

Схема 1.

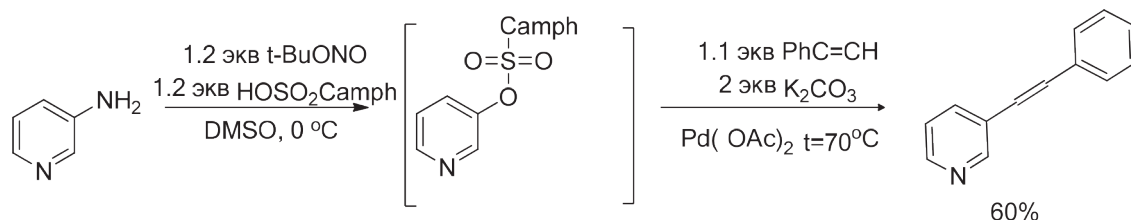


Схема 2.

ляются хорошо уходящими группами наряду с галогенами [8].

Мы впервые предлагаем удобный одностадийный метод синтеза 3-стирилпиридина через последовательное диазотирование-С-С сочетание 3-аминопиридина под действием системы $t\text{-BuONO}/\text{HOSO}_2\text{Camph}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в

ДМСО через промежуточное образование пиридилкамфорсульфоната (схема 2).

Таким образом, нами разработана методика функционализации 3-аминопиридина в системе $t\text{-BuONO}/\text{HOSO}_2\text{Camph}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{ДМСО}/\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{стирол}$. Реакция протекает в мягких условиях с хорошим выходом.

Список литературы

1. Heck R.F., Nolley J.P., Jr. // *J. Org. Chem.*, 1972.– 37.– 2320.
2. Heck R.F. // *Org. React.*, 1982.– 27.– 345–390.
3. Filimonov V.D., Trusova M.E., Postnikov P.S., Krasnokutskaya E.A. at all. // *Org. Lett.*, 2008.– 10.– 3961.
4. Picherit C., Wagner F., Uguen D. // *Tetrahedron Letters*, 2004.– 45.– 2579.
5. Vajpayee V. et al. // *Tetrahedron*, 2013.– 60.– 3511.
6. Goossen L., Rodriguez N., Lange P., Linder C. // *Angewandte Chemie – International Edition*, 2010.– 49.– 1111.
7. Krasnokutskaya E.A., Kassanova A.Zh., Estaeva M.T., Filimonov V.D. *Tetrahedron Lett.*, 2014.– 55.– 3771.
8. Смит В.А., Дильман А.Д. *Основы современного органического синтеза.*– Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.– 735с.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНАЛОГОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4

Д.М. Сваровская, К.С. Станкевич

Научные руководители – д.х.н., профессор А.И. Хлебников; д.х.н., профессор В.Д. Филимонов

Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30, da-56789@mail.ru

Интерлейкин-4 (IL4) является многофункциональным цитокином, секретлируемым Th2-клетками, тучными клетками, эозинофилами и др. [1]. На молекулярном уровне IL4 способствует развитию таких болезней, как артрит, атопический дерматит и др. [1]. С другой стороны, IL4 обладает сильным противовоспалительным

эффектом [2]. Таким образом, возможно управлять реакциями иммунной системы человека за счет как ингибирования, так и направленного стимулирования секреции IL4. Поэтому дизайн и синтез подобных аналогов является актуальной задачей. Нами был проведен рациональный *de novo* дизайн малых синтетических аналогов

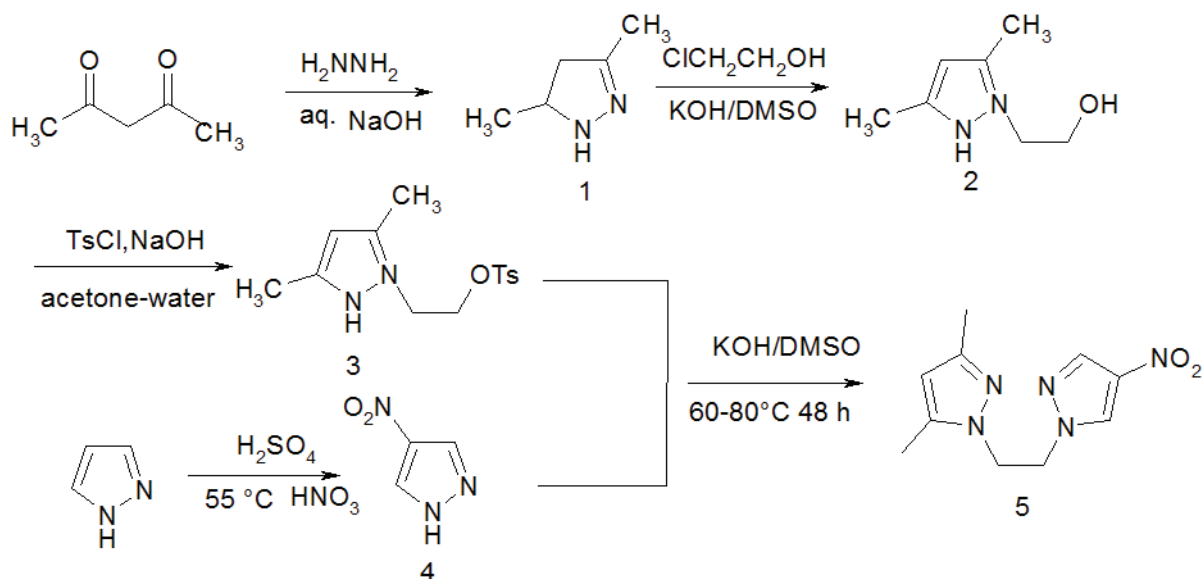


Схема 1.

IL4, и выявлены соединения-кандидаты, имеющие энергию связывания с ключевым сайтом рецептора, близкую к теоретическому минимуму. Было обнаружено, что одним из скаффолдов, перспективных для функционализации, является пиразол.

Целью данной работы было получение несимметрично замещенных производных азотсодержащих гетероциклов в качестве предшественников синтетических аналогов IL4.

3,5-диметилпиразол (2) был получен реакцией гидразинсульфата (1) с ацетилацетоном в присутствии водной щелочи [3].

1-(2-гидроксиэтил)-3,5-диметилпиразол (3) получали реакцией 3,5-диметилпиразола с 2-хлорэтанолом в суперосновной среде KOH/DMCO [4]. В этой процедуре не используются токсичные растворители, дорогие реагенты или катализаторы. Выход готового продукта составил 80%.

Для тозилрования 1-(2-гидроксиэтил)-3,5-диметилпиразола была использована система ацетон:вода в присутствии щёлочи.

Данный метод позволяет в мягких условиях получить 1-(2-тозилоксиэтил)-3,5-диметилпиразол (4) с хорошим выходом 85% [5]. Данное соединение является предшественником несимметрично замещённого соединения с пиразольным скаффолдом.

Получение 4-нитропиразола проводилось классическим способом с использованием нитрующей смеси (H_2SO_4/HNO_3). Нитропроизводное пиразола может быть использовано в качестве второго компонента для синтеза несимметрично замещённого соединения с пиразольным скаффолдом.

1-(4-нитропиразол-1-ил)-2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)этан (схема 5.3) был получен реакцией конденсации 1-(2-тозилоксиэтил)-3,5-диметилпиразола и 4-нитропиразола в суперосновной среде ДМСО-КОН [4]. Выход готового продукта 70%.

Таким образом, нами было получено несимметричное соединение, которое может быть перспективным аналогом интерлейкина-4.

Список литературы

1. May R.D., Fung M., *Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease // Cytokine.*, 75 (2015).– 89–116. doi:10.1016 / j.cyto.2015.05.018.
2. Sridharan R., Cameron A.R., Kelly D.J, Kearney C.J., O'Brien F.J. *Biomaterial based modulation of macrophage polarization: a review and suggested design principles // Mater. Today.* (2015).– 18. S313–325. doi:10.1016 / j.mat-tod.2015.01.019.
3. Wiley R.H., Hexner Peter E., *3,5-DIMETHYLPYRAZOLE // Organic Syntheses, (1963).– Coll.– Vol.4.– P.351.*
4. Ахмеджанов Р.Р., Набока О.И., Шилов В.В., Хлебников А.И., Новожеева Т.П., Саратиков А.С.. *Спектральное исследование комплексов микросотального цитохрома р-450 печени с производными имидазола, бензотриазола, феноксазина и дифениламина // Химико-фар-*

мацевтический журнал, 2000.– Т.34.– №1.– С.38–42.

5. Potapov A.S., Chernova N.P., Ogorodniko V.D.,

Petrenko T.V. Khlebnikov A. I. Synthesis and oxidation of some azole-containing thioethers. // Beilstein J. Org. Chem. (2011).– 7. S1526–1532.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕНЫ БЕНЗАЛЬДЕГИДА НА ЕГО АЦЕТАЛЬ (2-ФЕНИЛ-1,3-ДИОКСАЛАН) В РЕАКЦИЯХ С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

С.П. Сидельникова, В.В. Штрыкова, В.Ю. Куксёнок
Научный руководитель – к.х.н., доцент В.В. Штрыкова

Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30, sveta17sp@mail.ru

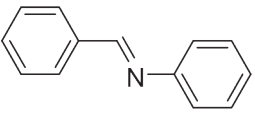
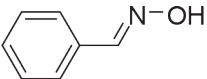
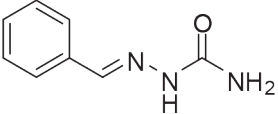
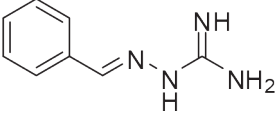
Известно что, реакции нуклеофильного присоединения азотсодержащих соединений к ароматическим альдегидам используются в синтезе биологически активных веществ [1, 2]. Однако при хранении альдегидов образуются различные примеси, связанные, чаще всего, с процессами их окисления. Напротив, большинство ацеталей альдегидов являются вполне устойчивыми соединениями [3], поэтому их применение вместо

малоустойчивых альдегидов в реакции с азотсодержащими соединениями позволит получать более качественные целевые продукты.

Мы апробировали возможность использования 2-фенил-1,3-диоксалана **1** в реакциях образования соответствующих азометиннов **3a-d** в условиях, способствующих протеканию его кислотного гидролиза *in situ* (таблица 1, метод 1).

Очевидно, что результат реакции получения

Таблица 1. Получение азометиннов

З	Продукт	Катализатор	Время реакции, ч.	Выход, %	
				Метод 1	Метод 2
a		p-TsOH	1	85	65
		CCl ₃ COOH	1	84	60
b		p-TsOH	1	86	59
		CCl ₃ COOH	1	74	56
c		p-TsOH	0,3	78	51
		CCl ₃ COOH	0,5	60	51
		H ₂ SO ₄	0,3	75	76
d		p-TsOH	1	45	41
		CCl ₃ COOH	–	–	–
		H ₂ SO ₄	1	52	49

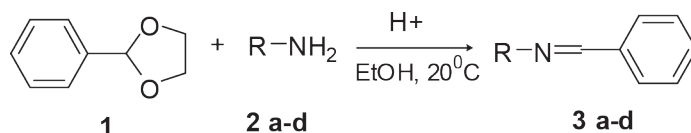


Схема 1. Получение азометиннов из 2-фенил-1,3-диоксалана

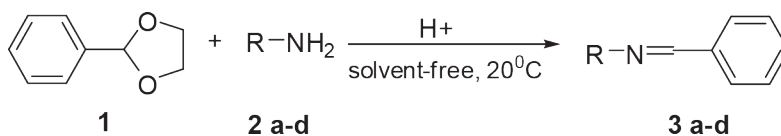


Схема 2. Получение азометиннов в условиях "solvent-free"