

*Кулешов И.С., Хлобыстова С.В.*

## **ДИЗАЙН СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНОГО ТАЛИДОМИДА С АНТИМИЕЛОМНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

*Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Лахвич Ф.Ф.*

*Кафедра биоорганической химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*Белорусский государственный университет, г. Минск.*

**Актуальность.** Талидомид является эффективным действующим веществом лекарственного средства против множественной миеломы. Он представляет собой рацемат, при этом (S)-изомер обеспечивает основное фармакологическое действие, а (R)-изомер обладает тератогенным действием. В результате проведенного эксперимента *in silico* выявлен ахиральный лиганд, эффективно связывающийся с белком цереблонеом (CRBN) - 2-(2,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил) изоиндолин-1,3-дион. Молекула производного талидомида, связываясь с CRBN, запускает ряд биохимических процессов в опухолевой клетке, приводящих к ее гибели.

**Цель:** разработать наиболее экологичные и экономически эффективные методики синтеза 2-(2,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил) изоиндолин-1,3-диона.

**Материалы и методы.** Для проведения дизайна синтеза был использован программный пакет Chem office. Анализ синтетических схем получения талидомида и аналогичных веществ выполнен с помощью поиска в базах данных Beilstein, BMRB, CSD, Pubchem, JOC.

**Результаты и их обсуждение.** Синтез целевого производного талидомида можно провести несколькими путями, конечной стадией каждого является ацилирование ненасыщенного производного амида глутаровой кислоты. (E)-5-амино-5-оксопент-3-еновую кислоту можно получить следующими способами: моноамидирование малонового эфира и последующая реакция с этиловым эфиром 3-оксопропановой кислоты, гидролиз метил-4-циано-4-гидроксипропаноата и дегидратация полученного продукта,  $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидрирование насыщенного амида путем удаления  $\beta$ -радикала, полученного с помощью TEMPO (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-N-оксил).

Целевой продукт можно получить также путем модификации непосредственно 3-аминопиперидин-2,6-диона с последующим ацилированием фталевым ангидридом. Модифицировать субстрат можно следующим образом: проводится лактонизация этил 2-ацетокси-3-хлорпропаноата с ацетамидомалонатом; полученный лактон гидролизуют и проводят амидирование интермедиата с защищенной аминогруппой. На следующей стадии образовавшееся гидроксипроизводное 2-аминоглутаримида дегидратируется с образованием двойной связи. Альтернативный метод модификации - бромирование 2-аминоглутаримида в  $\alpha$ -положение к карбонильной группе с последующим дегидрогалогенированием.

**Выводы:** сравнительный анализ различных способов синтеза показал, что максимально высокий выход продукта достигается в схеме получения производного амида глутаровой кислоты с помощью реагента TEMPO. Самым простым в реализации и наиболее рациональным при получении небольших количеств вещества в лабораторных условиях является способ, который включает бромирование и последующее дегидрогалогенирование 2-аминоглутаримида.