

ЕНАМИНЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ IV Всероссийская конференция



Г.В. Чернова,
кандидат технических наук,
ученый секретарь
Института технической
химии УрО РАН

В Институте технической химии Уральского отделения РАН с 22 по 26 октября 2007 года прошла IV Всероссийская конференция **«ЕНАМИНЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ»** (Синтез и биологическая активность азотсодержащих соединений), посвященная 90-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ, профессора В.С. Шкляева (1917–2003).



В работе конференции приняли участие более 80 ученых академических и отраслевых научно-исследовательских организаций, вузов. Это представители МГУ им. Ломоносова (Москва), Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Российского университета дружбы народов (Москва), МИТХТ им. М.В. Ломоносова (Москва), Центра фотохимии РАН (Москва), Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург), Казанского государственного технологического университета (Казань), Института органической и физической химии им. А.Е. Арбу-

зова Казанского НЦ РАН (Казань), ООО Лаборатории «Новые горизонты химии» (Москва), Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Института органической химии Уфимского НЦ РАН (Уфа), Пермского государственного университета им. А.М. Горького (Пермь), Пермской государственной сельскохозяйственной академии (Пермь), Пермской государственной фармацевтической академии (Пермь), Пермского государственного технического университета (Пермь), Уральского государственного университета (Екатеринбург), Харьковского на-



ционального университета им. В.Н. Каразина (Харьков), Омского государственного университета им. Ф.М. Достоевского (Омск).

Конференция организована Институтом технической химии УрО РАН (ИТХ УрО РАН, г. Пермь) при финансовой и информационной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ, г. Москва), Министерством промышленности и природных ресурсов Пермского края. Оргкомитет конференции возглавили академик РАН О.Н. Чупахин и директор Института технической химии УрО РАН В.Н. Стрельников. В ходе научного форума прочитаны и обсуждены 10 пленарных докладов, 20 устных докладов и более 50 стендовых докладов по фундаментальным и прикладным аспектам органического синтеза. По материалам конференции подготовлен и издан сборник трудов «Енамины в органическом синтезе».

Создание новых высокоэффективных лекарственных препаратов в настоящее время является наиболее актуальной проблемой. В связи с этим значительная часть докладов и сообщений, представленных на конференции, касалась разработки новых оригинальных методов и подходов к синтезу биологически активных соединений, представляющих интерес в качестве продуктов медицинского назначения или интермедиатов для их синтеза.

Тематически конференция работала по следующим направлениям:

- исследование реакционной способности и механизмов реакций органического синтеза;

- структура и реакционная способность гетероциклических соединений;
- родных соединений;
- биологическая активность продуктов синтеза.

Пленарную сессию конференции открыли доклады директора ИТХ УрО РАН, д-ра техн. наук В.Н. Стрельникова и д-ра хим. наук, профессора Ю.С. Черышкина о жизненном и научном пути В.С. Шкляева. Профессором В.С. Шкляевым была создана научная школа в области синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений. Большое место в научных исследованиях профессора В.С. Шкляева уделено рассмотрению механизмов органических реакций, установлению количественного влияния заместителей на реакционную способность карбониевых ионов, вопросам установления связи «структура–активность» в ряду анилидов диалкиламинокарбоновых кислот. Благодаря данным исследованиям профессором В.С. Шкляевым и его учениками разработан лекарственный препарат местно-анестезирующего действия АНИЛОКАИН, разрешенный к применению Фармкомитетом и выпускаемый в настоящее время предприятием «Биомед». Под руководством В.С. Шкляева защищено три докторских и четырнадцать кандидатских диссертаций, им опубликовано около 200 научных трудов. Владимир Сергеевич награжден орденом Отечественной войны II степени, медалями «За победу над Японией», «За трудовую доблесть», «За доблестный труд». «В ознаменование 100-летия В.И. Ленина», «Ветеран труда» и многими другими. В 1999 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

В пленарном докладе профессора Ю.В. Шкляева (ИТХ УрО РАН, г. Пермь) показаны достижения в области конструирования азотсодержащих гетероциклов на основе мультикомпонентных реакций. Авторским коллективом разработаны принципиально новые методы синтеза 3,4-дигидроизохинолинов, в том числе осуществлена прямая гетероцикли-

зация бензокраунэфиров, спиропирролинов, полигидроиндолинов, неоспиранов и т.п. На основе полученных результатов автор выдвигает и экспериментально подтверждает концепцию первоначальной ипсо-атаки в нитрильном ионе. Образующийся интермедиат может претерпевать сигматропный сдвиг в производные изохинолина или, за счет отщепления или изомеризации, давать производные спиропирролина. Кроме того, показаны новые пути синтеза производных 3,3-дизамещенных 3,4-дигидроизохинолинов за счет использования ретропинаколиновой перегруппировки на стадии формирования карбониевого иона, использование 2,3-диметилбутадиена вместо карбонильных соединений для синтеза изохинолинов и т.п.

Пленарный доклад д-ра хим. наук А.Н. Кравченко (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва) был посвящен синтезу, стереохимии и свойствам нового класса нейротропных соединений – гликольурилов, их предшественников и аналогов. Основное внимание в докладе было уделено получению энантимерно чистых гликольурилов, которые выделялись или спонтанной кристаллизацией, или получались диастереоселективным и диастереоспецифическим синтезом на основе оптически чистых α -уреидокислот.

Профессор И.Б. Абдрахманов (Институт органической химии Уфимского НЦ РАН) рассказал об электроциклических реакциях синтеза азолов и азинов на основе орто-алкениланилинов. Автором показано, что под действием кислот Льюиса и Бренстеда, УФ-облучения, а также при озонолитическом подходящим образом замещенных орто-алкениланилинов возможно получение частично гидрированных индолов, карбазолов, хинолинов, изохинолинов, 1,3-бензоксазолов, хиназолинов и т.п. соединений.

Пленарный доклад профессора М.А. Юровской (МГУ, г. Москва) был посвящен методам синтеза и биологической активности органических производных бакминстерфуллера C_{60} . Автором показаны причины высокой реакционной



способности бакминстерфуллера, подробно разобраны реакции циклоприсоединения карбеноидных реагентов, 1,3-диполярного циклоприсоединения гетеродиполей, а также участие бакминстерфуллера в реакциях Дильса-Альдера. Особое внимание было уделено вопросам биологической активности изучаемых соединений и показано, что различные приемы повышения растворимости (введение карбоксильных групп, кватернизованного атома азота и т.п.) приводят к получению препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний, фотодинамической терапии рака, анти-ВИЧ препаратов и т.д.

Пленарный доклад профессора А.Н. Масливец (Пермский государственный университет) был посвящен достижениям и перспективам в области пятичленных диоксогетероциклов. Автор, опираясь в основном на работы Пермской школы химиков, показал возможности конструирования новых 2,3-диоксогетероциклов и те необычные реакции, в которые они вступают. Это связано с переходом от OH -, SH -, NH -нуклеофилов и бинуклеофилов к изучению особенностей взаимодействия с CN -нуклеофилами, в первую очередь с енаминами. Образующиеся при этом полиспирогетероциклические системы зачастую были ранее не известны и не получаются при использовании других методов синтеза.

В пленарном докладе профессора В.П. Краснова (Институт органического синтеза УрО РАН, г. Екатеринбург) был дан целостный анализ методов кинетиче-

ского асимметрического разделения аминов при использовании их в реакциях ацилирования. Автором показано, что привычно применяющиеся методы ферментативного разделения рацемических аминов не только имеют ограничения, но и в целом ряде случаев не позволяют решать поставленные задачи. Современное направление – использование хиральных катализаторов ацилирования – также не свободно от ряда ограничений, в основном связанных с длительностью отработки и трудностью подбора подходящего катализатора. Автором разрабатывается оригинальный подход с использованием хлорангидридов хиральных карбоновых и аминокислот (в том числе природных). Это позволило впервые получить ряд оптически чистых вторичных аминов, в том числе гетероциклического ряда, а также впервые получены энантиомеры планарно-хиральных 1-замещенных 3-аминокарборанов.

В пленарном докладе доцента Л.Г. Воскресенского (Российский университет дружбы народов, г. Москва) обобщены данные по синтезу азотсодержащих гетероциклов со средним размером цикла. Авторами разработан оригинальный подход к синтезу конденсированных тетрагидроазоцинов и гексагидроазоцинов, основанный на реакции расширения гидрированного кольца конденсированных тетрагидропиридинов и тетрагидроазепинов под действием эфиров ацетиленкарбоновой или ацетилендикарбоновой кислоты и показано, что реакция протекает как S_N2 процесс.

Пленарный доклад профессора Б.Я. Сыропятова (Пермская фармацевтическая академия) был посвящен поиску биологически активных соединений среди производных изохинолина. Автором проанализировано более 600 патентов, посвященных различным аспектам фармакологического действия ароматических, дигидро- и тетрагидроизохинолинов и проведено сопоставление собственных результатов, полученных совместно с ИТХ УрО РАН, с опубликованными данными. На основе анализа высказано предположение о перспективности поис-

ка лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза, среди групп препаратов, в которых содержание высокоактивных веществ составляет 50 процентов и более.

Большой интерес у присутствующих вызвали устные доклады.

Д-р хим. наук И.В. Машевская (Пермская сельскохозяйственная академия) показала, что под действием циклических и ациклических енаминов реакции рециклизации и гетероциклизации пиррол-2,3-дионов, конденсированных стороной [a] с различными гетероциклами, являются удобным методом построения спиро-гетероциклических систем.

В докладе В.Г. Касрадзе (Институт органической химии Уфимского НЦ РАН) было показано, что окислительная трансформация (+)-3-карена и (+)- α -пинена позволяет получить перспективные синтоны для синтеза низкомолекулярных регуляторов, в частности, для синтеза феромона виноградного мучнистого червеца.

Доклад канд. биол. наук, с.н.с. Л.В. Аникиной (ИТХ УрО РАН, г. Пермь) был посвящен особенностям анальгетического действия производных 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина. Автором подробно изучено анальгетическое действие 53 препаратов и показано, что наиболее активный - N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-6'-аминокапроновая кислота – превосходит анальгин в 7 раз и не обладает наркотическим действием.

Д.С. Хачатрян (МИТХТ им. М.В. Ломоносова, г. Москва) в своем выступлении рассмотрел производные 6-аминоурацила как енамины и показал, что данный подход позволяет эффективно синтезировать функционализированные пиримидопиримидины.

В докладе д-ра хим. наук Г.Г. Абашева (ИТХ УрО РАН, г. Пермь) были проанализированы мировые тенденции в создании и применении электропроводящих олигомеров и полимеров, в частности, содержащие дитиенилпиррольные и карбазольные фрагменты. Докладчик показал основные принципы поиска элек-

тропроводящих свойств различных семейств полимеров данного назначения, а также принципы построения современных устройств отображения информации, построенных на комбинации различных донорных и акцепторных полимеров. Особый интерес представляет часть работы, посвященная реакциям полимеризации тиофен- и карбазолсодержащих мономеров, а также исследование электрофизических свойств полученных пленок.

В устном сообщении д-р хим. наук А.Н. Кравченко (Институт органической химии им.Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва) были приведены данные о взаимодействии 4,5-дигидроксиимидазолин-2-тионов с тиосемикарбазидом и показано, что направление реакции существенным образом зависит как от растворителя, так и от рН среды и в большинстве случаев приводит к получению открытоцепных продуктов, однако иногда реакцию удается направить в сторону образования пергидроимидазо[4,5-е][1,2,4]триазиндитионов.

В докладе профессора С.П. Громова (Центр фотохимии РАН, г. Москва) показан новый тип трансформации цикла производных азинов с участием четвертичных солей гетероциклических оснований. Так, взаимодействие соли хиназолиния с иодидом N-метилбензимидазолия приводит к получению 3-бензимидазоллилхинолина. Автором приведены также примеры трансформации солей 2-алкилизохинолиния при взаимодействии с солями 4-метилпиридиния, приводящие к 4-(2-нафтил)пиридинам с высоким выходом.

Среди устных докладов следует отметить выступление профессора В.Я. Соновских (Уральский госуниверситет, г. Екатеринбург), посвященное обобщению экспериментальных данных по синтезу и химическим свойствам 3-полифторацилхромонов. Автором найдены пути региоселективного алкилирования индолов, приводящие к получению трансиндолилхалконов, а также показано, что взаимодействие изучаемых соединений со спиртами, аминами, диаминами и гидразином, как правило, сопровождается



миграцией трифторметильной группы.

Доклад профессора В.Д. Орлова (Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина) был посвящен взаимодействию халконов с гетероциклами, содержащими енаминовый фрагмент. На основании доклада можно сделать вывод, что взаимодействие циклических енаминовых систем, содержащих в α -положении метильную группу, с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями, носит общий характер и приводит к образованию частично гидрированных хиназолинов или хинолинов.

Профессор А.С. Фисюк (Омский госуниверситет) обрисовал пути синтеза замещенных пиридонов-2 и региоизомерных дигидропиридин-2(1H)-онов внутримолекулярной циклизацией по типу реакции Кэмпса N-(3-оксоалкил)амидов и амидов β -енаминокетонов, содержащих в α -карбамоильном фрагменте подвижный атом водорода.

Канд. хим. наук Ю.С. Рожкова (ИТХ УрО РАН, г. Пермь) показала, что трехкомпонентное взаимодействие 3,4-диметиланизола с изомасляным альдегидом и метилтиоцианатом приводит к образованию производных 2-азаспиро[4,5]дека-1,7,9-триен-6-она. Аналогичные реакции позволили получить также полигидроиндолы со спироциклогексаденильным фрагментом в 3-м положении индольного кольца.

Канд. хим. наук Н.Л. Рачева (Пермский государственный университет) показала, что взаимодействие пирроло[2,1-c][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с цик-

лическими и ациклическими енаминами, енаминокетонами, енаминоэфирами и енгидразинами приводит к получению функционально замещенных спиро-бис-гетероциклов.

Доклад канд. биол. наук Ю.Б. Вихарева (ИТХ УрО РАН, г. Пермь) был посвящен сравнительной оценке фармакологической активности рацемического альбикара и его изомеров. Авторам удалось установить, что выраженное действие альбикара на двигательную активность обусловлено только одним изомером, однако второй изомер проявляет синергическое действие.

В докладе профессора А.Н. Масливца (Пермский государственный университет, г. Пермь) показан подход к получению новых классов гетероциклических енаминов на основе термолита диоксинонов в присутствии антраиловой кислоты с последующей внутримолекулярной циклизацией под действием ДЦК, а также показана возможность синтеза новых 2,3-диоксогетероциклов на их основе.

Доклад канд. хим. наук М.А. Ельцова (ИТХ УрО РАН) наглядно продемонстрировал возможность образования в трехкомпонентном синтезе сразу четырех новых ковалентных связей, из которых три – углерод-углеродные, что позволило автору получить аналоги природных не-

оспиранов, проявляющих цитостатическую активность.

Доцент К.С. Боздырева (Пермский государственный университет) в своем выступлении привела данные о взаимодействии ациклических и циклических енаминов 3-ацилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионов. В отличие от других 2,3-диоксогетероциклов в данном взаимодействии образуются мостиковые гетероциклические системы. Интересно, что анилины и 1,8-диаминонафталин реагируют также как енамины, однако идет только аннелирование нуклеофила.

Доклад Т.С. Вшивковой (ИТХ УрО РАН, г. Пермь) был посвящен синтезу аналогов природных изохинолиновых алкалоидов со свободной гидроксильной группой. Автором убедительно показано, что с этой целью можно использовать легкодоступные ванилин и изованилин, с получением 3,3-диметиланалогов соли и изосольсолина.

В целом, IV Всероссийская конференция «ЕНАМИНЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ» прошла успешно и была полезной в плане оценки сложившихся и перспективных тенденций в обсуждаемой области, обмена мнениями ведущих специалистов и установления новых контактов ученых академической и вузовской науки.