

МОДИФИКАЦИИ ГАЛОДИФА АМИНОКИСЛОТАМИ ЧЕРЕЗ РЕАКЦИЮ АЦИЛИРОВАНИЯ

Е.С. Обернихина, В.В. Штрыкова

Научный руководитель – к.х.н., ассистент В.Ю. Куксёнок

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

Бензгидрильные производные мочевины – перспективный класс биологически активных веществ. Ярким примером является оригинальный препарат галодиф 1 (мета-хлор-бензгидрилмочевина), разработанный в Научно-образовательном центре Н.М. Кижнера Томского политехнического университета, и обладающий противосудорожным действием и антиалкогольной активностью [1].

Препарат галодиф практически не растворим в воде. Однако известно, что биодоступность фармпрепаратов зависит от их способности растворяться в воде [2], поэтому актуальной задачей является модификация структуры галодифа введением в его молекулу фрагментов, способных придать структуре водорастворимые свойства.

Так, перспективным направлением может быть синтез ацильных производных галодифа с L-аминокислотами. Аминокислоты обладают хорошей водорастворимостью, способны образовывать соли, а также являются нетоксичными веществами, свойственными человеческому организму. Поэтому их конъюгаты с галодифом потенциально могут стать новым поколением противосудорожных средств, растворимых в водных растворах.

Таким образом, целью нашего исследования являлась разработка методов модификации галодифа аминокислотами через реакцию ацилирования.

В данной работе была апробирована возможность N-ацилирования галодифа глицином. Выбор аминокислоты обусловлен не только её доступностью, но и проявляемой биологической активностью, которая могла бы усилить биоактивность препарата. Глицин представляет собой нейромедиатор тормозного типа действия, играющий важную роль в работе центральной нервной системы, улучшает метаболизм мозга, уменьшает токсическое действие алкоголя [3].

Первым этапом работы стало получение ацилирующего агента 2 из глицина. Для этого после проведения ВОС-защиты аминогруппы глицина его обрабатывали хлористым тиоилом с получением хлорангидрида 2.

Далее нами впервые был предложен метод введения аминокислотного остатка в структуру бензгидрилмочевин через реакцию ацилирования на примере антиконвульсанта галодифа. Ацилирование соединения 1 хлорангидридом ВОС-глицина проводилось в присутствии триэтиламина в дихлорметане, в условиях пониженной температуры (1 час при -15°C), после чего реакционная масса выдерживалась при комнатной температуре до полной конверсии субстрата. В результате был получен продукт с выходом 50%.

Структура полученного соединения была доказана методом ЯМР-спектроскопии.

В продолжение работы после снятия ВОС-защиты планируется исследование растворимости полученного продукта в водных растворах.

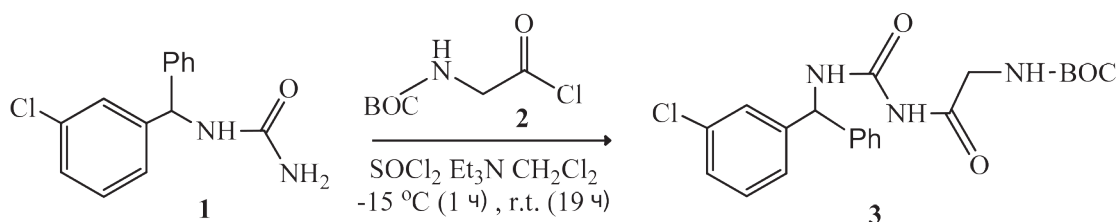


Рис. 1. Ацилирование галодифа хлорангидридом ВОС-глицина

Список литературы

1. John B. // *Drug Discovery and Therapy World Congress.*, 2014.– P.2.
2. Новожеева Т.П., Горшкова В.К., Смагина М.И., Фатеева С.Н., Алушивили З.З., Олейник Н.Б., Ахмеджанов Р.Р. *Фармакологические свойства галодида и перспективы его клинического применения.*– Бюллетень сибирской медицины, 2006.– Приложение 2.– с.2.
3. Аксенова Э.Н. *Фармацевтическая химия.* Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев. Учебное пособие.– Изд-во: ГЭО-ТАР-Медиа, 2008.– С.640.
4. Якубке Х.Д., Ешкайт Х. *Аминокислоты, пептиды, белки.* Перевод с немецкого канд. хим. наук Н.П. Запаваловой и канд. хим. наук Е.Е. Максимова под редакцией д-ра хим. наук, проф. Ю.В. Митина.– М.: «Мир». 1985.– С.30.

ЭЛЕКТРОАКТИВНЫЕ МОНОМЕРЫ И ПОЛИИМИДЫ С ПЕНДАНТНЫМИ ГРУППАМИ НА ОСНОВЕ 9Н-ТИОКСАНТЕН-9-ОНА И ЕГО S-ОКСИДА: ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ И ТЕРМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Д.С. Одинцов

Научный руководитель – д.х.н., в.н.с. Л.А. Шундрин

Институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева 9, odintsov@niokh.nsc.ru

Разработка технологий энергонезависимых электронных запоминающих устройств резистивного типа на основе органических полимеров является одним из самых перспективных направлений органической электроники в последние годы. Основная проблема создания таких устройств заключается в поиске оптимальных электроактивных полимерных структур с пendantsкими группами разного строения, определяющих потенциалы переключений ячеек памяти. Физические свойства пendantsких групп должны соответствовать следующим критериям: обратимость по отношению к переносу электрона, низкий вольтаж ON/OFF (логически «1»/«0») переключений и термостабильность.

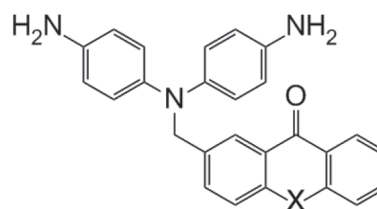
С этой целью синтезированы 2-{{[бис(4-аминофенил)]аминометил}-9Н-тио-ксантен-9-он и 2-{{[бис(4-аминофенил)]аминометил}-9Н-тио-ксантен-9-онсульфон (1a,b, рис. 1), представляющие собой мономеры для получения соответствующих полиимидов

Методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) показано, что электрохимическое восстановление (ЭХВ) 1a,b в ДМФА и ацетонитриле представляет собой обратимый перенос одного (для 1a) или двух (для 1b, ЕЕ-процесс) электронов. Потенциалы ЭХВ 1a, 1b близки к соответствующим потенциалам исходных 2-метил-9Н-тиооксантен-9-онов [1] и не зависят от наличия диаминодифениламинового фрагмента.

Методом ЭПР, совмещенным со стационарным электролизом, показано, что при ЭХВ 1a,b на потенциале первого пика наблюдаются спектры ЭПР соответствующих анион-радикалов с полной локализацией неспаренного электрона на 9Н-тиооксантен-9-оновом и 9Н-тиооксантен-9-он сульфоксидном фрагментах.

На основе мономеров 1a, 1b были синтезированы электрохимически активные полиимиды подвухстадийной схеме, через образование полиимидокислоты с последующей химической имидизацией (схема 1).

Методом тонкопленочной ЦВА показано, что полиимиды PI 1,2 способны к обратимому переносу электрона, а наблюдаемые пики ЭХВ относятся к процессам одноэлектронного переноса на пendantsкие группы 9Н-тиооксантен-9-онового ряда, а также на основную цепь полимера при потенциале –1,3 В (отн. насыщенного



X = S (1a), SO₂ (1b)

Рис. 1. Структуры синтезированных мономеров