

*На правах рукописи*

**Дёмин Александр Михайлович**

**АМИДЫ (S)-НАПРОКСЕНА И ДРУГИХ ХИРАЛЬНЫХ КИСЛОТ.  
СИНТЕЗ, РАЗДЕЛЕНИЕ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ**

02.00.03 - Органическая химия.

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2005

Работа выполнена в лаборатории химии аминокислот Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург).

Научный руководитель	профессор, доктор химических наук <b>Краснов Виктор Павлович</b>
Научный консультант	старший научный сотрудник, кандидат химических наук <b>Левит Галина Львовна</b>
Официальные оппоненты:	профессор, доктор химических наук <b>Бредихин Александр Александрович</b>  доктор химических наук <b>Шкляев Юрий Владимирович</b>
Ведущая организация	Институт элементоорганических соединений им А.Н. Несмеянова РАН

Защита состоится « 3 » октября 2005 г. в 15:00 на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в Уральском государственном техническом университете по адресу: ул. Мира 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория X-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного технического университета.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург, К-2, Уральский государственный технический университет. Ученому секретарю совета Университета.

Автореферат разослан « 2 » сентября 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук

Т.А. Поспелова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Синтез индивидуальных стереоизомеров - стремительно развивающаяся область органической химии. Это обусловлено в первую очередь потребностями фармацевтической промышленности, поскольку использование энантимерно чистых лекарственных средств позволяет повысить терапевтический эффект, одновременно уменьшив их побочное действие. Разработка новых методов синтеза энантимерно чистых соединений и методов разделения рацематов способствует развитию новейших методов тонкого органического синтеза и более глубокому познанию особенностей механизмов органических реакций.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП) представляют собой уникальный класс лекарственных средств не только с точки зрения их медицинских свойств, но и значения для развития органического синтеза. Препараты группы НСПВП в настоящее время являются наиболее назначаемыми препаратами. В процессе совершенствования препаратов этой группы были синтезированы и протестированы многие тысячи потенциальных противовоспалительных веществ. Целью таких исследований являлось как повышение активности, так и уменьшение побочных эффектов, из которых наиболее существенными являются гастротоксичность. Следует подчеркнуть, что, несмотря на огромный прогресс в области создания НСПВП, достигнутый на основе открытий современной молекулярной биологии и биохимии, проблема поиска новых НСПВП, обладающих меньшими побочными эффектами остается *актуальной*.

В последние десятилетия разработаны промышленные методы получения ряда НСПВП в энантимерно чистом виде. Одним из таких препаратов является напроксен – (*S*)-2-(6-метоксинафтил-2)пропионовая кислота, производство которой в настоящее время составляет около десяти тысяч тонн в год. Промышленное производство значительных количеств энантимерно чистых соединений: напроксена, производных синтетических аминокислот и др., имеет принципиально важное значение для органической химии, поскольку в настоящее время ассортимент оптически активного сырья не сводится только к продуктам природного происхождения. Разработка новых синтетических методов, основанных на использовании такого рода соединений для получения оптически активных веществ, в качестве хиральных селекторов и т.д. также представляет весьма важную и *актуальную задачу*.

**Целью работы** являлся синтез и исследование биологической активности амидов НСПВП с аминокислотами, а также использование одного из них, (*S*)-напроксена, для разделения с его помощью рацематов аминопроизводных различных классов и анализа их оптической чистоты.

**Научная новизна.** Разработаны эффективные методы синтеза амидов (*S*)-напроксена, ибупрофена и индометацина с производными аминокислот и короткими пептидами, позволяющие получать стерео- и региоизомеры целевых соединений. Использование (*S*)-напроксена в качестве хиральной N-защитной группы фенилаланина впервые позволило наблюдать методом ЯМР спектроскопии динамику образования и взаимных превращений стереоизомеров 5(4*H*)-оксазолон, промежуточного соединения в синтезе дипептидов методом смешанных ангидридов.

Впервые получены стереоизомеры производных 1-фенил- и 1-изопропил-3-

амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборанов, а также новые производные 1-метил-3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборана. Впервые изучено кинетическое разделение рацемических 1-замещённых 3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборанов при ацилировании хлорангидридами оптически активных кислот. Впервые обнаружены явления рацемизации и деструкции карборанового ядра 3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборанов в кислых условиях.

**Практическая значимость.** Разработан метод определения оптической чистоты *трет*-бутилового эфира валина методом ВЭЖХ с предварительной дериватизацией хлорангидридом (*S*)-напроксена.

Среди синтезированных амидов аминокислот с НСПВП выявлены соединения, не уступающие по анальгетическому и противовоспалительному действию используемым в клинике препаратам. Наиболее перспективным соединением является амид метилового эфира L-метионина и индометацина, который при экспериментальном сравнении с исходным препаратом – индометацином, показал сочетание высокой противовоспалительной и анальгетической активности и в десятки раз меньшей острой и гастротоксичности.

**Апробация работы.** По материалам диссертации опубликовано 6 статей и сделаны доклады с опубликованием тезисов на 10 международных и российских конференциях. Диссертация выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в Институте органического синтеза УрО РАН по теме: «Разработка методов стереоселективного синтеза соединений различных классов с использованием оптически активных аминокислот и их производных» (Гос. рег. № 01.2.00 1 05150), в рамках проекта РФФИ (грант № 03-03-33091 «Синтез и исследование энантиомеров 1-замещённых 3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборанов»), а также в рамках Целевой программы поддержки междисциплинарных проектов, выполняемых в содружестве с учеными СО РАН «Поиск новых противовоспалительных препаратов в ряду амидов нестероидных противовоспалительных препаратов с аминокислотами и их производными», Программы поддержки ведущих научных школ (грант НШ 1766.2003.3) и Программы «Лучший аспирант РАН» Фонда содействия отечественной науке.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из 5 глав и выводов, изложенных на 161 стр., включает 7 рисунков и 19 таблиц, список литературы (226 наименований). В первой главе приведен аналитический обзор литературы об использовании (*S*)-напроксена и его производных в органическом синтезе.

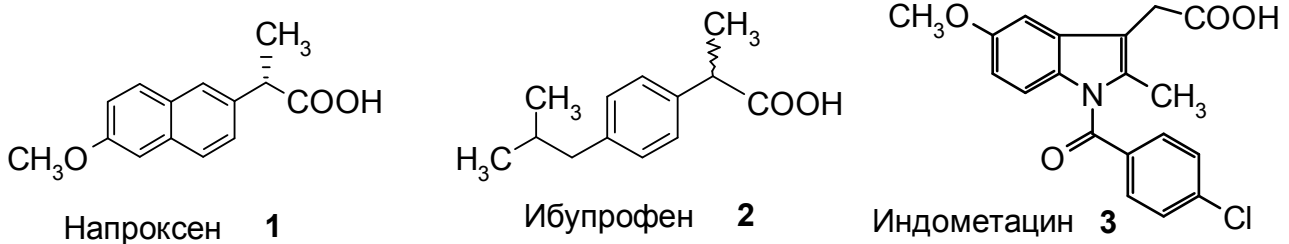
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез амидов (*S*)-напроксена и других нестероидных противовоспалительных препаратов с производными аминокислот

Механизм противовоспалительного и анальгетического действия НСПВП связан с их способностью ингибировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ). Известно, что обычно назначаемые НСПВП в несколько раз сильнее ингибируют ЦОГ-1, выполняющую нормализующие функции в тканях, по сравнению с ЦОГ-2, которая индуцируется и быстро активируется в ответ на различные факторы воспаления. Такое действие НСПВП обуславливает их побочные эффекты, главным образом,

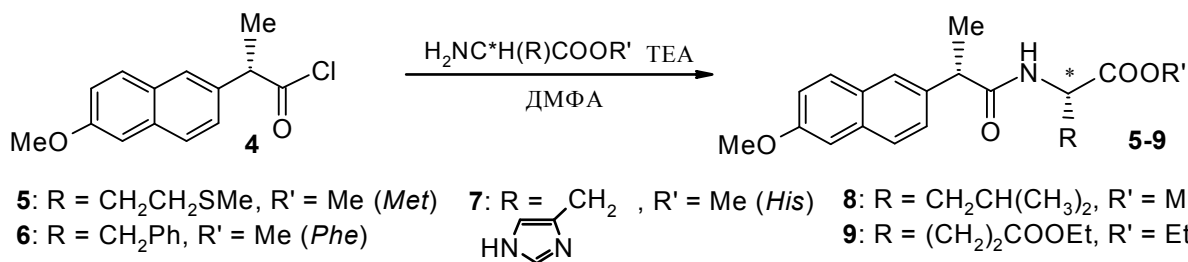
гастротоксичность. Использование природных аминокислот для транспортировки фармакофорных групп (фрагментов известных НСПВП) представлялось перспективным, поскольку НСПВП будут переноситься в клетки воспаленных тканей, не затрагивая ЦОГ-1, что, по нашему мнению, может привести к снижению побочных эффектов.

В данной работе проведена модификация наиболее часто назначаемых НСПВП: (*S*)-напроксена **1**, (*R,S*)-ибупрофена **2** и индометацина **3**, производными аминокислот и дипептидов.

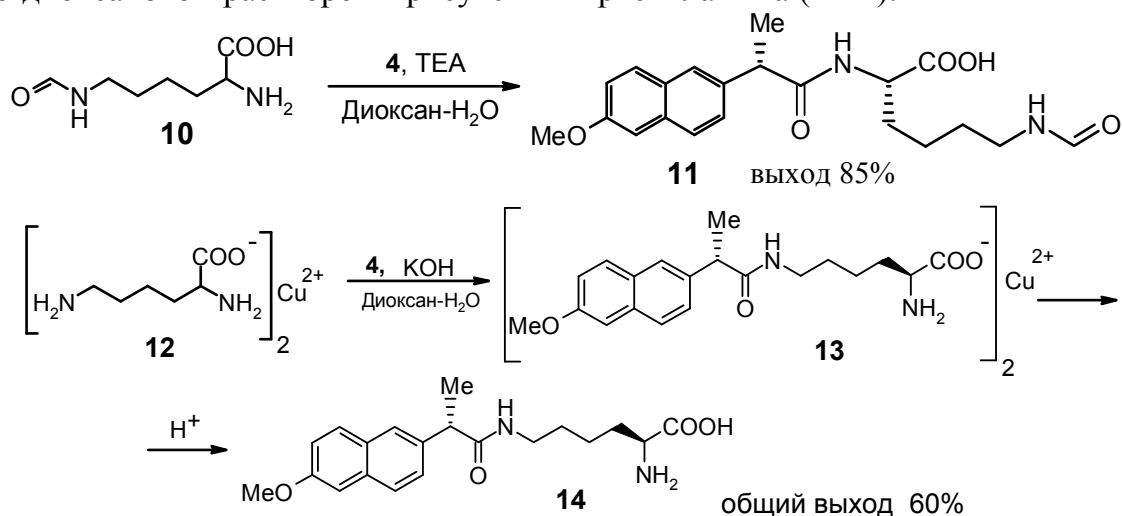


### 1.1. Синтез амидов (*S*)-напроксена

Амиды **5-9** (*S*)-напроксена с алкиловыми эфирами L-метионина, L-фенилаланина, L-гистидина, L-лейцина и L-глутаминовой кислоты с выходами от 50 до 80% были получены путём конденсации хлорангидрида (*S*)-напроксена **4** с соответствующими алкиловыми эфирами аминокислот по схеме:



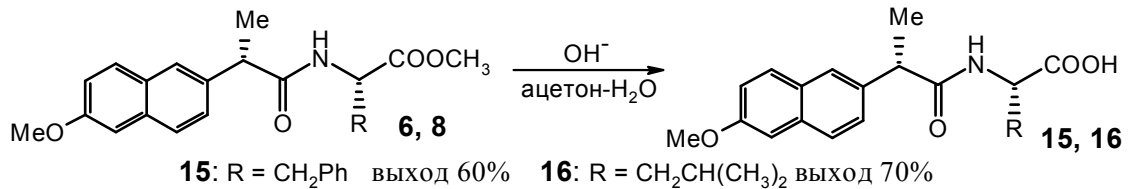
Региоизомерные амиды (*S*)-напроксена **11** и **14** с диаминокислотой, L-лизином, были получены в результате избирательного ацилирования α- или ε-аминогруппы. В первом случае использовали N<sup>ε</sup>-защищенную аминокислоту - N<sup>ε</sup>-формил-L-лизин (**10**), и конденсацию аминокислоты **10** и хлорангидрида напроксена **4** проводили в водно-диоксановом растворе в присутствии триэтиламина (TEA):



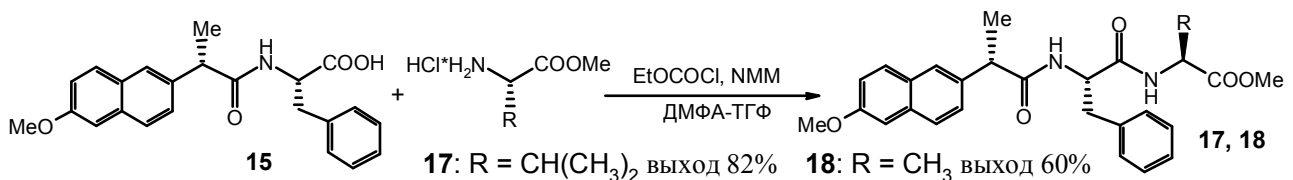
Для получения амида **14** по ε-аминогруппе реакцию конденсации между хлорангидридом **4** и медным комплексом L-лизина **12** проводили в водно-

диоксановом растворе в присутствии КОН с последующим разложением полученного медного комплекса **13** разбавленным раствором соляной кислоты.

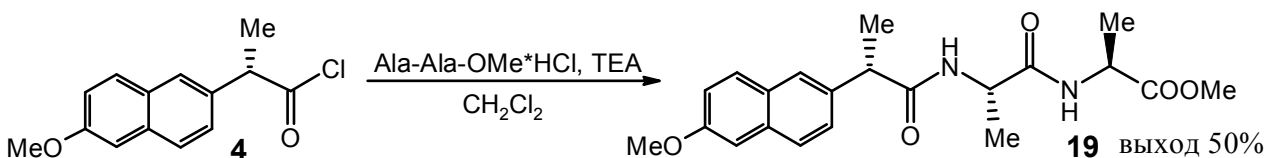
Для получения амидов (*S*)-напроксена и аминокислот со свободной карбоксильной функцией (**15** и **16**) был проведен избирательный гидролиз сложноэфирной группы метиловых эфиров **6** и **8** при 0 °С. Мягкие условия реакции позволяют избежать рацемизации по какому-либо из асимметрических центров молекул амидов, что доказано данными <sup>1</sup>Н ЯМР спектроскопии.



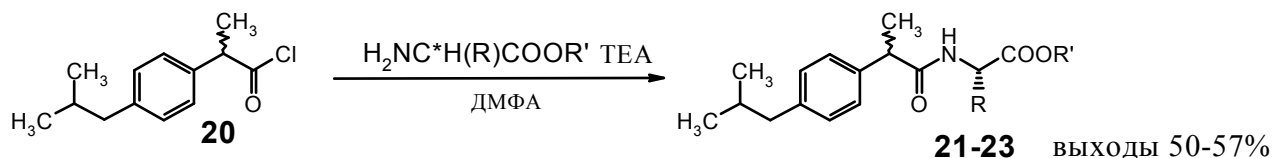
Для получения амидов (*S*)-напроксена с дипептидами **17-19** мы использовали как последовательное наращивание аминокислоты, так и прямую конденсацию (*S*)-напроксена с метиловым эфиром дипептида. Синтез (*2S,2S,2S*)-амидов **17** и **18** был осуществлён путём конденсации (*2S,2S*)-амида L-фенилаланина **15** с метиловыми эфирами L-валина и L-аланина методом смешанных ангидридов. В отличие от стандартной, «классической», методики, реакцию проводили путем активации кислоты этилхлорформиатом (ЭХФ) в присутствии аминокислоты и третичного основания. Данный метод позволяет избежать значительной рацемизации по асимметрическому атому фенилаланина и получить целевой продукт с более высоким выходом и высокой степенью стереочистоты (*de* около 97% по данным ВЭЖХ и <sup>1</sup>Н ЯМР спектроскопии).



(*2S,2S,2S*)-Амид напроксена **19** был получен прямой конденсацией хлорангидрида (*S*)-напроксена с гидрохлоридом метилового эфира L-аланил-L-аланина:



## 1.2. Синтез амидов ибупрофена



**21** : R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>3</sub> (*Met*); **22** : R = CH<sub>2</sub>Ph, R' = CH<sub>3</sub> (*Phe*); **23** : R = CH<sub>2</sub>, R' = CH<sub>3</sub> (*His*)

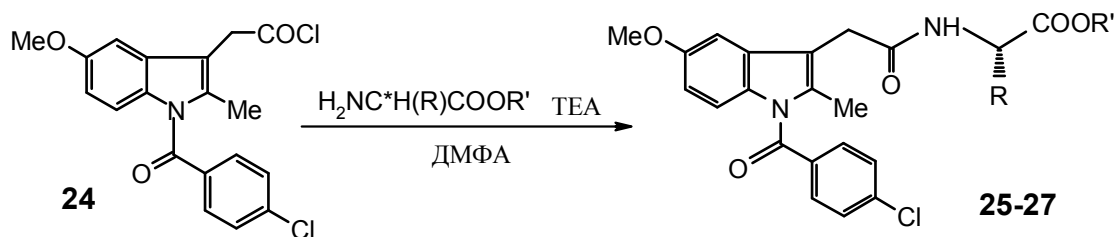
Амиды **21-23** ибупрофена [(*RS*)-2-(4-изобутил)фенилпропионовой кислоты] с алкиловыми эфирами L-метионина, L-фенилаланина и L-гистидина получены путём конденсации хлорангидрида ибупрофена **20** с метиловыми эфирами соответствующих

L-аминокислот.

### 1.3. Синтез амидов индометацина

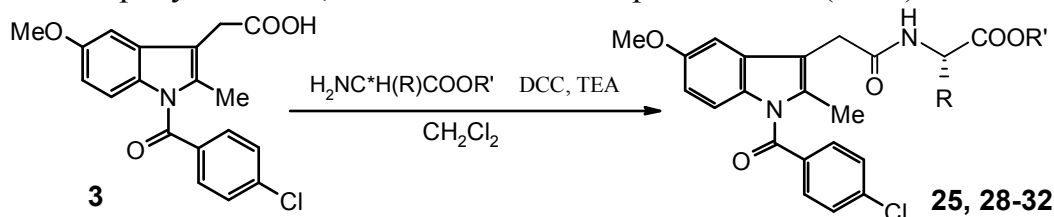
Синтез амидов индометацина [1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метилиндол-3-уксусной кислоты] (**3**) с производными аминокислот осуществляли различными методами: хлорангидридным, карбодиимидным и методом смешанных ангидридов.

Амиды **25-27** индометацина с алкиловыми эфирами L-метионина, L-фенилаланина, L-глутаминовой кислоты получены путём конденсации хлорангидрида индометацина **24** с соответствующими производными аминокислот с выходами от 34 до 73%.



**25:** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SMe, R' = Me (*Met*); **26:** R = CH<sub>2</sub>Ph, R' = Me (*Phe*); **27:** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOEt, R' = Et (*Glu*)

Амиды индометацина и метиловых эфиров L-серина, L-гистидина, L-аланина, L- и D-метионина, и S-метил-L-цистеина **25, 28-32** были получены карбодиимидным методом в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC).



**25:** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SMe, R' = Me (*L-Met*) выход 51%

**28:** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SMe, R' = Me (*D-Met*) выход 74%

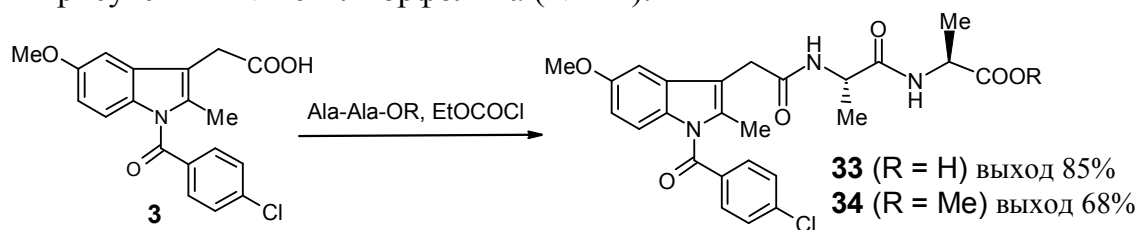
**29:** R = CH<sub>2</sub>, R' = Me (*His*) выход 56%

**30:** R = CH<sub>2</sub>OH, R' = Me (*Ser*) выход 58%

**31:** R = Me, R' = Me (*Ala*) выход 61%

**32:** R = CH<sub>2</sub>SMe, R' = Me (*S-MeCys*) выход 68%

Методом смешанных ангидридов были получены амиды индометацина **33** и **34** путём конденсации индометацина с L-аланил-L-аланином и его метиловым эфиром в присутствии ЭХФ. Синтез амида **33** со свободной карбоксильной группой проводили в смеси H<sub>2</sub>O-ТГФ в присутствии КОН и ТЕА, а амид **34** получали в смеси ДМФА-ТГФ в присутствии N-метилморфолина (NMM).



В отличие от амидов напроксена амид индометацина **33** со свободной карбоксильной группой аминокислотного фрагмента может быть получен только прямой конденсацией индометацина с аминокислотой или дипептидом. Щелочной гидролиз амида индометацина с алкиловым эфиром аминокислоты в условиях, описанных выше для гидролиза амидов напроксена, приводил к отщеплению хлорбензоильного фрагмента индометацина.

Состав и строение всех синтезированных амидов подтверждены данными элементного анализа, ИК, УФ и  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии.

#### 1.4. Разработка оптимального метода синтеза амида индометацина и метилового эфира L-метионина

В результате предварительного изучения противовоспалительной активности синтезированных амидов в эксперименте на животных амид индометацина и метилового эфира L-метионина **25** был выбран как наиболее перспективное соединение, обладающее высокой противовоспалительной активностью и низкой токсичностью.

С целью оптимизации синтеза указанного соединения проведено сравнительное изучение различных методов конденсации: карбодиимидного, хлорангидридного и метода смешанных ангидридов.

Наилучшие выходы (67%) были получены при проведении конденсации индометацина с метиловым эфиром L-метионина в присутствии DCC при 0 °С. Данный метод является наиболее простым и удобным из изученных методов создания амидной связи.

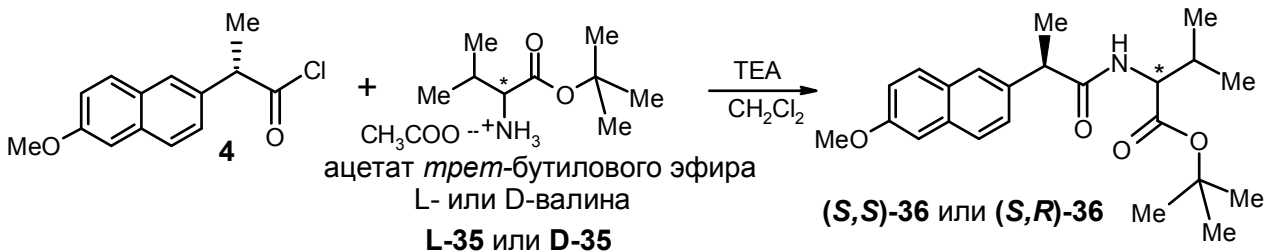
## 2. Использование (S)-напроксена в качестве хирального селектора

Сочетание структурных особенностей, высокой оптической чистоты и химической устойчивости, а также коммерческая доступность делает (S)-напроксен уникальным химическим соединением, позволяющим не только создавать на его основе новые биологически активные соединения, но и использовать его в качестве удобного хирального дериватирующего агента для определения оптической чистоты хиральных соединений и для изучения механизмов химических реакций.

### 2.1. Определение оптической чистоты *трет*-бутилового эфира L- и D-валина

При разработке крупно-лабораторного метода получения *трет*-бутилового эфира D- и L-валина, полупродукта в синтезе пептидомиметиков, возникла задача оценки оптической чистоты целевого соединения. Для этого были разработаны методы, основанные на использовании ВЭЖХ и  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии с предварительной дериватизацией анализируемого соединения хлорангидридом (S)-напроксена **4**.

Ацилирование ацетата *трет*-бутилового эфира D- или L-валина **35** хлорангидридом (S)-напроксена проводили в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при стехиометрическом соотношении реагентов в присутствии TEA при комнатной температуре, в результате были получены амиды (S)-напроксена (S,S)-**36** или (S,R)-**36**:



Полученные амиды были использованы в качестве стандартов при разработке методов определения оптической чистоты *трет*-бутиловых эфиров D- и L-валина методами ВЭЖХ и  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии. В результате проведенных экспериментов



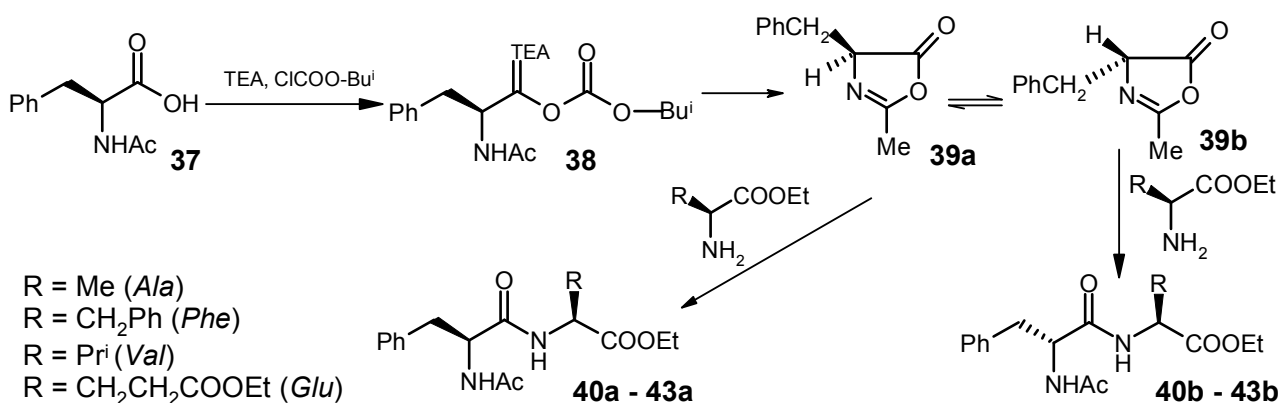
найлены оптимальные условия анализа диастереомерного состава (*S,S*)-**36** и (*S,R*)-**36** амидов методом ВЭЖХ.

Известно, что ацилирование стерически затрудненных рацемических аминов хлорангидридом (*S*)-напроксена может сопровождаться кинетическим разделением, приводящим к преобладанию одного из диастереомеров в продуктах реакции. Вследствие этого, результаты анализа оптической чистоты с предварительной дериватизацией ацилирующим агентом могут быть несколько искажены. Для того чтобы проверить, происходит ли кинетическое разделение в случае ацилирования *трет*-бутилового эфира валина (**35**), была проведена реакция между хлорангидридом **4** и ацетатом *трет*-бутилового эфира рацемического DL-валина, и методом ВЭЖХ определен диастереомерный состав образующихся амидов (*S,S*)-**36** и (*S,R*)-**36** в зависимости от продолжительности реакции. ВЭЖХ анализ показал, что реакция ацилирования протекает за 15 мин, и соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-амидов **36** остается постоянным в течение 72 ч. Таким образом, ацилирование ацетата *трет*-бутилового эфира валина хлорангидридом (*S*)-напроксена не сопровождается кинетическим разделением, и хлорангидрид (*S*)-напроксена может быть использован для предварительной дериватизации.

Определение оптической чистоты амидов (*S,S*)-**36** и (*S,R*)-**36** было также проведено методом  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии.

Таким образом, были разработаны различные методы определения оптической чистоты ацетата *трет*-бутилового эфира D- и L-валина. Более точным и экспрессным методом определения оптической чистоты является метод ВЭЖХ с предварительной дериватизацией хлорангидридом (*S*)-напроксена.

## 2.2. Изучение процесса рацемизации в синтезе дипептидов методом смешанных ангидридов\*

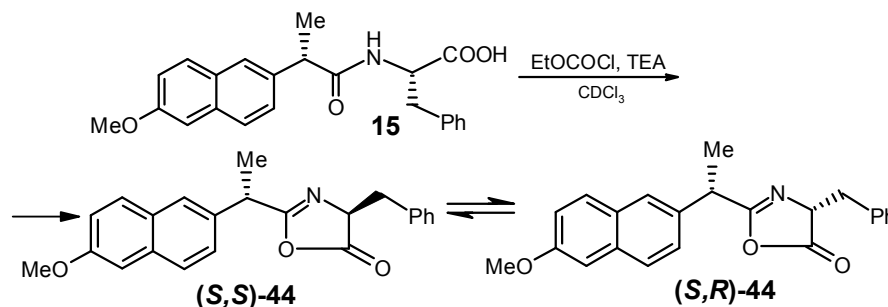


Известно, что при синтезе дипептидов методом смешанных ангидридов по классической двухстадийной методике наблюдается существенная рацемизация. N-Ациламинокислоты, активированные по карбоксильной группе, легко циклизируются под влиянием оснований с образованием 5(4*H*)-оксазолонов, которые, взаимодействуя с эфирами аминокислот, дают смеси диастереомеров пептидов. В случае, если рацемизация 5(4*H*)-оксазолона протекает быстро, стереохимический результат реакции определяется относительными скоростями взаимодействия

\* Исследование выполнено совместно с аспиранткой Солиевой Н.З.

стереоизомеров 5(4*H*)-оксазолонa с аминокomпонентой. Образование дипептида, таким образом, представляет процесс динамического кинетического разделения.

Методом  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии изучены процессы образования и рацемизации 5(4*H*)-оксазолонa **39 a-b**. Для оценки относительной скорости образования и рацемизации оксазолонa в качестве модельного соединения был использован *N*-[(2*S*)-2-(6-метоксинафтил-2)пропионил]-(*2S*)-фенилаланин (**15**), который превращали в оксазолон **44** в присутствии TEA в растворе  $\text{CDCl}_3$  при комнатной температуре. В ходе реакции образовывались диастереомерные оксазолонy (*S,S*)-**44** и (*S,R*)-**44**, которые возможно различить в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах благодаря наличию двух асимметрических центров.



Показано, что при проведении реакции со стехиометрическим количеством TEA, суммарное содержание оксазолонов через 10 мин после смешения реагентов составило 40%, а соотношение (*S,S*)-**44** и (*S,R*)-**44** - 83:17. Через 8 ч общее содержание оксазолонов увеличилось до 60%, а соотношение (*S,S*)-**44** и (*S,R*)-**44** стало 60:40. Полная рацемизация наблюдалась через 30 ч. При проведении реакции с 20%-ным мольным избытком TEA как скорость образования оксазолонa, так и скорость его рацемизации существенно увеличивались. Уже через 10 мин после смешения реагентов суммарное содержание оксазолонов **44** составило 98%, при этом наблюдалась полная рацемизация.

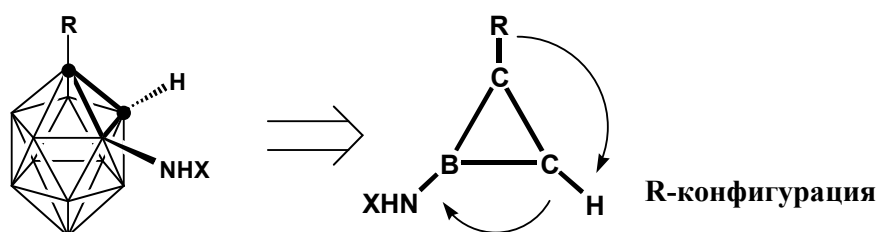
Введение хиральной *N*-ацильной группы, фрагмента (*S*)-напроксена, в молекулу аминокислоты позволило непосредственно наблюдать образование и взаимное превращение стереоизомеров 5(4*H*)-оксазолонa **44** в процессе синтеза дипептидов *N*-ацилфенилаланина методом смешанных ангидридов, а также влияние основания на этот процесс. Полученные результаты были использованы для стереонаправленного синтеза дипептидов с применением метода динамического кинетического разделения.

### 3. Оптическое разделение 1-замещенных 3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборанов

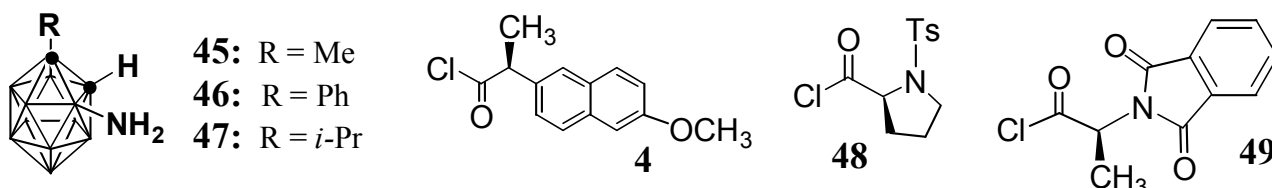
Икосаэдрические клозо-карбораны (дикарба-клозо-додекабораны), представляющие собой трёхмерные ароматические системы с высоким содержанием бора, в настоящее время рассматриваются как соединения, перспективные для создания лекарственных препаратов, особенно, для бор-нейтронозахватной терапии рака. Физиологическая активность таких соединений должна существенным образом зависеть от их стерео структуры. В то же время вопрос о биологических свойствах хиральных карборанов до сих пор не изучен. Поэтому получение и изучение свойств индивидуальных стереоизомеров производных карборанов, пространственная изомерия которых связана с относительным расположением заместителей в

карборановом ядре, являются задачами, представляющими значительный интерес.

Введение заместителя в 3-е положение молекулы 1-замещенных 1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов приводит к тому, что они становятся хиральными. Так, 3-амино-1-*R*-1,2-дикарба-*клозо*-додекабораны могут существовать в виде двух энантиомеров. Для обозначения конфигурации планарно-хиральных карборанов и их производных нами был использован подход, предложенный ранее для хиральных 7,8-дикарба-*нидо*-ундекаборанов: если расположить плоскость грани C<sup>1</sup>R-C<sup>2</sup>H-B<sup>3</sup>NHX карборанового ядра в плоскости чертежа, то положение заместителей в карборановом ядре можно рассматривать согласно правилу Кана-Ингольда-Прелога. Если старшинство заместителей уменьшается по часовой стрелке, то конфигурация обозначается *R*, если против - *S*.



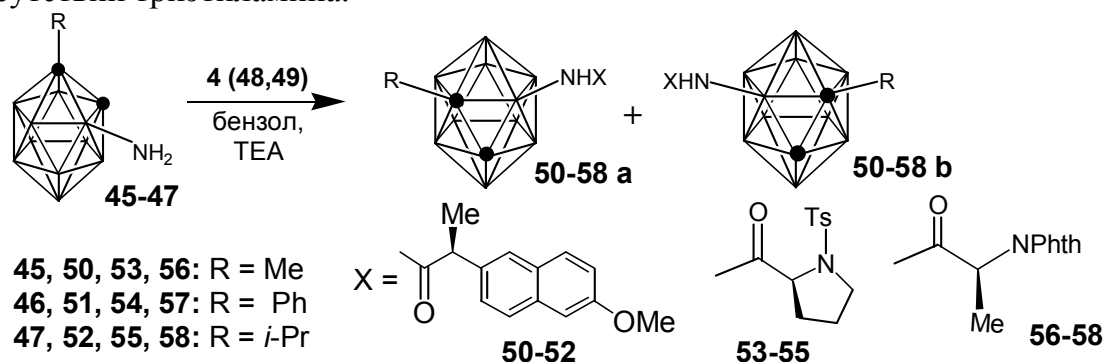
В данной работе проведен синтез стереоизомеров производных 3-аминокарборанов **45-47**, исследование их свойств и изучение возможности применения метода кинетического разделения (КР) для получения индивидуальных энантиомеров рацемических 3-аминокарборанов с помощью хлорангидридов (*S*)-напроксена **4** и *N*-защищённых аминокислот **48** и **49**.



Точками (•) помечены атомы углерода в карборановом ядре, другие вершины представляют собой атомы бора. Атомы водорода не обозначены.

### 3.1. Синтез стереоизомеров *N*-ацил-3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов

Амиды 1-метил-, 1-фенил- и 1-изопропил-3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов получены путём ацилирования соответствующих аминокорборанов **45-47** хлорангидридами **4**, **48**, **49** при стехиометрическом соотношении реагентов в бензоле в присутствии триэтиламина.



Амиды **50-58 a-b** получены в виде смесей диастереомеров, строение соединений подтверждено данными элементного анализа и ЯМР спектроскопии.

В результате экспериментального изучения выбраны оптимальные условия

анализа диастереомерного состава образующихся амидов методом ВЭЖХ. Диастереомеры амидов **50-58** можно также различать в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР по характерным сигналам как кислотного, так и аминокарборанового фрагмента. Было показано, что соотношения диастереомеров, определённые методом ВЭЖХ и  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии, совпадают.

Смеси диастереомерных амидов **51, 53-57 a-b** были разделены колоночной или флеш-хроматографией на силикагеле, в результате получены индивидуальные диастереомеры достаточно высокой стерео чистоты (*de* от 85 до 100%). Фракционная кристаллизация смеси амидов **58 a-b** дала индивидуальный диастереомер **58 b** (*de* 100%). Амиды **52 a-b** не удалось разделить ни колоночной хроматографией, ни фракционной кристаллизацией.

Отнесение стереоконфигурации во фрагменте 3-аминокарборана в амидах **53b, 54a, 54b, 57b** и **58b** было сделано на основании данных РСА, исходя из известной конфигурации ацильного фрагмента (см., например, рис. 1).

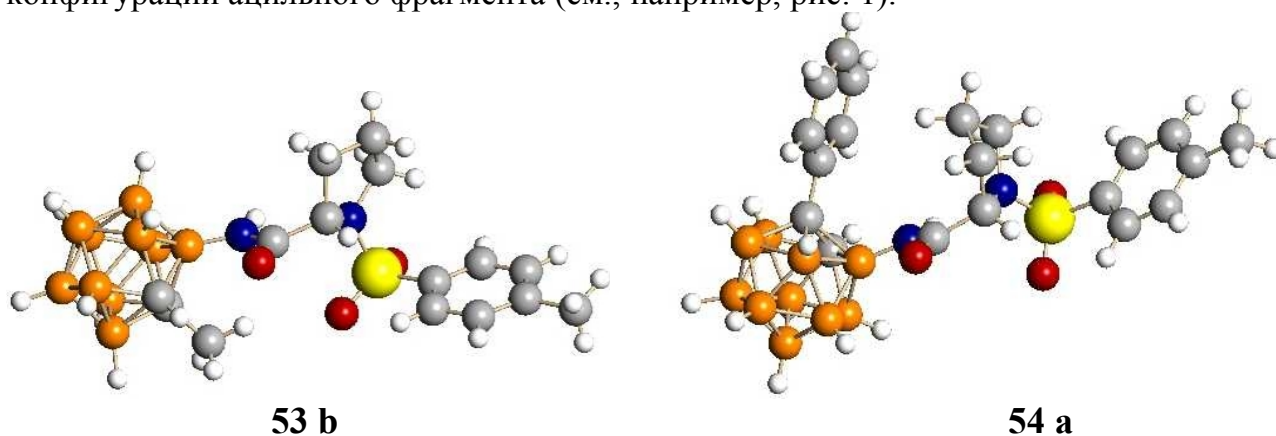
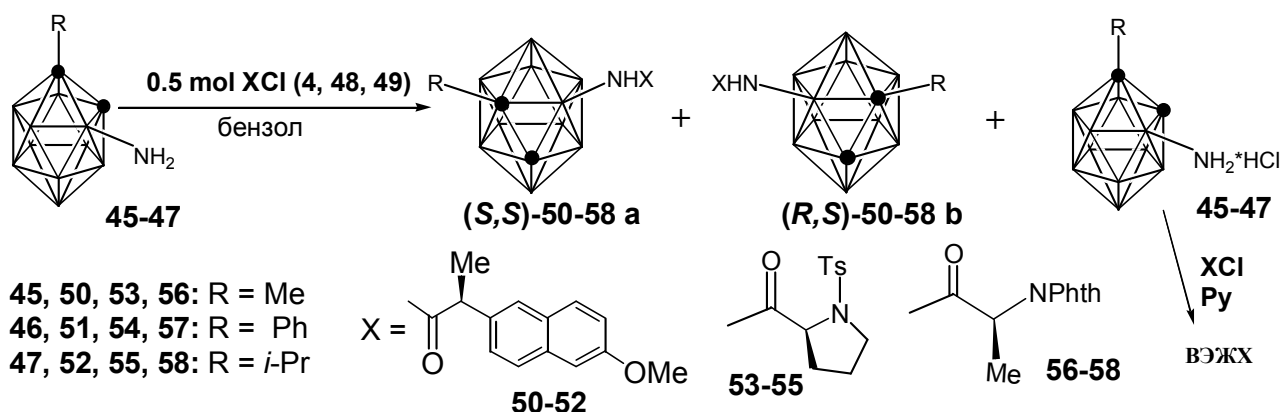


Рис. 1. Строение соединений  $(R,S)$ -**53b** и  $(S,S)$ -**54a** по данным РСА

### 3.2. Кинетическое разделение 1-замещенных 1,2-дикарба-κлозо-додекаборанов

#### 3.2.1. Ацилирование 1-замещенных 1,2-дикарба-κлозо-додекаборанов

хлорангидами хиральных кислот в условиях кинетического разделения



Реакцию ацилирования проводили при соотношении реагентов 2:1 при комнатной температуре в отсутствие вспомогательных оснований. Диастереоселективность процесса оценивали методом ВЭЖХ и  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии (табл. 1).

Диастереоселективность ацилирования 3-аминокарборанов **45-47** хлорангидридами **4**, **48** и **49** в бензоле при комнатной температуре

3-Аминокарборан	Соотношение ( <i>S,S</i> )- и ( <i>R,S</i> )-диастереомеров в амидах <b>50-58 a-b</b>		
	Хлорангидрид <b>4</b>	Хлорангидрид <b>48</b>	Хлорангидрид <b>49</b>
<b>45</b>	<b>50a-50b</b> 56:44	<b>53a-53b</b> 64:36	<b>56a-56b</b> 35:65
<b>46</b>	<b>51a-51b</b> 58:42	<b>54a-54b</b> 68:32	<b>57a-57b</b> 31:69
<b>47</b>	<b>52a-52b</b> 45:55	<b>55a-55b</b> 39:61	<b>58a-58b</b> 32:68

Наибольшую стереоселективность наблюдали при ацилировании 3-аминокарборанов **45-47** хлорангидридами N-защищенных аминокислот **48** и **49**. Следует отметить, что ацилирование 1-метил- и 1-фенил-3-аминокарборанов **45** и **46** хлорангидридом N-тозил-(*S*)-пролина **48** приводило к образованию диастереомерных смесей, обогащённых (*S,S*)-амидом (при этом непрореагировавший аминокарборан обогащен (*R*)-энантиомером), а при использовании хлорангидрида N-фталоил-(*S*)-аланина **49** происходило преимущественное образование (*R,S*)-амидов (непрореагировавший аминокарборан обогащен (*S*)-энантиомером, соответственно). Ацилирование 1-изопропил-3-аминокарборана **47** всеми изученными хлорангидридами в условиях КР приводило к обогащению реакционной массы (*R,S*)-диастереомером.

В случае амидов **51, 52, 55 и 56 a-b**, когда не удалось получить диастереомеры в оптически чистом виде или вырастить монокристаллы для проведения РСА, отнесение стереоконфигурации фрагментов 3-аминокарборанов в амидах было сделано на основании данных ВЭЖХ. Для этого не прореагировавшие в процессе кинетического разделения изомеры 3-аминокарборанов **45-47** выделяли после обработки реакционной массы, затем ацилировали хлорангидридами N-тозил-(*S*)-пролина **48** или N-фталоил-(*S*)-аланина **49** при стехиометрическом соотношении реагентов в присутствии пиридина. Полученную смесь диастереомерных амидов анализировали методом ВЭЖХ.

### 3.2.2. Изучение влияния растворителей на процесс кинетического разделения 3-амино-1-метил-1,2-дикарба-клозо-додекаборана

С целью оптимизации процесса кинетического разделения нами было изучено влияние растворителей на диастереоселективность ацилирования рацемического 3-амино-1-метил-1,2-дикарба-клозо-додекаборана (**45**) хлорангидридами оптически активных кислот: (*S*)-напроксена (**4**), N-тозил-(*S*)-пролина (**48**) и N-фталоил-(*S*)-аланина (**49**). Реакцию ацилирования амина **45** хлорангидридами **4, 48, 49** проводили при мольном соотношении реагентов, равном 2:1, в соответствующем растворителе при 20 °С в течение 24 ч в отсутствие основания. Стереохимический результат ацилирования, определяющийся различием скоростей взаимодействия (*R*)- и (*S*)-энантиомеров амина с хиральным хлорангидридом, оценивали методом ВЭЖХ (табл. 2).

Влияние растворителя на диастереоселективность ацилирования  
3-аминокарборана **45**

Хлорангидрид	Соотношение диастереомеров ( <i>S,S</i> – <i>R,S</i> )		
	бензол	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN
( <i>S</i> )-напроксена <b>4</b>	<b>50a-50b</b> 55,2 - 44,8	<b>50a-50b</b> 56,5 - 43,5	<b>50a-50b</b> 50,5 - 49,5
N-тозил-( <i>S</i> )-пролина <b>48</b>	<b>53a-53b</b> 64,0 - 36,0	<b>53a-53b</b> 56,3 - 43,7	<b>53a-53b</b> 56,8 - 43,2
N-фталойл-( <i>S</i> )-аланина <b>49</b>	<b>56a-56b</b> 33,8 - 66,2	<b>56a-56b</b> 33,4 - 66,6	<b>56a-56b</b> 46,7 - 53,3

В отличие от процесса КР гетероциклических аминов с помощью хлорангидридов **4**, **48**, **49**, когда наибольшая диастереоселективность наблюдалась при проведении ацилирования в бензоле, а уменьшение селективности происходило при переходе к более полярным растворителям (дихлорметану и ацетонитрилу), в случае КР 3-аминокарборана **45** диастереоселективность ацилирования в большей степени зависела от структуры разделяющего агента, чем от природы растворителя.

### 3.2.3. Изучение влияния оснований на процесс кинетического разделения 3-амино-1-метил-1,2-дикарба-клозо-додекаборана

Согласно современным представлениям, при ацилировании нуклеофильного реагента (в нашем случае, первичного амина **45**) хлорангидридами образование амида может проходить через промежуточную стадию образования ацил-аммониевой соли (ААС) между амином и хлорангидридом, а затем происходит отщепление HCl под действием основания. В присутствии третичного амина-катализатора ацил-аммониевая соль вначале образуется из него, а затем под действием первичного амина превращается в амид с одновременным отщеплением HCl.

Таблица 3

Влияние вспомогательного основания на диастереоселективность ацилирования  
3-аминокарборана **45** в бензоле

Хлорангидрид	Соотношение диастереомеров ( <i>S,S</i> – <i>R,S</i> )				
	без основания	TEA	NMM	Py	DMAP
( <i>S</i> )-напроксена <b>4</b>	55,2 – 44,8	58,6 – 41,4	60,0 – 40,0	39,7 – 60,3	36,3 – 63,7
N-тозил-( <i>S</i> )-пролина <b>48</b>	64,0 – 36,0	58,4 – 41,6	39,2 – 60,8	37,8 – 62,2	39,3 – 60,7
N-фталойл-( <i>S</i> )-аланина <b>49</b>	33,8 – 66,2	56,7 – 43,3	53,7 – 46,3	58,8 – 41,2	56,6 – 43,4

С целью изучения влияния вспомогательного основания на диастереоселективность кинетического разделения реакцию ацилирования амина **45** хлорангидридами **4**, **48**, **49** проводили в присутствии различных по строению и нуклеофильности третичных аминов: триэтиламина (TEA), N-метилморфолина (NMM), пиридина (Py) и 4-(диметиламино)пиридина (DMAP) при мольном соотношении реагентов, равном 2:1:1, в бензоле при 20 °С в течение 24 ч (табл. 3). В целом, в присутствии третичного амина процесс КР 3-аминокарборана **45** существенно усложняется. Можно сделать вывод, что в этих процессах в той или иной мере принимают участие молекулы как вспомогательного основания, так и энантиомеров амина **45**. Сильная зависимость диастереоселективности ацилирования от условий обусловлена, вероятно, возможностью реализации нескольких механизмов ацилирования (как при прямом замещении, так и при взаимодействии с ААС), каждый из которых отличается собственной стереоселективностью.

Проведенные исследования позволяют считать, что эффективность КР соединения **45** может быть несколько повышена по сравнению с таковой в ранее найденных условиях за счет использования NMM, Py или DMAp в случае ацилирования хлорангидридом (*S*)-напроксена **4** в бензоле. Оптимальные условия КР рацемического амина **45** хлорангидридами *N*-тозил-(*S*)-пролина **48** и *N*-фталоил-(*S*)-аланина **49** - проведение процесса в бензоле без вспомогательного третичного амина.

### 3.3. Кислотный гидролиз амидов 1-замещённых-3-аминокарборанов

С целью получения энантиомеров 3-аминокарборанов проведен кислотный гидролиз их амидов в смеси ледяной уксусной и концентрированной соляной кислот при кипячении в течение 10-14 ч. Было установлено, что продукты гидролиза амидов 3-амино-1-метил-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана **50 a**, **50 b** и **51 a** – энантиомеры 1-метилкарборана **45**, полученные с выходами от 63 до 77%, частично рацемизовались (табл. 4). Оптическую чистоту карборана **45** определяли методами ВЭЖХ и <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии с предварительной дериватизацией хлорангидридом (*S*)-напроксена или *N*-тозил-(*S*)-пролина.

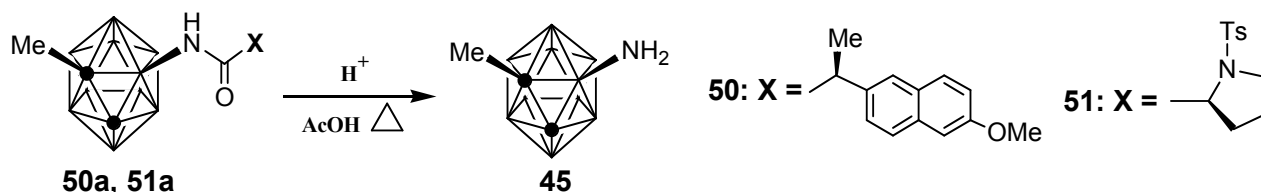


Таблица 4

Оптическая чистота энантиомеров 1-метил-3-аминокарборана **45**, полученных в результате кислотного гидролиза амидов

Амин	Оптическая чистота амина ( <i>ee</i> ), %	Исходный амид ( <i>de</i> , %)
( <i>S</i> )- <b>45</b>	83,0	<b>50a</b> (98,0)
( <i>R</i> )- <b>45</b>	77,5	<b>50b</b> (93,7)
( <i>S</i> )- <b>45</b>	46,0	<b>51a</b> (92,0)

Следует отметить, что степень рацемизации карборана **45**, образующегося в результате гидролиза амида *N*-тозил-(*S*)-пролина **51a**, была существенно выше, чем в случае гидролиза в тех же условиях обоих амидов (*S*)-напроксена **50a** и **50b**. В то же время, кислотный гидролиз индивидуальных диастереомеров такого же рода *N*-ацильных производных гетероциклических аминов проходил без рацемизации.

До наших исследований явление рацемизации в ряду 3-аминокарборанов не было описано в литературе. Поскольку механизмы рацемизации 3-аминокарборана **45** в кислой среде не являются очевидными, мы провели специальные исследования этого процесса. Было показано, что индивидуальные энантиомеры 3-амино-1-метилкарборана **45** при нагревании в смеси уксусной и соляной кислот не рацемизуются, и в процессе кислотного гидролиза оптическая чистота исходного амида не меняется. Поэтому можно предположить, что рацемизация целевого амина происходит одновременно с разрывом амидной связи.

На данном этапе исследований можно сделать вывод, что на процесс рацемизации влияет, в первую очередь, природа ацильного заместителя у атома азота 3-аминокарборана (фрагмент напроксена или тозилпролина). Однако механизм рацемизации в таких планарно-хиральных структурах требует дальнейшего изучения.

В аналогичных условиях был проведен гидролиз амидов 3-амино-1-фенил-1,2-дикарба-клого-додекаборана. При кипячении амидов **54a-b**, **57a** в смеси кислот одновременно с разрывом амидной связи происходила деструкция карборанового ядра, заключающаяся в удалении атома бора из 6-го положения и образовании цвиттер-иона **59** (3-аммоний-7-фенил-7,8-дикарба-нидо-ундекабората) с выходом 74%.

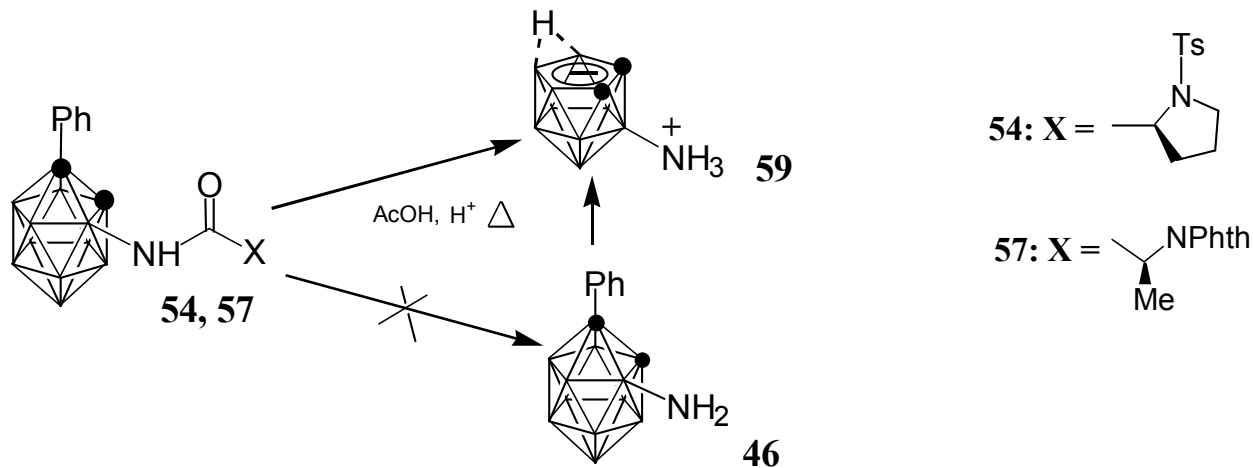


Таблица 5

Сигналы атомов бора в спектрах  $^{11}\text{B}$  ЯМР (128,38 МГц) соединений **46** и **59**

Соединение (ацетон- $d_6$ )	$^{11}\text{B}$ , $\delta$ (м.д.)	Соединение ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )	$^{11}\text{B}$ , $\delta$ (м.д.)
	4,53 ( $\text{B}^3$ ) -4,73 ( $\text{B}^{12}$ ) -6,01 ( $\text{B}^9$ ) -8,77 ( $\text{B}^6, \text{B}^8$ ) -10,44 ( $\text{B}^5$ ) -11,58 ( $\text{B}^4$ ) -12,83 ( $\text{B}^7$ ) -15,39 ( $\text{B}^{11}$ ) -16,53 ( $\text{B}^{10}$ )		-5,64 ( $\text{B}^{11}$ ) -9,02 ( $\text{B}^3$ ) -9,74 ( $\text{B}^9$ ) -15,55 ( $\text{B}^5$ ) -17,21 ( $\text{B}^6$ ) -19,93 ( $\text{B}^2$ ) -21,65 ( $\text{B}^4$ ) -34,35 ( $\text{B}^{10}$ ) -35,58 ( $\text{B}^1$ )

Строение соединения **59** установлено на основании данных  $^1\text{H}$  и  $^{11}\text{B}$  ЯМР спектроскопии, включая 2D  $^{11}\text{B}$ - $^{11}\text{B}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}\{^{11}\text{B}\}$  COSY и  $^1\text{H}$ - $^{11}\text{B}$  HMQC эксперименты (табл. 5). При проведении модельных экспериментов\* методом  $^1\text{H}$  и  $^{11}\text{B}$  ЯМР спектроскопии было установлено, что при кипячении аминокарборана **46** в смеси  $\text{CD}_3\text{COOD}$  и  $\text{DCI}$  в течение 20-25 ч происходит деборирование с образованием соединения **59**.

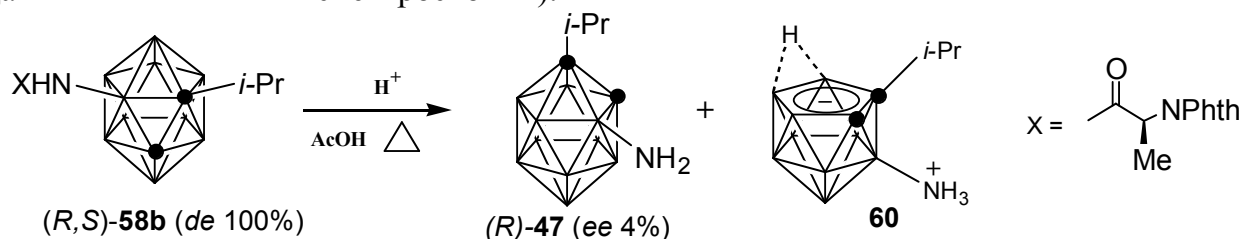
Для 1-метил-3-аминокарборана деструкция такого рода не наблюдалась ни в случае кислотного гидролиза его амидов, ни при нагревании рацемического карборана, что позволяет говорить о специфическом влиянии фенильного заместителя в 1-ом положении карборанового ядра на процесс деборирования.

При проведении кислотного гидролиза амидов 3-амино-1-изопропил-1,2-дикарба-клого-додекаборана (например, (*R,S*)-амида **58b** (*de* 100%)) в аналогичных условиях наблюдалась не только практически полная рацемизация целевого

\* Исследование проведено совместно с м.н.с. Ежиковой М.А.



3-аминокарборана **47**, но и деборирование с образованием цвиттер-иона **60** (по данным  $^1\text{H}$  и  $^{11}\text{B}$  ЯМР спектроскопии).



Если в случае амидов 3-амино-1-фенилкарборана кислотный гидролиз приводил к образованию цвиттер-иона **59** с выходом 74%, то в случае кислотного гидролиза амида **58b** образование цвиттер-иона **60** происходило с выходом от 7 до 30% в зависимости от продолжительности и температуры гидролиза

Следует отметить, что при нагревании рацемического 3-аминокарборана **47** в смеси уксусной и соляной кислот мы не наблюдали деструкции карборанового ядра. По-видимому, деборирование и рацемизация целевого 3-аминокарборана **47** во время гидролиза его амида происходит одновременно с разрывом амидной связи.

Таким образом, степень деструкции и рацемизации амидов 1-замещенных 3-аминокарборанов существенным образом зависит как от структуры ацильного фрагмента, так и от строения заместителя в 1-ом положении карборанового ядра.

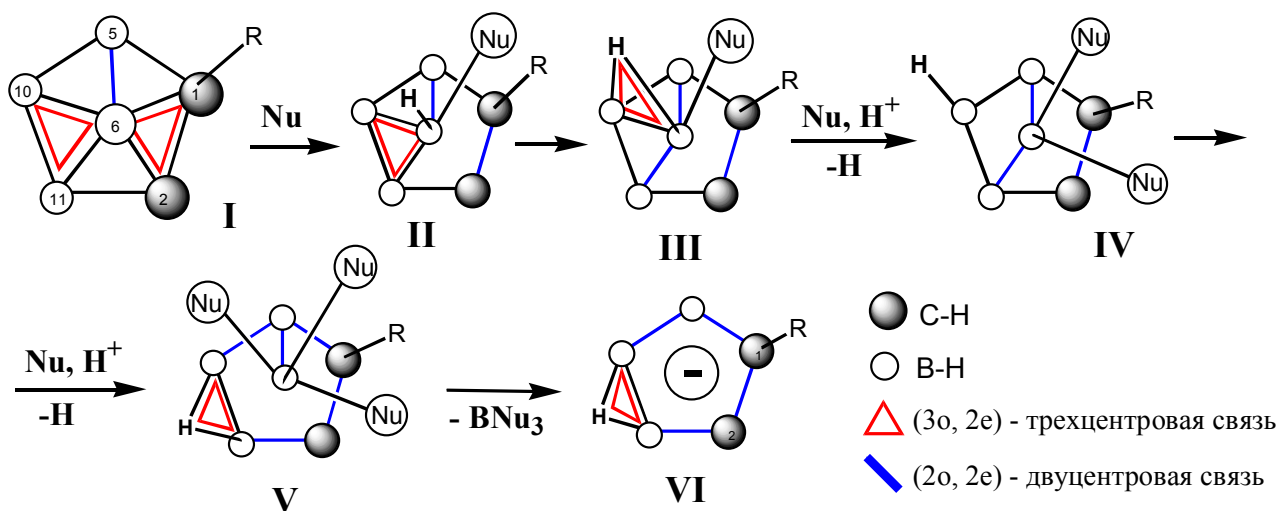
### 3.4. Предполагаемые химизмы реакций деборирования и рацемизации 1-замещенных 3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборанов в кислых условиях

Несмотря на то, что деборирование *клозо*-карборанов под действием оснований Льюиса: алкоксидов, фторид-ионов, аминов, известно почти 40 лет, детальный механизм данной реакции не удаётся установить до сих пор. Считается, что на первом этапе происходит атака нуклеофила на один из наиболее электронодефицитных атомов бора *клозо*-карборана  $\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$ , находящийся в положении 3 или 6, и в результате отщепления атома бора образуется икосаэдрический *нидо*-карборан с атомами углерода на открытой грани.

Для рассмотрения процессов деборирования и рацемизации, наблюдаемых при гидролизе амидов 3-аминокарборанов в сильнокислой среде, мы использовали подход, сочетающий представление о строении карборанов в приближениях трехцентровых связей и локализованных молекулярных орбиталей, охватывающих всю структуру. В молекулах карборанов можно выделить связи двух типов: «классические» двухцентровые связи, образованные двумя электронами при перекрывании двух атомных орбиталей ( $2\sigma, 2e$ ), и трехцентровые связи, образованные двумя электронами, но при перекрывании трёх атомных орбиталей ( $3\sigma, 2e$ ).

По аналогии с литературными данными можно предложить химизм деборирования в сильнокислой среде для 3- $\text{NH}_2$ -1-R-1,2- $\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}$ . Для удобства рассмотрим фрагмент 3-аминокарборана, представляющий собой многогранную пирамиду с вершиной  $\text{B}^6$ . Согласно методу локализованных молекулярных орбиталей при присоединении нуклеофила (в нашем случае  $\text{H}_2\text{O}$ ) к атому бора  $\text{B}^6$  в структуре **I** образуется аддукт **II**. Двухцентровая связь  $\text{B}-\text{Nu}$  образуется электронной парой нуклеофила и орбиталью  $\text{B}^6$ , которая высвобождается при одновременном разрушении трёхцентровой связи. При этом образуется двухцентровая связь  $\text{C}-\text{C}$ . При

атаке нуклеофила атом водорода при  $B^6$  переходит из *экзо*-положения в *эндо*- (молекула нуклеофила занимает *экзо*-положение).



Стабилизация **II** достигается за счёт образование трёхцентровой связи B-H-B и образования структуры **III**: связь B-B-V трансформируется в B-B, одновременно B-H переходит в B-H-B. При разрыве связи  $B^6$ -H пара электронов  $B^6$  идёт на образование двухцентровой связи B-H, и происходит атака второй молекулы нуклеофила (структура **IV**). Затем при одновременном разрыве связи B-B происходит атака еще одной молекулы Nu и образование трёхцентровой связи B-H-B (**V**). На последних стадиях процесса происходит отщепление  $B\nu_3$  ( $H_3BO_3$ ) и образование аниона **VI** (в нашем случае, цвиттер-иона с  $NH_3^+$  группой у атома  $B^3$ ). При разрыве связи  $B^5$ - $B^6$  пара электронов остаётся делокализованной по грани образующегося аниона.

Как упоминалось выше, нуклеофильным атакам обычно подвергаются наиболее электронодефицитные атомы бора  $B^3$  и  $B^6$  в *клозо*-1,2- $C_2B_{10}H_{12}$  (соответственно, возможно протекание двух конкурирующих реакций). В нашем случае деборирование 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов и их амидов в кислой среде протекает региоселективно с отщеплением атома  $B^6$  (согласно данным ЯМР спектроскопии). Однако не исключена атака нуклеофила и по положению 3, которая может повлечь за собой рацемизацию хирального карборана за счет миграции аминогруппы от  $B^3$  к  $B^6$ .

Указанные модели предложены на основании литературных сведений и полученных нами экспериментальных данных и требуют дополнительного уточнения.

#### 4. Биологическая активность амидов нестероидных противовоспалительных препаратов

Исследование биологической активности синтезированных амидов НСПВП проводилось в Институте технической химии УрО РАН под руководством к.б.н. Л.В. Аникиной и в Естественнонаучном институте при Пермском государственном университете под руководством к.фарм.н. В.А. Сафина. Была исследована противовоспалительная и анальгетическая активность, а также острая токсичность 15 соединений.

Противовоспалительную активность соединений изучали на беспородных белых крысах на модели каррагенинового отека. Анальгетическую активность изучали на беспородных белых мышах на модели "уксусных корчей". Соединения

вводили животным внутрибрюшинно (или перорально) в дозах, соответствующих ED<sub>50</sub> исходных НСПВП с коэффициентом пересчета, учитывающим молекулярную массу амидов. Острую токсичность соединений с вычислением ЛД<sub>50</sub> определяли на беспородных белых мышах по экспресс-методике В.Б. Прозоровского. Полученные результаты сравнивали с активностью исходных препаратов.

Результаты проведенных исследований показали, что из семи исследованных производных напроксена только два – амиды напроксена с метиловыми эфирами L-гистидина **7** и L-лейцина **8** проявляют противовоспалительную активность, близкую к таковой для напроксена. Результаты теста на анальгетическую активность показали более выраженную картину: из семи исследованных соединений четыре показали достоверное анальгетическое действие, не отличающееся от напроксена, причем амид **7**, проявивший противовоспалительную, также проявил и высокую анальгетическую активность (табл. 6). При определении острой токсичности соединений было установлено, что все соединения кроме амида **11** имеют ЛД<sub>50</sub> выше 3000 мг/кг.

Таблица 6

Острая токсичность, противовоспалительная и анальгетическая активность амидов (S)-напроксена **5-8, 11, 14, 16**

Соединение (аминокислота)	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Противовоспалительная активность		Анальгетическая активность	
		Доза, мг/кг	Торможение отека стопы по отношению к контролю, %	Доза, мг/кг	Торможение количества корчей по отношению к контролю, %
<b>5</b> (Met-OMe)	>3000	24,5	19,6	102,7	39,1
<b>6</b> (Phe-OMe)	>3000	25,1	26,4	105,4	37,6
<b>7</b> (His-OMe)	>3000	24,9	29,8	105,0	55,7
<b>8</b> (Leu-OMe)	>3000	23,3	30,3	98,0	63,9
<b>11</b> (N <sup>ε</sup> -Form-Lys)	~1290	25,2	26,4	105,9	3,0
<b>14</b> (Lys-OH)	>3000	23,4	25,3	98,3	76,7
<b>16</b> (Leu-OH)	>3000	22,4	19,0	94,1	83,5
Напроксен	547	15,0	47,6	63,0	75,2

Среди синтезированных соединений амиды ибупрофена с метиловыми эфирами L-фенилаланина **22** и L-гистидина **23** показали анальгетический и противовоспалительный эффект, достоверно неотличимый от исходного препарата. При пероральном способе применения противовоспалительной активности не наблюдалось. Анальгетической активностью, достоверно не отличающейся от препарата сравнения, обладают все производные ибупрофена. Наибольшую активность проявил амид ибупрофена с метиловым эфиром фенилаланина **22** (табл. 7). При определении острой токсичности установлено, что ЛД<sub>50</sub> всех исследованных амидов ибупрофена составляет более 3000 мг/кг.

Острая токсичность, противовоспалительная и анальгетическая активность амидов ибупрофена **21-23**

Соединение (аминокислота)	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Противовоспалительная активность		Анальгетическая активность	
		Доза, мг/кг	Торможение отека стопы по отношению к контролю, %	Доза, мг/кг	Торможение количества корчей по отношению к контролю, %
<b>21</b> (Met-OMe)	>3000	83,3	14,7	289,0	66,9
<b>22</b> (Phe-OMe)	>3000	87,2	39,9	302,5	87,2
<b>23</b> (His-OMe)	>3000	84,8	26,1	294,2	75,2
Ибупрофен	708	49,0	49,6	170,0	65,4

Результаты проведенных исследований (табл. 8) показали, что все пять изученных производных индометацина проявляют противовоспалительную активность на модели каррагенинового отека, из них два соединения, амиды индометацина с метиловыми эфирами L-метионина **25** и L-гистидина **29**, достоверно неотличимы по силе действия от индометацина. Наибольшую анальгетическую активность проявили амиды индометацина с метиловыми эфирами L-метионина **25** и L-фенилаланина **26**, а соединение **30** (амид индометацина с метиловым эфиром серина) не показало анальгетической активности на данной модели.

В ходе ряда специальных экспериментов было также установлено, что в сравнении с индометацином амид **25** обладает гораздо более низкой гастро-токсичностью, не оказывает антипролиферативного действия, не обладает гепато-токсичностью и токсическим действием на форменные элементы крови и компоненты иммунной системы.

Таблица 8

Острая токсичность, противовоспалительная и анальгетическая активность амидов индометацина **25-30**

Соединение (аминокислота)	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Противовоспалительная активность		Анальгетическая активность	
		Доза, мг/кг	Торможение отека стопы по отношению к контролю, %	Доза, мг/кг	Торможение количества корчей по отношению к контролю, %
<b>25</b> (Met-OMe)	>3000	14,1	55,6	15,6	66,2
<b>26</b> (Phe-OMe)	>3000	14,5	45,6	16,0	60,9
<b>27</b> (Glu-OEt)	>3000	15,2	42,6	16,7	32,3
<b>29</b> (His-OMe)	>3000	14,2	58,1	15,6	40,6
<b>30</b> (Ser-OMe)	>3000	12,8	32,8	14,1	0,0
Индометацин	274	10,0	68,6	11,0	82,7

Исследование острой токсичности показало, что ЛД<sub>50</sub> всех изученных амидов индометацина более 3000 мг/кг.

Дополнительные биологические эксперименты, проведенные с наиболее активными соединениями **7**, **23**, **25** и **29**, показали, что модификация молекул известных НСПВП фрагментами аминокислот приводит к изменению механизма и

динамики фармакологического действия препаратов, повышению их биодоступности.

Полученные результаты позволяют рассматривать амиды аминокислот с НСПВП в качестве перспективных соединений для создания на их основе новых лекарственных препаратов.

## ВЫВОДЫ

1. Синтезированы новые амиды (*S*)-напроксена, ибупрофена и индометацина с производными аминокислот и короткими пептидами.
2. Изучение биологической активности синтезированных амидов в эксперименте на животных показало, что 10 из 15 исследованных соединений обладают достоверным противовоспалительным и анальгетическим действием. Наиболее перспективным соединением является амид индометацина и метилового эфира (*S*)-метионина, который показал сочетание высокой противовоспалительной и анальгетической активности и низкой острой токсичности и гастротоксичности. Для этого соединения разработан эффективный метод его получения.
3. Разработан быстрый и удобный метод определения оптической чистоты ацетата *трет*-бутилового эфира D- и L-валина методом ВЭЖХ с предварительной дериватизацией хлорангидридом (*S*)-напроксена.
4. Введение хиральной N-ацильной группы, фрагмента (*S*)-напроксена, в молекулу аминокислоты позволило непосредственно наблюдать методом ЯМР спектроскопии образование и взаимное превращение стереоизомеров 5(4*H*)-оксазолон в процессе синтеза дипептидов N-ацилфенилаланина методом смешанных ангидридов.
5. Впервые получены стереоизомеры производных 1-метил-, 1-фенил- и 1-изопропил-3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов. Пространственное строение 5 соединений установлено на основании данных рентгено-структурного анализа. Разработаны методы анализа диастереомерных смесей амидов 1-замещённых 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов с помощью <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии и ВЭЖХ.
6. Впервые изучено кинетическое разделение рацемических 1-замещённых 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов при ацилировании хлорангидридами оптически активных кислот. Показано, что наибольшая стереоселективность наблюдается при использовании хлорангидридов N-защищенных аминокислот; а диастереоселективность процесса существенным образом зависит как от структуры разделяющего агента и 3-аминокарборана, так и от природы растворителя и вспомогательного третичного основания.
7. Методами ВЭЖХ, <sup>1</sup>H и <sup>11</sup>B ЯМР спектроскопии изучен кислотный гидролиз амидов 1-замещённых 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов. Впервые обнаружены явления рацемизации и деструкции карборанового ядра 1-замещённых 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов в сильноокислой среде. Установлено, что результат гидролиза амидов 1-замещённых 3-аминокарборанов – степень деструкции и рацемизации целевого 3-аминокарборана, существенно зависит как от структуры ацильного фрагмента, так и от строения заместителя в 1-ом положении карборанового ядра. Предложены химизмы реакций

деборирования и рацемизации 1-замещенных 3-аминокарборанов в кислой среде.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. Левит Г.Л., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Дёмин А.М., Сафин В.А., Матвеева Т.В., Краснов В.П. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность амидов напроксена с производными аминокислот // Хим.-фарм. Ж. - 2002.- Т.36, №5. - С. 13-16.
2. Аникина Л.В., Левит Г.Л., Дёмин А.М., Вихарев Ю.Б., Сафин В.А., Матвеева Т.В., Краснов В.П. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность аминокислот, ацилированных ибупрофеном // Хим.-фарм. Ж.. - 2002.- Т.36, №5. - С. 17-18.
3. Krasnov V.P., Levit G.L., Bukrina I.M., Demin A.M., Chupakhin O.N., Ji Uk Yoo Efficient large (ca. 40 g) laboratory scale preparation of (*S*)- and (*R*)-valine *tert*-butyl esters // Tetrahedron: Asymmetry. - 2002. - V.13, № 17. - P. 1911-1914.
4. Краснов В.П., Жданова Е.А., Солиева Н.З., Садретдинова Л.Ш., Букрина И.М., Дёмин А.М. Левит Г.Л., Ежикова М.А., Кодесс М.И. Изучение влияния природы боковой цепи эфиров  $\alpha$ -аминокислот на диастереоселективность конденсации с 5(4*H*)-оксазолоном в синтезе дипептидов *N*-ацетилфенилаланина // Изв. АН, сер. хим. – 2004. – № 6. – С. 1278-1281.
5. Levit G.L., Krasnov V.P., Demin A.M., Kodess M.I., Sadretdinova L.Sh., Matveeva T.V., Ol'shevskaya V.A., Kalinin V.N., Chupakhin O.N., Charushin V.N. Kinetic resolution of 1-methyl- and 1-phenyl-3-amino-1,2-dicarba-*closo*-dodecaboranes *via* acylation with chiral acyl chlorides // Mendeleev Comm. – 2004. - V.14, № 6. – P. 293-295.
6. Levit G.L., Demin A.M., Kodess M.I., Ezhikova M.A., Sadretdinova L.Sh., Ol'shevskaya V.A., Kalinin V.N., Krasnov V.P., Charushin V.N. Acidic hydrolysis of *N*-acyl-1-substituted 3-amino-1,2-dicarba-*closo*-dodecaboranes // J. Organometal. Chem. – 2005. – V.690, № 11. – P. 2783-2786.
7. Дёмин А.М., Матвеева Т.В., Левит Г.Л., Краснов В.П. Модификация нестероидных противовоспалительных препаратов // Тезисы докладов молодежной научной школы-конференции “Актуальные проблемы органической химии”. – Новосибирск, 2001. - С. 98.
8. Сафин В.А., Аникина Л.В., Дёмин А.М., Вихарев Ю.Б., Матвеева Т.В., Левит Г.Л., Краснов В.П. Синтез и противовоспалительная активность амидов ибупрофена с природными аминокислотами // Труды международной научной конференции «Перспективы развития естественных наук в высшей школе». Т. 1. «Органическая химия. Биологически активные вещества. Новые материалы». - Пермь, 2001. - С. 140.
9. Дёмин А.М., Левит Г.Л., Краснов В.П. Синтез амидов напроксена с дипептидами // Тезисы докладов V молодежной научной школы-конференции “Актуальные проблемы органической химии”. – Екатеринбург, 2002. - С. 156.
10. Дёмин А.М., Матвеева Т.В., Левит Г.Л., Краснов В.П. Синтез и биологическая активность амидов (*S*)-напроксена // Тезисы докладов XII Российской студенческой

- научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». - Екатеринбург, 2002. - С. 163-164.
11. Chupakhin O.N., Krasnov V.P., Demin A.M., Levit G.L., Kodess M.I.  $^1\text{H}$  NMR Evidence for 5(4*H*)-oxazolones formation and racemization // Proceedings of the XXth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry. - Stockholm, Sweden, 2002. - P. 112.
  12. Дёмин А.М., Матвеева Т.В., Левит Г.Л., Краснов В.П., Сафин В.А., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б. Новые амиды (*S*)-напроксена. Синтез и биологическая активность // Тезисы докладов IV Всероссийского научного семинара и Молодёжной научной школы «Химия и медицина». – Уфа, 2003. - С. 46.
  13. Дёмин А.М., Левит Г.Л., Кодесс М.И., Ежикова М.А., Матвеева Т.В., Букрина И.М., Садретдинова Л.Ш., Краснов В.П., Чарушин В.Н. Оптическое разделение рацемических 1-замещенных 3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборанов // Тезисы докладов VII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2004. – С. 62.
  14. Дёмин А.М., Левит Г.Л., Садретдинова Л.Ш., Ежикова М.А., Кодесс М.И., Краснов В.П., Чарушин В.Н. Гидролиз амидов 1-метил- и 1-фенил-3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборанов // Тезисы докладов VII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2004. – С. 327.
  15. Levit G.L., Demin A.M., Kodess M.I., Ezhikova M.A., Sadretdinova L.Sh., Ol'shevskaya V.A., Kalinin V.N., Krasnov V.P., Charushin V.N. Hydrolysis of 1-methyl- and 1-phenyl-3-amino-1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane amides // The 3<sup>rd</sup> European Meeting on Boron Chemistry EUROBORON 3. Programme and Abstracts. - Prahonice-by-Prague, Czech Republic, 2004. - P39.
  16. Krasnov V.P., Levit G.L., Demin A.M., Kodess M.I., Ol'shevskaya V.A., Kalinin V.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N. Kinetic resolution of 1-substituted 3-amino-1,2-dicarba-*closo*-dodecaboranes // The 3<sup>rd</sup> European Meeting on Boron Chemistry EUROBORON 3. Programme and Abstracts. - Prahonice-by-Prague, Czech Republic, 2004. - P38.
  17. Levit G.L., Krasnov V.P., Demin A.M., Charushin V.N., Chupakhin O.N. Kinetic resolution of racemic 3-aminocarboranes by using chiral heterocyclic compounds // 7th SAC Seminar "Scientific Advances in Chemistry: Heterocycles, Catalysis and Polymers as Driving Forces". - Ekaterinburg, 2004. – С. 140.
  18. Krasnov V.P., Levit G.L., Demin A.M., Anikina L.V., Tolstikov A.G., Charushin V.N., Chupakhin O.N. Synthesis and anti-inflammatory activity of indomethacin amides with amino acid derivatives // 7th SAC Seminar "Scientific Advances in Chemistry: Heterocycles, Catalysis and Polymers as Driving Forces". - Ekaterinburg, 2004. – С. 146.
  19. Дёмин А.М., Садретдинова Л.Ш., Глухов И.В., Левит Г.Л., Краснов В.П., Ольшевская В.А., Калинин В.Н., Чарушин В.Н. Кинетическое разделение 3-амино-1-изопропил-1,2-дикарба-клозо-додекаборана хлорангидридами хиральных кислот // Тезисы докладов VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Казань, 2005. – С. 170.