

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, α , β -дегидрирование насыщенного амида путем удаления β -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 α -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.