекты. Поэтому одной из актуальных задач химии стероидных соединений является модификация стероидных молекул, таким образом, чтобы сохранив целевое биологическое действие они, в то же время, не давали нежелательных эффектов. Одним из возможных путей модификации является создание гетероциклических производных стероидов.

Исследование синтетических стероидов, конденсированных с гетероциклами, интенсивно развивалось в конце прошлого века, когда были выявлены основные закономерности между структурой стероидной молекулы и ее физиологическими функциями, что привело к созданию целого ряда препаратов широкого спектра действия. Среди гетероциклических стероидов особое место занимают стероиды, конденсированные с гетероциклами в 16,17-положениях кольца D, интенсивное развитие химии которых отмечено в начале XXI века. Интерес к этому классу соединений вызван их уникальными свойствами. Они зачастую проявляют не только высокую гормональную активность, присущую конкретному классу стероидов, но также проявляют высокую антимикробную, в частности, противотуберкулезную активность. Отмечено также, что они являются антиоксидантами, улучшают иммунитет, нормализуют давление и уровень холестерина.

Циклопропаны, алкены и 1,3-диены в синтезе [N,O]-содержащих гетероциклов

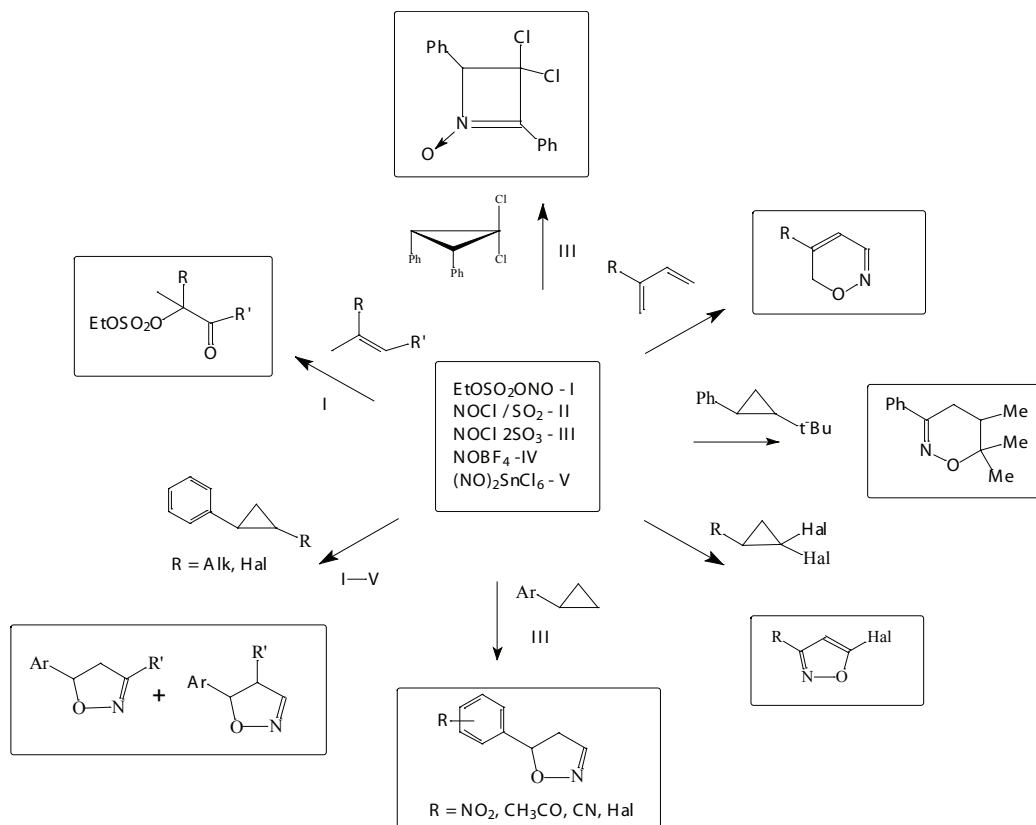
**Зык Н.В.,
Бондаренко О.Б.,
Гаврилова А.Ю.,
Зефилов Н.С.**

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова,
Москва, Россия;
e-mail: bondarenko@org.chem.msu.ru

Реакции электрофильного присоединения к кратным связям являются классическим методом органической химии, позволяющим проводить 1,2-бифункционализацию углеродного скелета. Использование в качестве субстратов циклопропановых производных открывает подходы к 1,3-бифункциональным соединениям. Особый интерес представляют электрофилы, содержащие в своем составе атомы, способные проявлять нуклеофильные свойства. При этом возможно образование продуктов внутримолекулярной циклизации. К числу таких электрофилов относится нитрозоний-катион.

Мы изучали возможности реакции нитрозирования соединений, проявляющих ненасыщенный характер.

Для нитрозирования использованы различные реагенты, как классические (борфторид нитрозония), так и впервые полученные в нашей группе: этилсульфат нитрозония, нитрозил хлорид, активированный оксидом серы(IV) и (VI), гексахлорстаннат нитрозония, позволяющие получать широкий спектр продуктов, среди которых значительную часть составляют [N,O] гетероциклы – 1,2-оксазины, изоксазолины, изоксазолы:



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 11-03-00707).

Проблемы карбенового катализа в органической химии

Коротких Н.И., Саберов В.Ш., Киселев А.В., Маричев К.А., Глиняная Н.В., Швайка О.П.

Институт физико-органической химии и углехимии
им. Л.М. Литвиненко НАН Украины;
Украина, 83114, Донецк, ул. Р. Люксембург, 70

В докладе рассматриваются основные тенденции развития карбенового катализа в органической химии и синтеза карбеновых катализаторов органических реакций. В настоящее время сформированы три основных направления исследований карбено-каталитических процессов в органической химии: 1) катализ органических реакций индивидуальными карбенами; 2) катализ с использованием криптокарбенов; 3) катализ карбеновыми комплексами переходных металлов. Выясняется роль карбеновых форм в каталитических процессах. Освещаются прикладные аспекты карбенового катализа. Обсуждаются проблемы применения различных вариантов карбенового катализа в промышленности.

Каталитические свойства стабильных карбенов рассматриваются на примерах реакций трансэтерификации, бензоиновой конденсации, реакции Штеттера, иных конденсаций, полимеризаций, перегруппировок, реакций замещения. Катализ карбеновыми комплексами металлов показан на примерах реакций: 1) метатезиса олефинов; 2) восстановления кратных связей водородом; 3) восстановления кратных связей спиртами в щелочной среде; 4) восстановления (дегалогенирования) галогенароматических соединений; 5) аминирования галогенароматических соединений (реакция Бухвальда-Хартвига); 6) конденсаций Мизороки-Хека,

Сузуки-Мияуры, Соногаширы. Обсуждается высокий каталитический эффект полимерных карбенов в реакции трансэтерификации (TON 2100–4000, TOF до 5700), обусловленный кооперативным действием карбеновых фрагментов полимерной цепи. Новый вариант катализа позволяет проводить процесс при комнатной температуре с высокими выходами и малыми затратами катализатора (0.03 моль. %). По новой технологии получены образцы дизельного топлива из подсолнечного масла с выходом 88 %. Обнаружен значительный каталитический эффект карбеновых комплексов металлов, в частности, никеля, палладия, меди (I) (наиболее эффективные полимерные краун-карбеновые комплексы) в реакции восстановления кратных связей спиртами в щелочной среде (TON до 50000–85000, TOF до 18000–32000), что дает перспективы для промышленного использования. Карбенокомплексный катализ весьма эффективен в реакции восстановления (дегалогенирования) галогенароматических соединений, что может стать основным путем в переработке галогенароматических соединений (детоксикации отходов производств, пестицидов, фармацевтических препаратов). Катализ карбеновыми комплексами палладия позволяет снизить концентрацию катализатора с 1 моль. % в известных способах проведения каталитической реакции до 0.02–0.03 моль. %.

Новые аспекты реакций замещенных мочевины и их аналогов с бензилом

Кравченко А.Н.,
Баранов В.В.,
Беляков П.А.

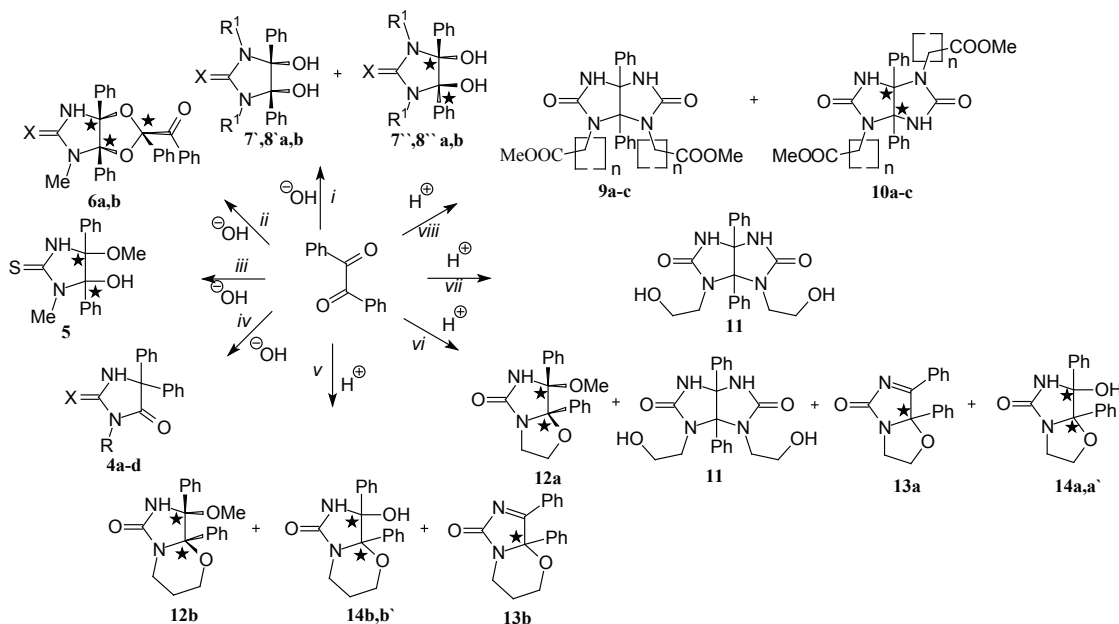
Учреждение российской академии наук Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН;
119991 Москва, Ленинский проспект, 47

Впервые изучены стереохимические аспекты реакций бензила с мочевины и их аналогами.

При исследовании реакций 1-метил-(**1a**), 1-(2-гидроксиэтил)- (**1b**) 1-(3-гидроксипропил)- (**1c**), 1,3-диметил- (**1d**) мочевины, N-карбамоилглицина (**1e**), N-карбамоил-β-аланина (**1f**), N-карбамоил-γ-аминомасляной кислоты (**1g**), 1,3-диметил- (**2a**) и 1,3-диэтил- (**2b**), 1-метил- (**2c**) тиомочевин с бензилом **3** в условиях щелочного или кислотного катализа показано, что на результат реакции влияют как условия синтезов, так и строение мочевины и их аналогов. Все взаимодействия проводили в спиртах, что связано с растворимостью бензила. Установлено, что в присутствии щелочи мочевины **1a-c**, уреидокислота **1f** с бензилом образуют гидантоины **4a-d**. С мочевиной **1a** и тиомочевинной

2c впервые выделены бициклы **6a,b**. При конденсации мочевины **1d** и тиомочевин **2a,b** с бензилом выявлены новые диастереоселективные реакции, протекающие с высокой диастереоселективностью образования *мезо*-форм и рацематов 4,5-дигидрокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-онов(тионов) ДГИ **7** и **7'** и ДГИТ **8'a,b** и **8''a,b**, и установлено влияние на выходы и соотношение диастереомеров ДГИ и ДГИТ количеств мочевины **1d** и тиомочевин **2a,b**, вступающих в реакции с бензилом.

В результате конденсации гидроксимочевин **1b,c** и уреидокилот **1e-g** с бензилом в присутствии кислоты образуются не описанных ранее *цис*- (**9a-c,11**) и *транс*- (**10a-c**) гликольбурилы, а также бициклы **12a,b**; **13a,b**; **14**. Установлено, что эти процессы протекают региоселективно и региоспецифично.



4 X=O, R=(CH₂)₂OH (a), (CH₂)₃OH (b), (CH₂)₂COOMe (c), X=S, R=Me (d);

6 X=O (a), X=S (b); 7, 7' X=O, R¹=Me, 8', 8'' X=S, R¹=Me (a), Et (b); 9, 10 n=1 (a), 2 (b), 3 (c).

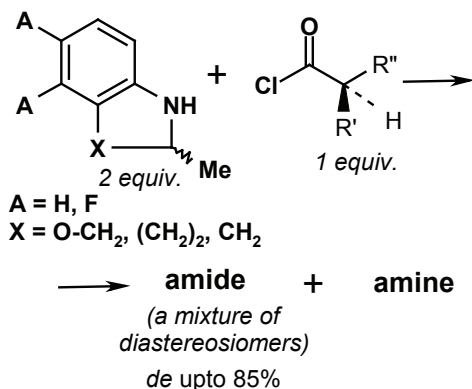
Реагенты и условия: *i* **1d,2a,b**, KOH/MeOH, reflux, 2-7 h; *ii* **1a,2c**, KOH/*i*-PrOH, r.t., 30min; *iii* **2c**, KOH/MeOH, r.t., 30min; *iv* *a*) **2c**, KOH/MeOH, r.t., 24h; *b*) **1a,b,f**, KOH/MeOH, reflux, 1h; *v* *a*) **1b**, HCl/MeOH, reflux, 2h; *b*) **1b**, HCl/*i*-PrOH, reflux, 2h; *vi* **1a** HCl/MeOH, reflux, 2h; *vii* **1b**, HCl/*i*-PrOH, reflux, 2h; *viii* **1e-g**, HCl/MeOH, reflux, 2h.

Кинетическое разделение рацемических гетероциклических аминов в результате ацилирования производными хиральных кислот

Краснов В.П., Левит Г.Л., Груздев Д.А., Чулаков Е.Н., Чарушин В.Н.

Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера
Уральского отделения РАН,
ул. С. Ковалевской / Академическая, 22/20, Екатеринбург, 620990, Россия;
e-mail: ca@ios.uran.ru

Метод кинетического разделения (КР), основанный на разности скоростей превращения индивидуальных стереоизомеров рацемата в реакциях с асимметрическим реагентом и/или катализатором, широко используется для получения оптически чистых биологически активных хиральных веществ и полупродуктов их синтеза. Широкое применение в процессах КР рацемических спиртов и аминов нашли ацилирующие ферменты. В последнее время активно ведутся исследования по синтезу катализаторов асимметрического ацилирования. Альтернативой методам с применением ферментов и хиральных катализаторов в КР спиртов и аминов являются реакции с энантиоочиными ацилирующими реагентами.



Нами разрабатывается оригинальный подход, заключающийся в использовании стереохимически «загруженных» хиральных кислот (хлорангидридов 2-арил-пропионовых кислот и N-защищенных аминокислот) в качестве ацилирующих агентов для КР рацемических аминов.

Проведено систематическое изучение процессов КР гетероциклических аминов – производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 2,3-дигидро-1,4-бензоксазина и индолина. Выявлены факторы, определяющие эффективность КР. Показано, что она зависит как от структуры разделяющих агентов и исходных аминов, так и от условий ацилирования. Варьируя структуру разделяющего агента можно избирательно получать смеси, обогащенные (R)- или (S)-изомером исходного амина. Отобраны наиболее эффективные разделяющие агенты.

На основе проведенных исследований разработаны подходы к получению практически важных соединений, полупродуктов синтеза лекарственных препаратов. В частности, разработан эффективный способ получения (S)-2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4Н-1,4-бензоксазина – ключевого интермедиата в синтезе левофлоксацина, современного антибактериального препарата.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 10-03-00084-а), Уральского отделения РАН (проекты 09-П-3-2001 и 09-И-3-2004) и Государственной программы поддержки ведущих научных школ (НШ-65261.2010.3), а также в рамках выполнения контракта № 02.522.12.2011 ФЦНПТ «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы».

3,4-Дихлор-2(5*H*)-фураноны в синтезе новых серосодержащих гетероциклов

**Курбангалиева А.Р.,
Ежова А.С.,**

Лодочникова О.А.,

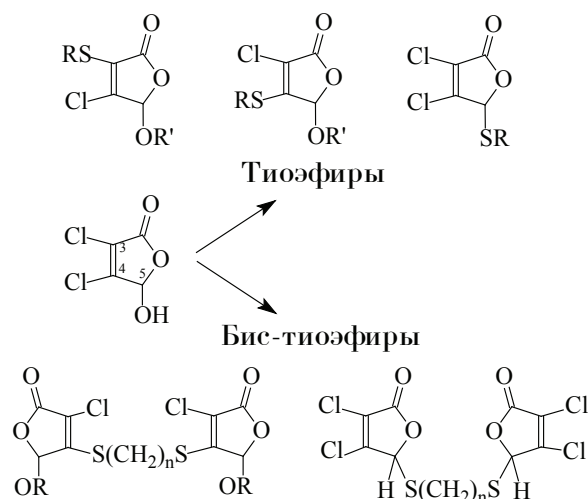
**Бердников Е.А.,
Чмутова Г.А.**

Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета, ул. Кремлевская, д. 18, Казань, 420008, Россия;
e-mail: Almira.Kurbangalieva@ksu.ru.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, Казань, ул. Арбузова, д. 8, Казань.

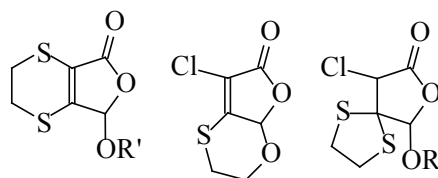
Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета, ул. Кремлевская, д. 18, Казань, 420008, Россия
e-mail: Almira.Kurbangalieva@ksu.ru

Проведено систематическое исследование реакционной способности 5-гидрокси-3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранона (мукохлорной кислоты) и его тио- и алкоксипроизводных по отношению к ароматическим и гетероциклическим тиолам и серосодержащим бинуклеофильным реагентам (2-меркаптоэтанол, этан-1,2-дитиол, пропан-1,3-дитиол, 1,2-фенилендиметантиол). При варьировании условий эксперимента (кислотный и основной катализ) осуществлено селективное введение SR заместителей в разные положения кольца (атомы C₃, C₄ и C₅) и получены тиоэфиры и «мостиковые» бис-тиоэфиры с –S(CH₂)_nS- цепочкой, связывающей два лактонных фрагмента по атомам углерода C₄ или C₅:

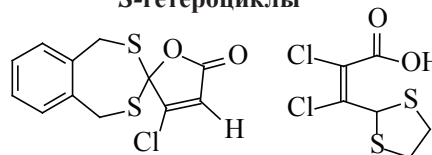


В реакциях 3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранонов с бинуклеофильными реагентами наблюдается структурное многообразие образующихся

продуктов; в различных условиях получены новые сернистые гетероциклы разного структурного типа (моно- и бициклические конденсированные и спиро-соединения, производные акриловой кислоты и др.). Кристаллическая и молекулярная структура большого числа соединений детально изучена методом рентгеноструктурного анализа.



S-гетероциклы



Анализ полученных синтетических результатов позволил предложить возможные механизмические схемы реакций замещения, циклизации, размыкания циклической фураноновой структуры, приводящих к выделенным продуктам, в том числе и неожиданно строения. Обсуждены стереохимические аспекты изученных реакций.

Разработаны препаративные методы синтеза сульфоксидов и сульфонов 2(5*H*)-фуранонового ряда. Поиск условий селективного окисления моно- и дитиопроизводных до сульфоксидов показал, что на характер продуктов окисления существенное влияние оказывают природа окислителя, условия проведения реакций, а также положение SR заместителя в лактонном цикле.

Новые направления в химии диоксогетероциклов

Масливец А.Н.

Пермский государственный университет,
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15, e-mail: koh2@psu.ru

В продолжение исследований нуклеофильных и термолитических превращений диоксогетероциклов нами усовершенствованы ранее известные и разработаны новые методы синтеза замещенных фуран-2,3-диононов, в том числе 4-функциональнозамещенных, моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-диононов и 1*H*-пиррол-2,3-диононов, аннелированных по стороне [а] различными гетероциклами, и изучены их реакции с различными моно- и бифункциональными реагентами, протекающие как в условиях термолитического с генерированием соответствующих ацилгетерокумуленов (ацилкетенов, имидоилкетенов, гидразоноилкетенов, гетероилкетенов и т.п.), так и с участием самих диоксогетероциклов. Впервые исследованы каскадные и мультикомпонентные гетероциклизации диоксогетероциклов под действием моно- и бифункциональных реагентов.

На основе описанных взаимодействий предложены удобные препаративные методы синтеза карбонильных производных пирролидина, индолина, изохинолина, пиразола, хиноксалина, конденсированных гетероциклических систем пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, пирано[4,3-*b*]пиррола, бензо[*a*]феназина, пирроло[1,2-*a*]хиноксалина, ансамблей гетеросистем – оксопроизводных 3-[(хиноксалин-2-ил)метил]хиноксалина, 3-[изохинолин-1-илиден]пирролидина, 4-[хиноксалин-2-ил]фурана, 3а-(пирен-3-ил)-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазина, 3-[1,3-оксазин-5-ил]безо[*b*][1,4]оксазина, 4-(хиноксалин-2-ил)пиррола, 3-(хиноксалин-2-ил)пиррола, 2-{{1,4}диоксино[2,3-*g*]изохинолин-6-илиден}пиразола, спиро-бис-гетероциклических систем спиро[пиррол-2,3'-пиррола], спиро[индол-3,2'-пиррола], спиро[хиноксалин-2,2'-пиррола], спиро[акридин-9,3'-пиррола], спиро[фуран-2,3'-индола], спиро[хромен-4,3'-пиррола], спиро{пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,2'-пиррола}, спиро{азол-2,2'-бен-

зо[*b*][1,4]диазина}, спиро{азолан-2,2'-бензо[*b*][1,4]-диазина}, спиро{бензо[*f*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-9,2'-пиррола}, 1,3,6-триазаспиро[4.4]нонана, мостиковых гетероциклических систем 7-окса-2,9-дiazатрицикло[6.2.1.0^{1,5}]ундекана, 1,7-дiazаспиро[4.4]нонана, 8,11-дiazатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекана, 4,6,8,11-тетраазатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекана, 3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадекана, 15-окса-3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадекана и их гомологов.

Разработаны два новых подхода к построению системы 13-азастероидов.

Структура синтезированных гетеросистем подтверждена данными РСА.

В докладе представлены результаты работ, опубликованных за последние три года в *ЖОрХ*, 2008, **44**, 587, 612, 706, 710, 777, 779, 848, 943, 1103, 1197, 1202, 1418, 1870, 2009, **45**, 130, 743, 958, 965, 1125, 1272, 1276, 1427, 1531, 1535, 1582, 1583, 1587, 1734, 1741, 1874, 1878, 2010, **46**, 261, 396, 548, 613, 941, 930, 940, 941, 1101, 1173, 1540, 1876, 2011, **47**, 94 и в *ХФЖ*, 2010, 14 (9), 7 (11), а также находящихся в печати, полученных *Патентов РФ* на способы синтеза и физиологическую активность №№ 2320660, 2316557 (2008), 2360914, 2365592, 2374231, 2374232 (2009), 2383549, 2387651, 2402534 (2010).

Работа выполнена при участии З.Г. Алиева, А.В. Бабеншевой, Ю.Н. Банниковой, К.С. Боздыревой, Н.В. Бубнова, Е.С. Денисламовой, М.В. Дмитриева, М.И. Кодесса, М.А. Крючковой, Н.В. Кудреватых, В.А. Масливец, Р.Р. Махмудова, И.В. Машевской, И.Г. Мокрушина, Н.Л. Рачевой, П.С. Силайчева, П.А. Слепухина, Е.Е. Степановой, В.В. Халтуриной, М.А. Чудиновой, Ю.В. Шкляева, С.Н. Шурова.

Планируется дальнейшее расширение разработанной методологии построения малодоступных гетеросистем.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 07-03-96036, 08-03-01032, 11-03-00916) и Минобрнауки РФ (проект 2.19.10).

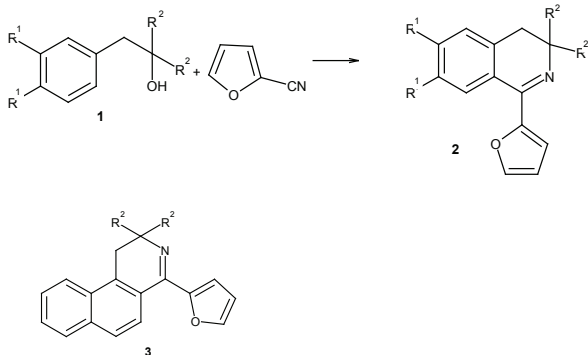
Реакции гетероциклизации в ряду гидрированных 3,3-диалкилизохинолинов

Михайловский А.Г.,
Ефремова Н.Г.,
Сурикова О.В.,
Вахрин М.И.

Пермская государственная фармацевтическая академия,
614990 Россия, Пермь, ул. Полевая 2;
e-mail: neorghim@pfa.ru

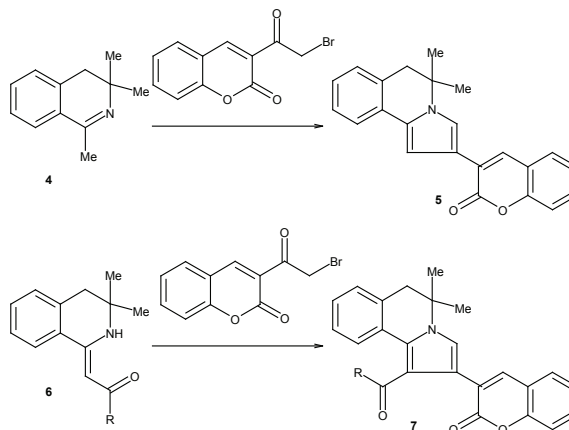
Ранее мы сообщали об использовании карбонильных производных гидрированных изохинолинов в синтезе гетероциклических систем. Целью данной работы является синтез соединений, сочетающих в своей структуре одновременно изохинолин и другие гетероциклы в боковой цепи или аннелированные с изохинолином.

Продолжая исследования в области циклоконденсации нитрилов, мы установили, что карбинолы формулы **1** при взаимодействии с 2-цианофураном образуют производные 1-(2-фурил)-3,3-диалкилизохинолина **2** ($R^1=H$, MeO; $R^2+R^2=2Me$, Me+Et, $(CH_2)_4$ и др.). Соответствующие производные нафталина дает в этой реакции соединение **3**.



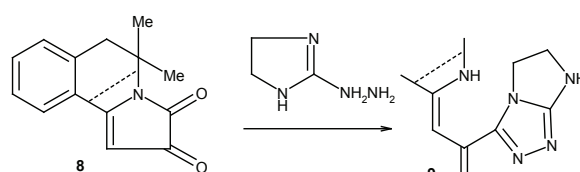
Классической реакцией построения системы пирроло[2,1-*a*]изохинолина является реакция Чичибабина, один из вариантов которой заключается во взаимодействии енаминов с α -галогенкетонами. В качестве последних заслуживают внимания 3-бромацетилкумарины, т.к. в этом случае образуется система, состоящая из двух самостоятельных фрагментов – пирроло[2,1-*a*]изохинолина и кумарина.

Исследования показали, что при взаимодействии 3-бромацетил-кумарина с енамими **4,6** образуются пирроло[2,1-*a*]изохинолины **5,7**.



Полученные соединения имеют в своей структуре фрагменты диенов, что позволяет рассматривать их в качестве новых потенциальных реагентов в гетероциклическом синтезе.

В продолжение наших исследований в области гетероциклизации с использованием пирроло[2,1-*a*]изохинолинов мы установили, что реакция этих соединений, например, диоксопирролина **8**, с 2-гидразино-4,5-дигидроимидазолом, приводит к расщеплению лактамной связи с образованием системы имидазо[1,2-*c*]1,2,4-триазола (соединение **9**).



Аналогично для гетероциклизации были использованы другие бинуклеофилы: *o*-аминофенол, *o*-аминотиофенол, 1,8-нафтилендиамин, *o*-фенилендиамин, 1,2-диаминоциклогексан, 4-нитро-2-аминофенол, тиосемикарбазид.

Некоторые из полученных веществ обладают выраженным антимикробным действием.

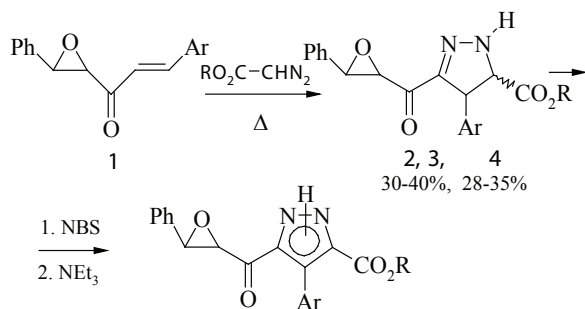
Диазосоединения в реакциях с ненасыщенными эпоксикетонами

Михалёнок С.Г.,
Кузьменок Н.М.

Белорусский государственный технологический университет, ул. Свердлова, д.13а,
Минск, 220050, Республика Беларусь;
e-mail: serge_msg@yahoo.com

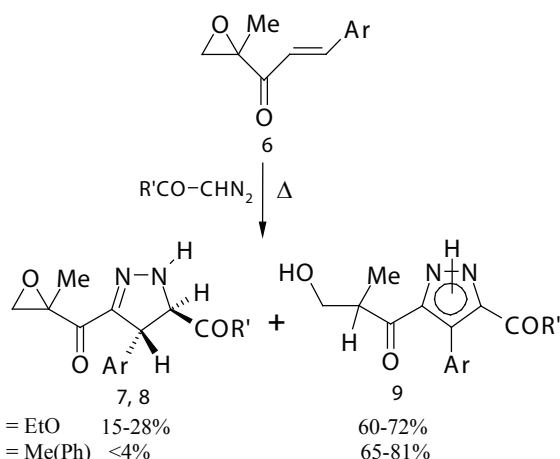
Данная работа посвящена разработке методов синтеза эпокси(гидрокси)алканоил замещенных производных пиразола и 4,5-дигидро-1*H*-пиразола – синтонов для синтеза структурных аналогов алкалоида витамина, а также с целью изучения регио- и стереохимических закономерностей циклоприсоединения диазосоединений к α,β -ненасыщенным эпоксикетонам.

Циклоприсоединение алкилдиазоацетатов к эпоксиенонам, содержащих α,β -дизамещенный оксирановый цикл **1** приводит к смеси трех веществ с выходами 58-75 %, два из которых **2, 3** являются диастереомерными *транс*-4,5-дигидро-1*H*-пиразолами, а третье – их изомером с цис-идным расположением заместителей в 4,5-дигидро-1*H*-пиразольном кольце **4** в приблизительно равном соотношении *транс*- и *цис*-изомеров. Принадлежность трех диастереомерных *транс*- и *цис*-дигидропиразолов **2-4** к одному региоизомерному ряду доказано их окислением в соответствующие 1*H*-пиразолы **5**.



Циклоприсоединение алкилдиазоацетатов к эпоксиенонам, содержащих α,α -дизамещенный оксирановый цикл **6**, в ана-

логичных условиях приводит к образованию смеси двух диастереомерных *транс*-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **7, 8** с выходами 60-72 %, а также к 4-арил-3(5)-(3-гидроксиалканоил)-5(3)-карбэтокси-1*H*-пиразолам **9** с выходом 15-28 %. Если в качестве 1,3-диполя использовать диазоацетон или диазоацетофенон основными продуктами реакции являются 3(5)-ацетил(бензоил)-5(3)-(3-гидроксиалканоил)-4-фенил-1*H*-пиразолы **9** с выходом 65-81%.



Соединения **9** являются продуктами внутримолекулярной окислительно-восстановительной перегруппировки первоначально образующихся дигидропиразолов. В результате происходит ароматизация азот- и восстановительное раскрытием кислородсодержащего циклов.

Отличие в реакционной способности эпоксиенонов с α,α - и α,β -дизамещенным оксирановым циклом объясняется рядом факторов, обуславливающих реализацию наблюдаемых конкурирующих процессов.

Амиды тиено[2,3-*d*]тиазола и тиено[2,3-*d*]имидазола

Пушкарёв П.А.,
Котляр В.Н.,

Борисов А.В.,

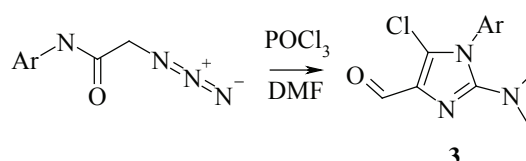
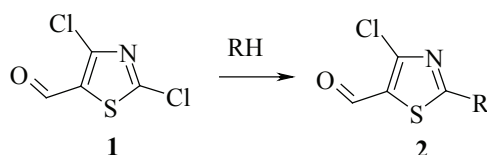
Орлов В.Д.

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина,
Украина, Харьков 61077, пл. Свободы, 4.

Национальный фармацевтический университет,
Украина, Харьков 61002, ул. Пушкинская, 53; e-mail: orlov@univer.kharkov.ua.

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина
Украина, Харьков 61077, пл. Свободы, 4

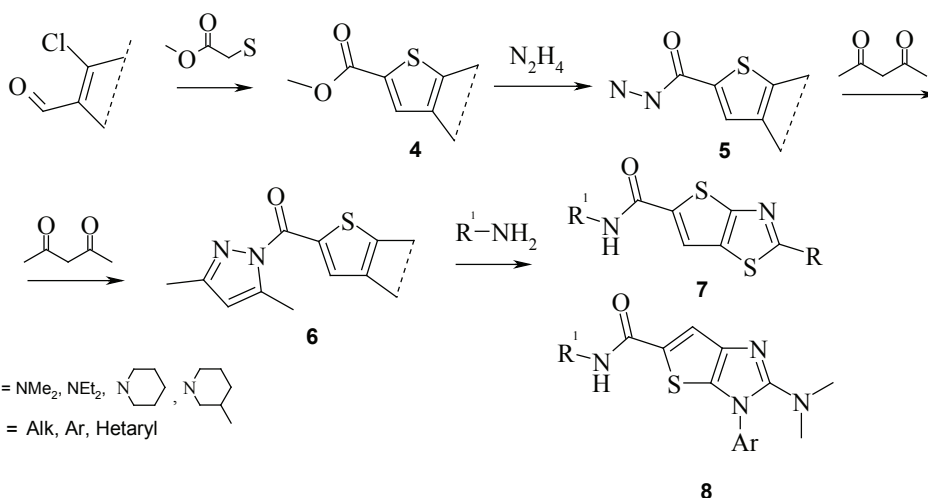
Бициклы тиено[2,3-*d*]имидазола и тиено[2,3-*d*]тиазола, как структурные единицы, рассматриваются в современной химии гетероциклов как электронные аналоги бензимидазола и бензтиазола, вследствие чего для них следует ожидать высокой биологической активности, что прогнозируется и теоретическими расчетами. Поэтому целью работы стала разработка метода синтеза этих бициклических систем. За основу были взяты альдегиды **1** и **3**.



Альдегид **1** интересен тем, что он легко модифицируется по положению **2** тиазольного кольца, а вариация альдегидов **3** достигается изменением арильных заместителей в исходном азиде.

В практическом плане интересными оказались и соединения **6**, поскольку для них обнаружена ярко выраженная флуоресценция.

Структуры всех синтезированных соединений подтверждены методами элементного анализа, ИК и ЯМР-спектроскопии.



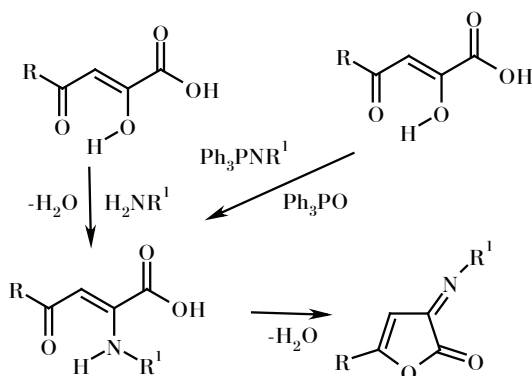
Синтез и химические превращения 5-арил-3-имино-3H-фуран-2-онов

Рубцов А.Е.

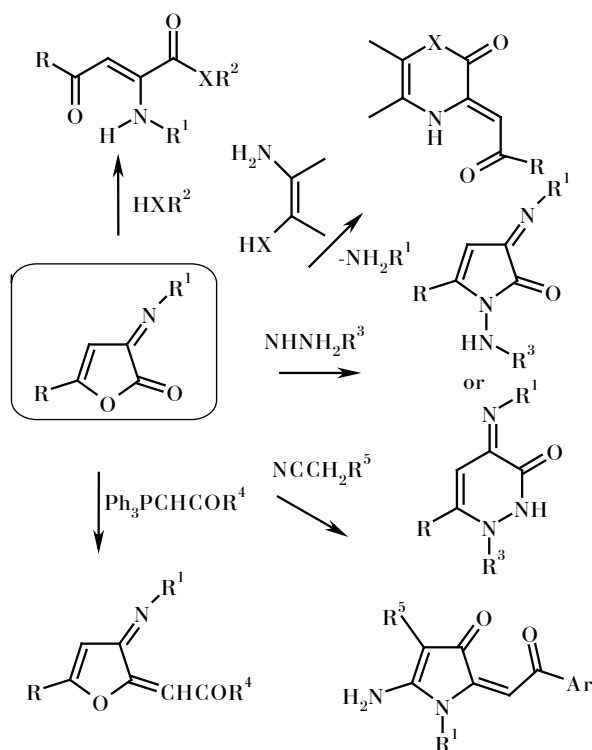
Пермский государственный университет,
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15; e-mail: rubtsov@psu.ru

С точки зрения синтеза новых соединений, имеющих практическое применение в качестве биологически активных веществ или структурных блоков для построения новых соединений значительный интерес представляют иминофураны [1]. N-Замещенные иминофураноны получены около ста лет назад, однако, систематическому изучению подвергались только N-замещенные 2-имино-2H-фуран-3-оны. В тоже время N-замещенные 3-имино-3H-фуран-2-оны практически не изучались, как с химической, так и биологической точек зрения. Наличие в молекулах 3-имино-3H-фуран-2-онов нескольких электродефицитных атомов приводит к возможности образования в реакциях их дециклизации и рециклизации с моно- и бинуклеофилами разнообразных ациклических и гетероциклических соединений. Возможность варьирования заместителей в иминофункции и в гетероцикле еще более увеличивают их препаративную ценность.

В докладе будут рассмотрены методы синтеза N-замещенных: 2-амино(гидразоно)-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот и их лактонов 5-арил-3-имино(гидразоно)-3H-фуран-2-онов.



А также получение разнообразных соединений ациклического и гетероциклического строения на основе химических превращений N-замещенные 3-имино-3H-фуран-2-онов.



Разработанные методы просты по выполнению, позволяют получать соединения с заданной комбинацией заместителей и могут быть использованы в качестве препаративных. У ряда соединений обнаружена биологическая активность на уровне препаратов, используемых в медицине.

Литература

1. Залесов В.В., Рубцов А.Е. // ХГС. 2004, 2, 164.

Синтез производных 2,3',4'-трициандифенила и функционализированных арилфталоцианинов на их основе

**Селиванова Г.А.,
Горюнов Л.И.,
Амосов Е.В.,
Васильев В.Г.,
Штейнгарц В.Д.
Балина С.В.,
Лукьянец Е.А.**

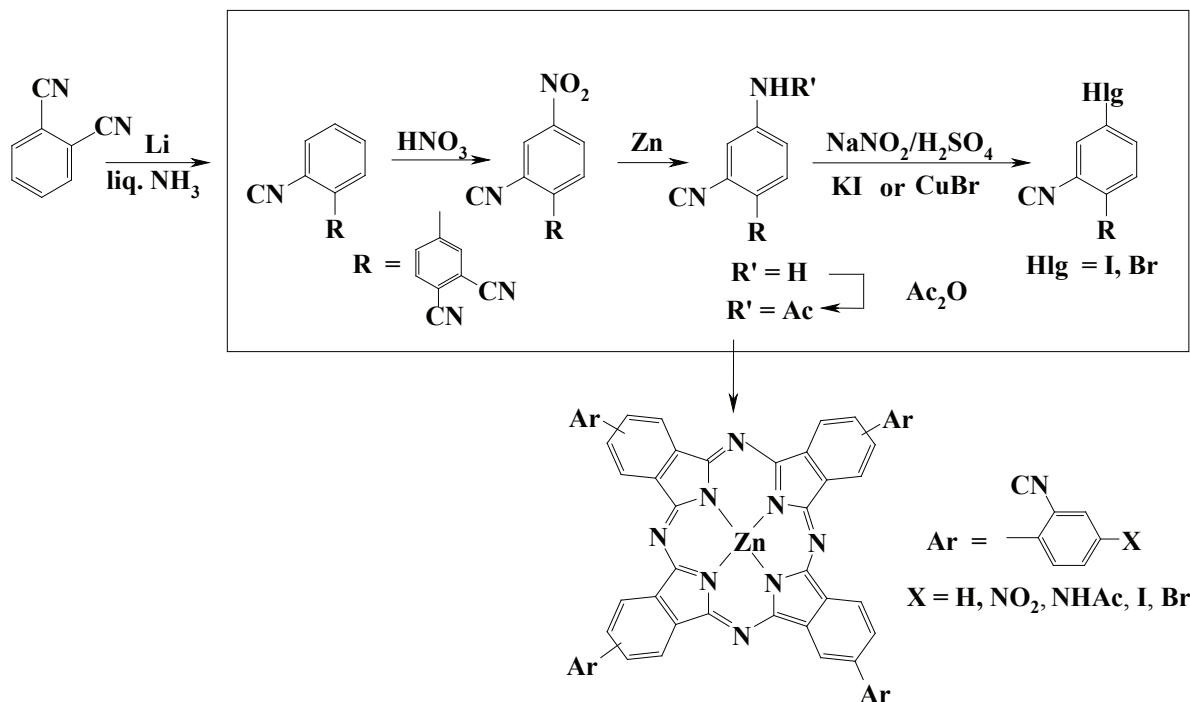
Учреждение Российской академии наук
Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения РАН,
630090, Новосибирск, просп. Ак. Лаврентьева, 9;
e-mail: galseliv@nioch.nsc.ru.

Новосибирский государственный университет,
630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

Государственный научный центр «Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей»,
123995 Москва ГСП-5, ул. Б. Садовая, д. 1, корп. 4

Разнообразие сфер использования фталоцианинов делает необходимым широкое варьирование их строения и, соответственно, присутствия удобных для этого структурных фрагментов в их предшественниках – фталонитрилах. Одним из таких фрагментов является трудно вводимый традиционными методами арильный остаток. В настоящей рабо-

те, исходя из 2,3',4'-трициандифенила, ставшего легко доступным путем восстановительной конденсации фталонитрила [1], получены его 4-X-производные (X = NO₂, NH₂, NHAc, I, Br) и синтезированы цинковые комплексы соответствующих тетраарилфталоцианинов.



Литература

1. Е.В. Пантелева, Т.В. Ваганова, Е.А. Лукьянец, В.Д. Штейнгарц, ЖОРХ, 42, 13301 (2006).

Новые изомерные и таутомерные превращения продуктов взаимодействия α -(тригалогэтилиден)нитроалканов с енаминами циклоалканонов

Сосновских В.Я.,
Коротаев В.Ю.,
Барков А.Ю.

Уральский государственный университет им. А.М. Горького, пр. Ленина 51,
620083 Екатеринбург, Россия;
e-mail: Vyacheslav.Sosnovskikh@usu.ru

Известно, что нуклеофильное присоединение енаминов к сопряженным нитроалканам является эффективным методом синтеза нитроалкилированных енаминов и γ -нитрокетонов [1]. В ряде случаев эта реакция может давать циклобутаны и 1,2-оксазин *N*-оксиды, представляющие собой высокоактивные 1,3-диполи, способные присоединяться по кратным связям и реагировать как с электрофилами, так и нуклеофилами [2].

Мы нашли, что 1,2-оксазин *N*-оксиды **1a–c**, полученные из енаминов циклогексана и α -(тригалогэтилиден)нитроэтана в гексане, самопроизвольно при $\sim 20^\circ\text{C}$ перегруппировываются с сужением цикла в 1-пирролин *N*-оксиды **2a–c** с выходами 38–42% (схема 1).

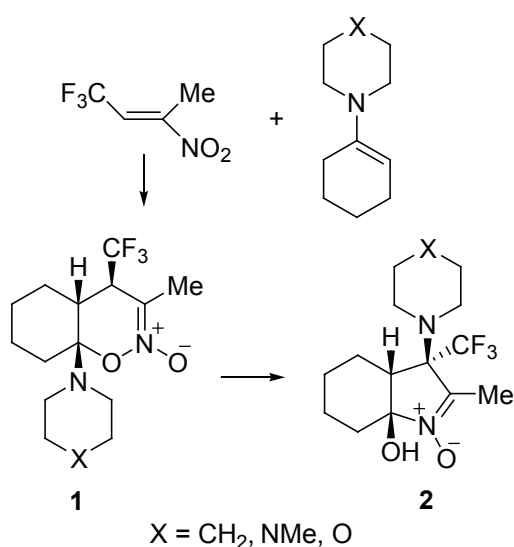


Схема 1.

Реакция (трихлорэтилиден)нитрометана с этими же енаминами в бензоле ведет к получению циклобутанов **3**, которые в растворе CDCl₃ находятся в равновесии с тризамещенными енаминами **4** (3:4 \approx 1:4). Смеси того же состава образуются и из **4**, которые могут быть получены при обработке (трихлорэтилиден)нитрометана енаминами в хлороформе. Данное превращение является первым примером кольцато-цепной таутомерии в циклобутановом ряду. Состав таутомерной смеси мало зависит от природы амина, которая влияет только на время установления равновесия (например, 0.5 и 3 ч для пиперидинового и *N*-метилпиперазинового циклобутанов соответственно), после чего в растворе начинает накапливаться тетразамещенный енамин **5**, являющийся конечным продуктом реакции.

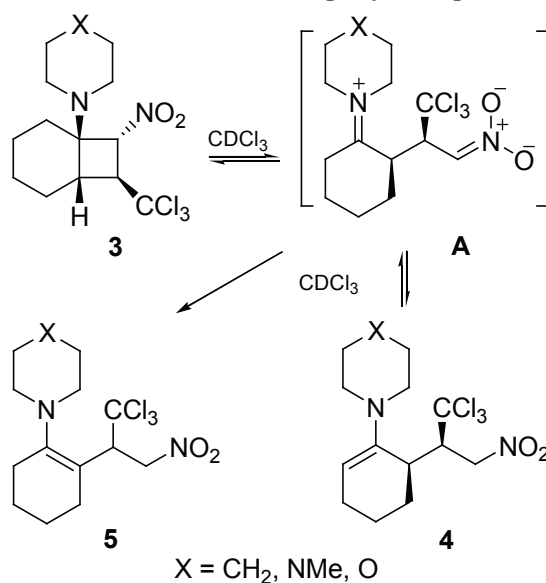


Схема 2.

Литература

1. (a) Bradamante, P.; Pitacco, G.; Risaliti, A.; Valentin, E. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 2683; (b) Felluga, F.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Valentin, E. *Tetrahedron* 1989, 45, 5667; (c) Pitacco, G.; Pizzioli, A.; Valentin, E. *Synthesis* 1996, 242.
2. Ioffe, S. L. In *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*, 2nd Edition; Feuer, H.; Ed. John Wiley & Sons: Chichester, 2008, 435–748.

Новый подход к стерео- и энантиоселективному синтезу замещенных пирролидинов и их производных

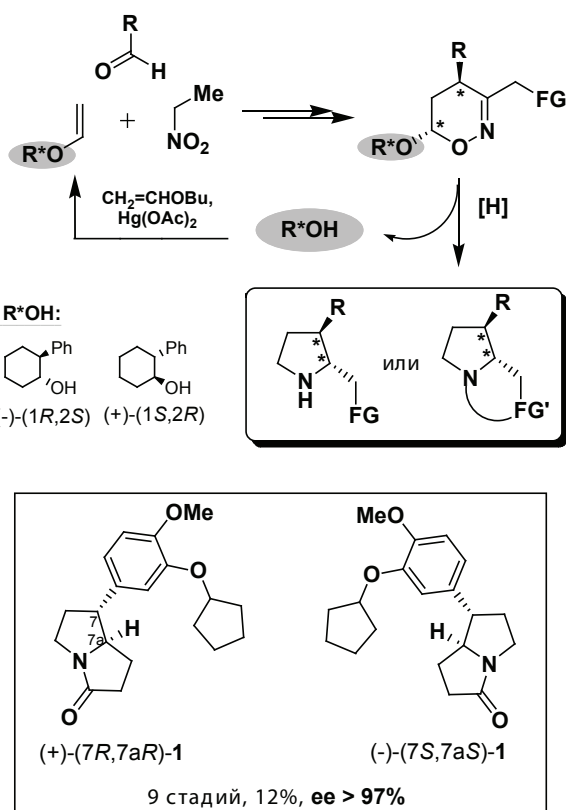
Сухоруков А.Ю.,
Иоффе С.Л.,
Тартаковский В.А.

Институт Органической Химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
119991, г. Москва, Ленинский просп., 47

Пирролидиновый цикл является базовым структурным фрагментом многих природных соединений, фармакологически активных молекул, а также хиральных органокализаторов. Однако арсенал современных методов стерео- и энантиоселективного синтеза не обеспечивает общего доступа к ползамещенным пирролидинам. В этой ситуации создание новых подходов к конструированию молекул этого класса становится актуальной задачей.

В работе предложен новый подход к стереоселективному синтезу транс-2,3-дизамещенных пирролидинов и их производных из нитроэтана и доступных предшественников (Схема). Он включает генерацию С-3 функционализированных шестичленных циклических эфиров оксимов и их стереоселективное восстановление. Использование виниловых эфиров хиральных спиртов в качестве компонентов для сборки 1,2-оксазинового цикла позволяет реализовать подход асимметрически. При этом исходно взятый оптически чистый спирт выступает в качестве хиральной вспомогательной группы и регенерируется на стадии восстановления в пирролидины.

Предлагаемая стратегия была успешно применена в полном энантиоселективном синтезе обоих энантиомеров пирролизидинона **1**, высокоактивного ингибитора фосфодиэстеразы ФДЭ IVb. Последний был предложен компанией GlaxoSmithKline в качестве перспективного препарата для лечения расстройств центральной нервной системы.



Схема

Литература

1. S. E. Denmark, A. Thorarensen, Chem. Rev., 1996, 96, 137.
2. A. Yu. Sukhorukov, A. V. Lesiv, Yu. A. Khomutova, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovsky, Synthesis, 2009, 1999.

Новые реакции и модуляция флуоресценции производных кумарина и его аналогов

Травень В.Ф.

РХТУ им. Д.И. Менделеева, 125047, г. Москва, Миусская ул. 3

В докладе обсуждаются новые реакции гетероциклизации и изомеризации, изученные в ряду производных кумарина и его аналогов – 2-хинолона, дегидрацетовой кислоты, 2-пиридона:

- ценными исходными субстратами в реакциях гетероциклизации найдены 1,3,2-диоксаборины и аналоги халконов, полученные из соответствующих ацил(гидрокси)гетероаренов;
- повышенную способность к изомеризационным превращениям обнаружили имины гидрокси(формил)гетероаренов.

Особое внимание в докладе уделяется способности новых производных кумарина и его аналогов к модуляции флуоресценции под действием различных факторов:

- фотооблучение, сопровождаемое как обратимыми, так и необратимыми изменениями флуоресценции;
- влияние растворителя, вызывающее изомеризационные, в том числе таутомерные превращения производных гетероаренов;
- взаимодействие с биоорганическими субстратами, сопровождаемое образованием водородных связей и конформационными изменениями молекулы производного гетероарена.

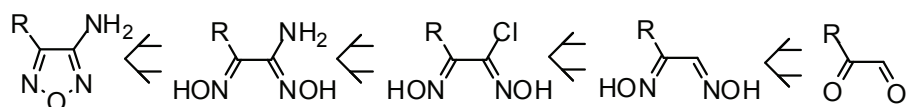
В докладе обсуждаются примеры использования эффектов модуляции флуоресценции в создании новых материалов оптоэлектроники, средств записи и хранения информации, сенсорных структур и устройств.

Аминофуразаны: синтез и реакционная способность

Шереметев А.Б.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук;
119991, Москва, Ленинский пр. 47; e-mail: sab@ioc.ac.ru

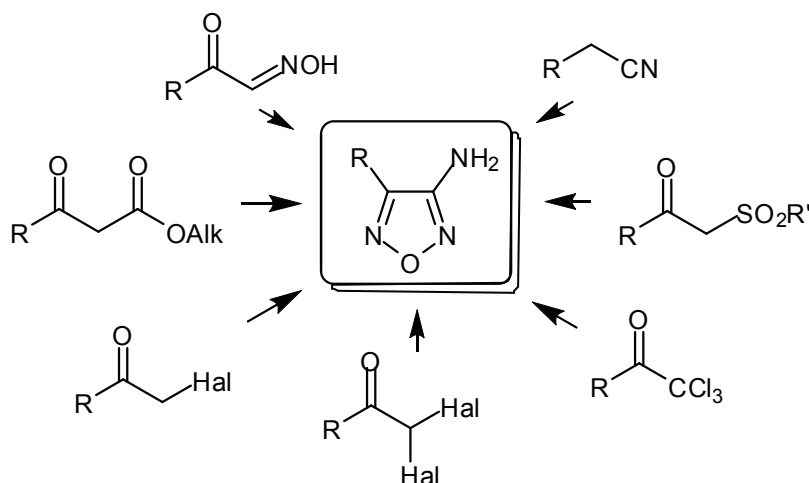
Наиболее очевидная ретроспективная схема синтеза аминофуразанов (АФ) базируется на соответствующих 1,2-дикетонах. Однако на практике, этот подход ограничен доступностью этих дикетонов, а многостадийность процесса обуславливает не высокие выходы целевых АФ.



Для получения ряда АФ удалось разработать one-pot процессы, опирающиеся на легкодоступное сырье и простые недорогие реагенты.

Значительный электроноакцепторный характер фуразанового цикла, в сочетании с

высокой степенью фиксации порядка связей в цикле, определяют реакционную способность всех его производных. АФ практически не проявляют свойств, присущих обычным аминам (например, прямое алкилирование аминогруппы обычно невозможно, а соли из этих аминов мгновенно разрушаются водой). Тем не менее, разработаны способы вовлечения АФ в широкий круг реакций. На сегодняшний день АФ можно отнести к «строительным блокам» успешно применяемым в целенаправленном синтезе.



Литература

1. A. B. Sheremetev, N. N. Makhova, W. Friedrichsen, "Monocyclic Furazans and Furoxans". Adv. Heterocycl. Chem., Academic Press, 2001, 78, 65-188.
2. А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин, Успехи химии, 2003, 72, 93-107 [Russ. Chem. Rev., (Engl. Transl.), 2003, 72, 87-100].

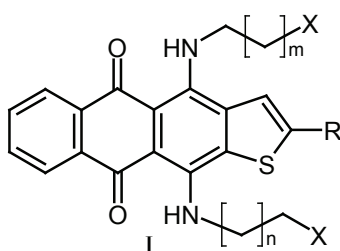
Отдельные части работы выполнены при поддержке программы отделения РАН ОХНМ-04.

Синтез и связь структура – активность в серии потенциальных ДНК-лигандов на основе антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионов

Щекотихин А.Е.,
Преображенская М.Н.

НИИНА им. Г.Ф. Гаузе,
Б. Пироговская, д. 11, Москва, 119021, Россия

ДНК-специфичные лиганды способны ингибировать ряд ДНК-зависимых ферментов и индуцировать гибель клеток. К препаратам этого типа относятся противоопухолевые антрациклиновые антибиотики и их аналоги. Нами ведется поиск веществ с противоопухолевой активностью среди гетероаренантрахинонов [1]. С целью выявления связей структура-активность и отбора препаратов с улучшенными химиотерапевтическими свойствами нами синтезирована серия ДНК-лигандов на основе производных 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона **I**.



Для получения аминокантрадиофендионов нами разработана методология, основанная на реакции нуклеофильного ароматического замещения алкоксигрупп аминами. В соответствии с этим подходом были получены некоторые 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионы [2, 3], являющиеся полупродуктами для синтеза 4,11-диаминоантрадиофендионов.

В 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионах метоксигруппы легко замещаются алифатическими диаминами, давая соответствующие 4,11-аминоантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионы (**I**). Этим методом была получена серия потенциальных ДНК-лигандов, различающаяся структурой боковых аминогрупп (**X**), длиной спейсортных групп боковых цепей ($n = m = 1-3$) и заместителем в положе-

нии 2 гетероциклического ядра ($R = H$, аминокантонил, гидразинокантонил).

Нами обнаружено, что в 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионе метоксигруппа в положении 4 более реакционноспособна, чем в положении 11. Это свойство было использовано для синтеза серии антрадиофендионов с различной структурой боковых цепей в положениях 4,11 ($m=2, n=1$ и $m=1, n=2$).

Кроме того, модификацией аминокантонных **I** ($X = NH_2$) была получена серия антрадиофендионов, содержащих в боковых цепях основные группы с делокализованными зарядами ($X =$ гуанидино и амидиногруппы).

Исследование биологических свойств показало, что производные химотипа **I** обладают высокой цитотоксичностью, причем ряд из них активен в отношении опухолевых клеток с множественной лекарственной устойчивостью. В результате оптимизации структуры были выявлены соединения-лидеры с различной длиной спейсортных групп в боковых цепях (**I**, $m = 2, n = 1$). Этот химотип перспективен для дальнейшего углубленного изучения.

Изучение механизмов действия антрадиофендионов **I** показало, что они связываются с ДНК и ингибируют ДНК-зависимые ферменты (топоизомеразу **I** и теломеразу). Кроме того, обнаружено, что антрадиофендионы, имеющие в боковых цепях основные группы с делокализованными зарядами, являются высокоспецифичными ингибиторами митотической киназы СК1.

Литература

1. Shchekotikhin A.E., et al. Bioorg. Med. Chem. 17, 1861 (2009).
2. Щекотихин А.Е., и др. ХГС, 538 (2007).
3. Синкевич Ю.Б., и др. ХГС, 1478 (2007).

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Президента РФ МД-242.2010.4, НШ-5290.2010.4.

