



**ЧЕТВЁРТАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ ИЗ ЦИКЛА
"ХИМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
СИНТЕТИЧЕСКИХ И ПРИРОДНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ**

(CSC 2010)

"СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ"

Конференция CSC 2010, посвященная 95-летию Алексея Николаевича Коста, выдающегося ученого и педагога, профессора МГУ им. М. В. Ломоносова, состоялась 2–6 августа 2010 г. в Санкт-Петербурге в одном из красивейших дворцов (дворец Белосельских-Белозерских) в самом центре северной столицы.

Конференция организована Международным благотворительным фондом "Научное партнёрство" и компанией ЗАО "Ай-Би-Скрин" (InterBio-Screen) при участии и поддержке Российской Академии наук, Российского химического общества им. Д. И. Менделеева и МГУ им. М. В. Ломоносова.

Высокий научный уровень конференции обеспечен представительным и авторитетным Организационным комитетом под руководством Председателя Совета директоров компании InterBioScreen, Председателя Правления МБФ "Научное партнёрство", д. х. н., академика РАЕН В. Г. Карцева и Международным научным комитетом, в состав которого вошли: академики РАН О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, Н. С. Зефирова, Г. А. Толстикова, В. И. Минкина, М. Н. Преображенская и др.; Нобелевские лауреаты – профессора Э. Кори (E. J. Corey, USA), Р. Нойори (R. Noyori, Japan), Ж.-М. Лен (J.-M. Lehn, France); профессора Б. Становника (B. Stanovnik, Slovenia), Х. ван дер Плас (H. van der Plas, The Netherlands), М. Макоша (M. Małkośza, Poland), Д. Спинелли (D. Spinelli, Italy) и другие видные ученые из России, СНГ, стран Балтии и дальнего зарубежья.

На церемонии открытия выступили Х. ван дер Плас и Б. Становник. Они отметили высокий уровень подготовки конференции и огласили послания Нобелевских лауреатов профессоров Э. Кори (Гарвардский университет, США) и Ж.-М. Лена (Институт науки и супрамолекулярной инженерии, Франция), в которых отмечена важность и высокая значимость

международного научного форума такого масштаба, который, по существу, является своеобразным аккумулятором передовых научных достижений в области органической, гетероциклической и медицинской химии.

Открытие конференции ознаменовалось важным событием – торжественной церемонией награждения лауреатов конкурса 2010 г. медалями "Памяти профессора А. Н. Коста", учрежденными в 2005 г. Международным благотворительным фондом "Научное партнерство", МГУ им. М. В. Ломоносова и РХО им. Д. И. Менделеева в признание заслуг и выдающегося вклада профессора А. Н. Коста в развитие химии гетероциклов. Награды призваны содействовать научному творчеству и международному научному сотрудничеству в решении наиболее важных проблем химии и биологической активности синтетических и природных гетероциклов, теоретической и прикладной медицинской химии и создании новых эффективных лекарственных препаратов.

Медали "Памяти профессора А. Н. Коста" присуждаются отечественным и иностранным ученым и учреждениям, которые внесли существенный вклад в развитие исследований и добились значительных научных и практических результатов в области химии гетероциклических соединений.

Большой памятной Медалью награждено Отделение химии и химической биологии Гарвардского университета (Department of Chemistry and Chemical Biology, Faculty of Art and Sciences, Harvard University, USA), где в 1961 г. А. Н. Кост проходил научную стажировку в лаборатории Нобелевского лауреата Р. Б. Вудворда.

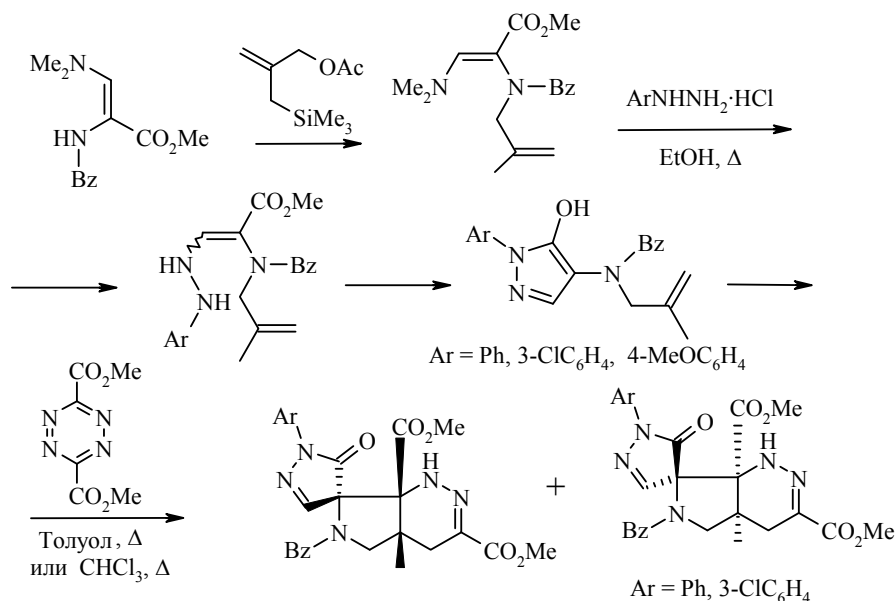
В 2010 г. МБФ "Научное партнерство" учредило новую почетную награду "Золотой знак фонда "Научное партнерство", которым впервые были отмечены более 50 крупных ученых-химиков.

На конференции были представлены доклады ведущих ученых Англии, Австрии, Бельгии, Венгрии, Германии, Греции, Египта, Индии, Италии, Кипра, Нидерландов, Польши, Словении, США, Турции, Франции, Японии, России и других стран СНГ, ближнего и дальнего зарубежья. Программа включала пленарные лекции, устные доклады и стендовую сессию.

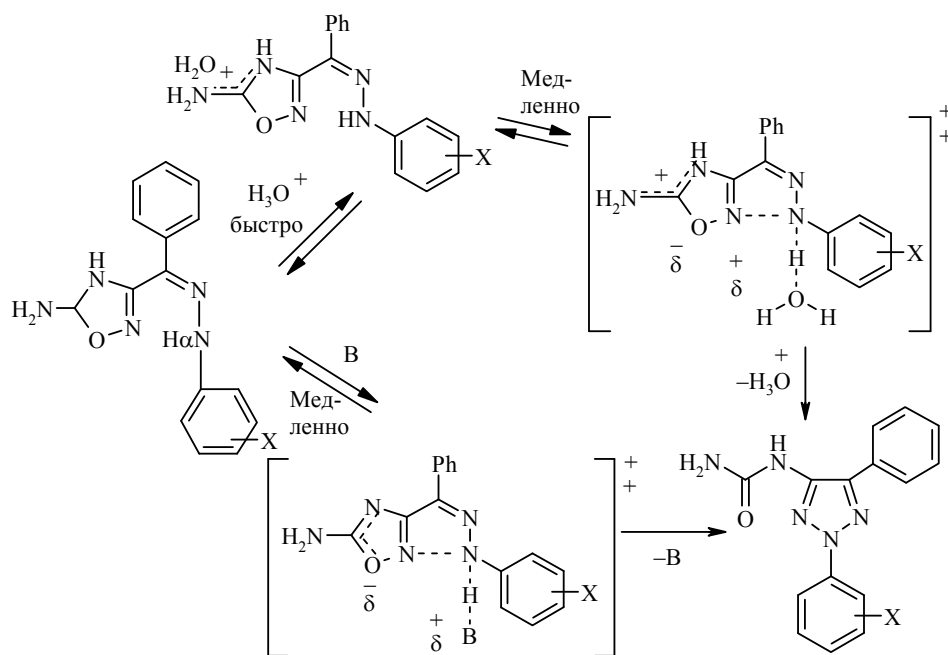
Всего в конференции приняло участие более 130 человек, представляющих научные коллективы 25 стран мира, российские ученые представляли 48 ведущих институтов России и ближнего зарубежья из более чем 30 городов.

Конференцию открыл пленарный доклад Х. ван дер Пласа (Университет Вагенинген, Нидерланды), в котором обобщены данные многолетних исследований по трансформации циклических систем как методологии синтеза азаетероциклов.

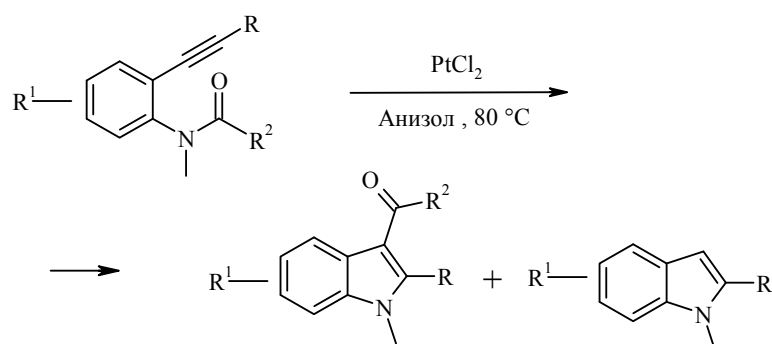
Интересный и богатый материал, представленный Б. Становником (Университет Любляны, Словения), произвел большое впечатление на участников конференции. Им рассмотрено использование реакций диметиламинозамещенных электрон-дефицитных алкенов в качестве эффективного инструмента для синтеза широкого спектра гетероциклов: сложных производных пиридинов, индолов, пиримидинов, пиразолов и т. д., включая сложнодоступные спиросоединения, например:



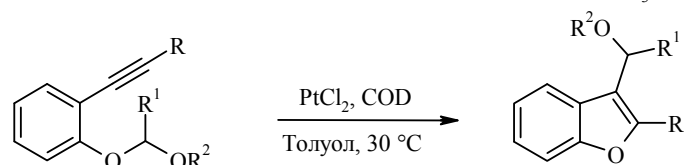
В докладе Д. Спинелли (Университет Болоньи, Италия) приведены многочисленные примеры использования одноядерных перегруппировок гетероциклов в синтезе имидазолов, пиразолов, 1,2,4- и 1,2,5-оксадиазолов, 1,2,3- и 1,2,4-триазолов, тетразолов и т. д., например:



В лекции И. Ямамото (Y. Yamamoto), представлявшего одновременно университеты Tohoku (Япония) и Dalian (Китай), были рассмотрены новые подходы к синтезу производных хинолина, изохинолина, индола и бензофурана. Методы основаны на катализируемой солями золота, платины, серебра и индия циклизации арилацетиленов, содержащих в положении 2 арильного ядра такие группы, как азометиновая, альдоксимная, азидная, ацетамидная и сульфамидная, например:

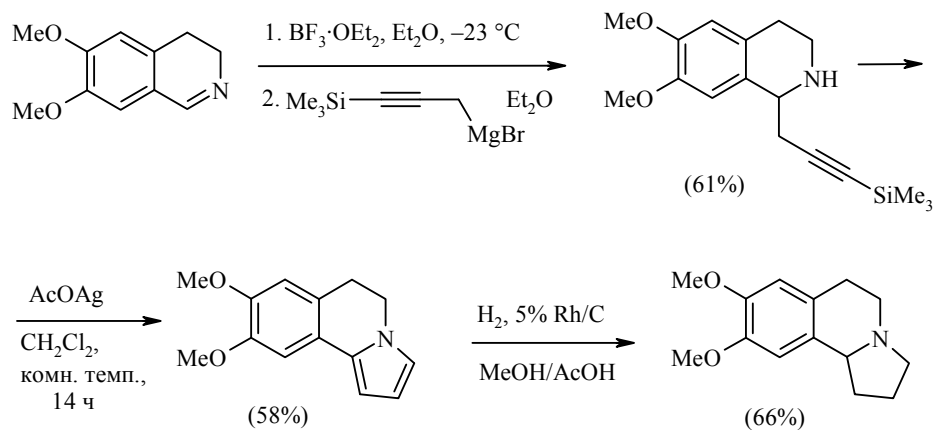


R = Alk, Ar; R¹ = 4-MeO, 5-MeO; R² = H, Me, Ph, Bn, CF₃



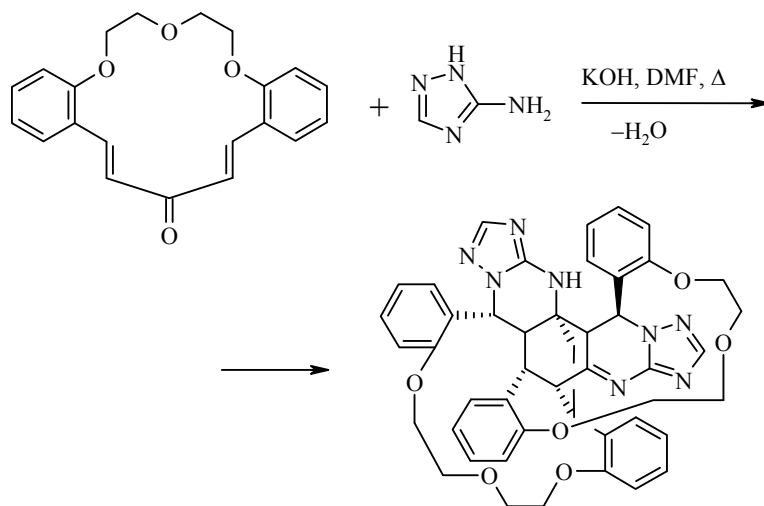
R = Alk, Ar; R¹ = H, Me; R² = Me, Et, Bn, TBS

С большим интересом был встречен доклад проф. Х.-И. Кнолкера (Н.-И. Knölker, Technische Universität Dresden), состоящий из двух взаимосвязанных частей: синтетической и биомедицинской. В первой части был сообщен оригинальный подход к синтезу ряда природных пиррольных соединений. В его основе – циклизация специально подобранных производных ацетилена, катализируемая солями серебра, например:

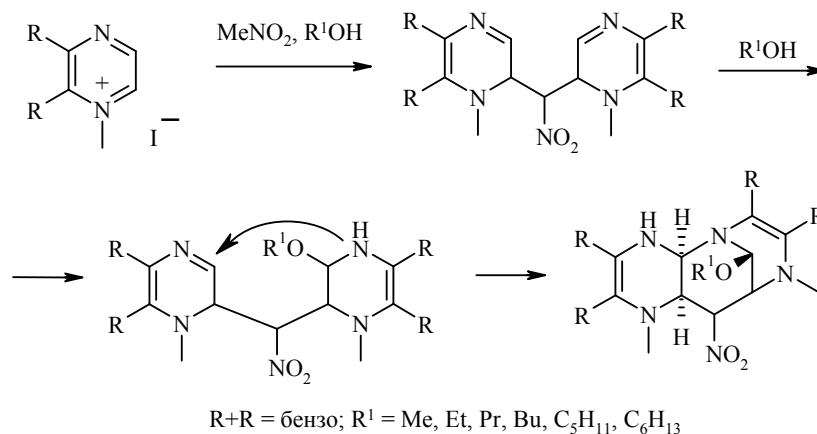


Вторая часть работы была посвящена биологическому скринингу полученных производных пиррола как ингибиторов мышечной АТФазы. Замечательным достижением авторов стало выделение в кристаллическом виде комплекса этого фермента с субстратом и его рентгеноструктурное исследование. Оно позволило определить место связывания субстрата с белком и понять стратегию дальнейших исследований.

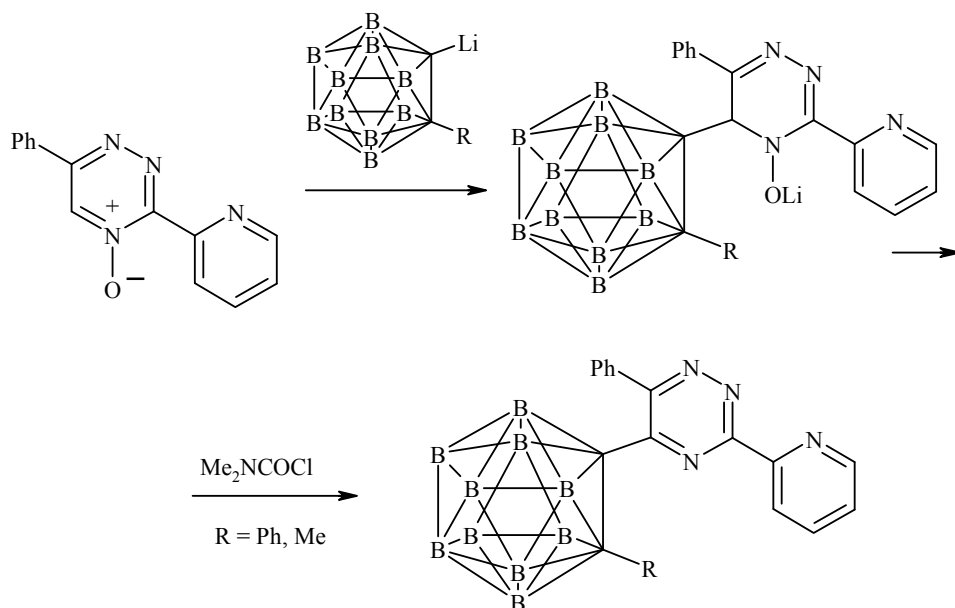
В докладе "Тандемные и каскадные реакции в синтезе гетероциклов" В. Н. Чарушина, Г. Л. Русинова и О. Н. Чупахина с сотр. (Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН) приведены самые последние данные по необычному протеканию таких реакций, приводящих в том числе к сложнейшим каркасным полигетероциклам, например:



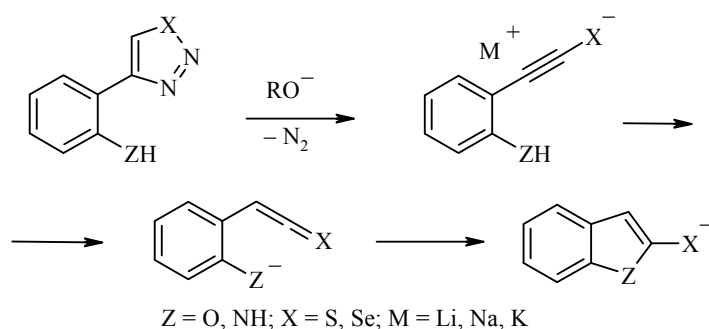
Эти реакции позволяют получить с высоким выходом различные полициклические алкалоидоподобные соединения, например:



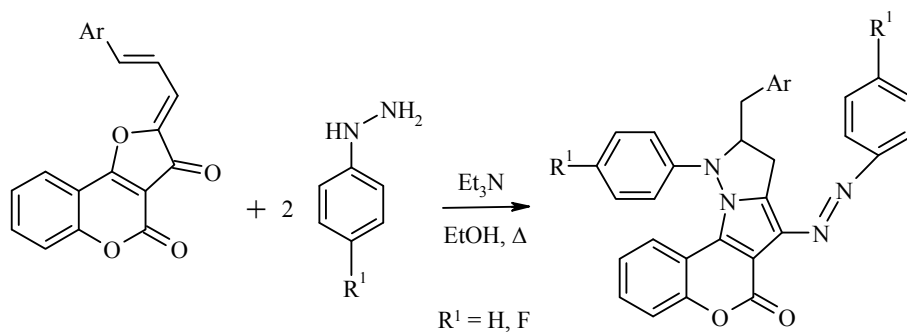
В докладе, посвященном S_N^H реакциям в гетероциклической химии, О. Н. Чупахин проанализировал номенклатуру реакций нуклеофильного замещения водорода в гетероциклах, а также привёл результаты последних исследований по синтезу практически значимых гетероциклов нового поколения с потенциальным использованием их в качестве новых сорбционных материалов и агентов для нейтронозахватной терапии опухолей, например:



О различных аспектах применения нуклеофильного замещения водорода в гетероциклах, приводящие к перфторалкилгетероциклам, рассказал М. Макоша (Институт органической химии ПАН, Польша), а В. М. Берестовицкая (РГПУ им. А. И. Герцена, С.-Петербург) доложила о методах синтеза ряда нитропроизводных 2,3-дигидро-1,5-бензотиазепинов и бензопиранов. О новых подходах к синтезу бензофуранов, индолов и бензотиофенов на основе реакций внутримолекулярного циклоприсоединения протонсодержащих функциональных групп к тиокетенам и селенокетенам сообщили М. Л. Петров и Д. А. Андросов (СПбГТИ):



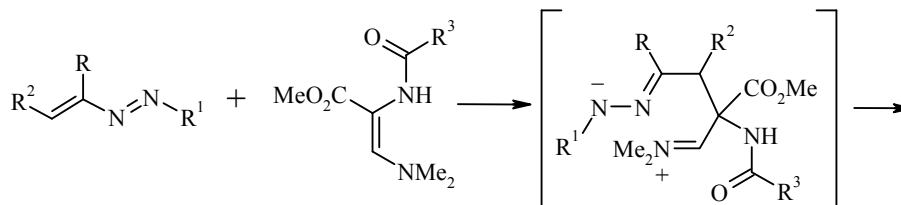
Необычным реакциям 2,3-дигидрофуоро[3,2-с]кумарин-3-она, его арил- и циннамилиденпроизводным с арилгидразинами посвятил свой доклад В. Ф. Травень с сотр. (Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва). Авторы обнаружили необычные процессы, приводящие к конденсированным системам, например:

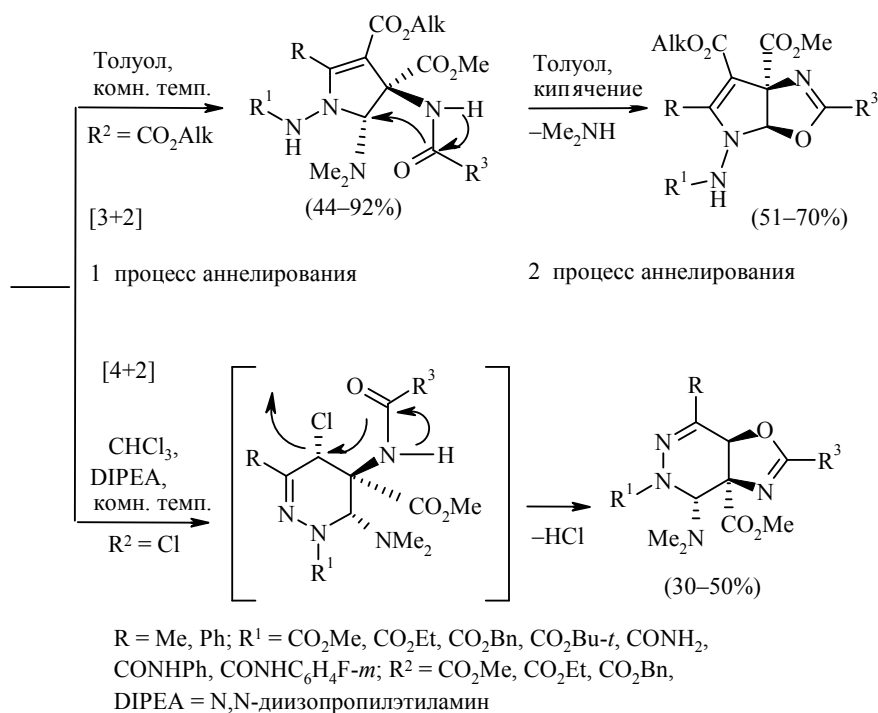


Синтез триптаминов по реакции Грандберга и их использование в мультикомпонентных реакциях были предметом доклада Н. М. Пржевальского (МСХА им. К. А. Тимирязева), а С. Н. Сиракян представил цикл исследований, проведенных в ИТОХ НАН Армении по новым производным [1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2.7]нафтиридинов и пиридо[3',2':4,5]тиено-(фуоро)[3,2-*d*]пиримидинов.

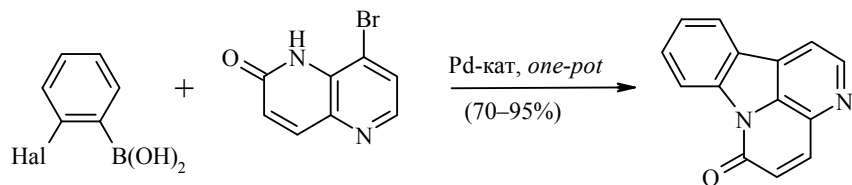
Широкий спектр новых превращений 4,5-дифункционально замещенных производных оксазола (доклад проф. В. С. Броварца, ИБОНХ НАН Украины) открывает перспективные пути направленного синтеза большого числа гетероциклических систем с потенциальной бактерицидной, антивирусной и антипластической активностью. В докладе А. М. Демченко (Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины) и М. О. Лозинского (ИОХ НАН Украины) представлены синтез, превращения и биологические свойства конденсированных полиметиленазолов, обладающих противовирусной активностью.

Интересные стереорегулярные гетероциклизации 1,2-диаза-1,3-диенов были представлены в докладе О. Аттанаси (Университет Урбино, Италия), например:

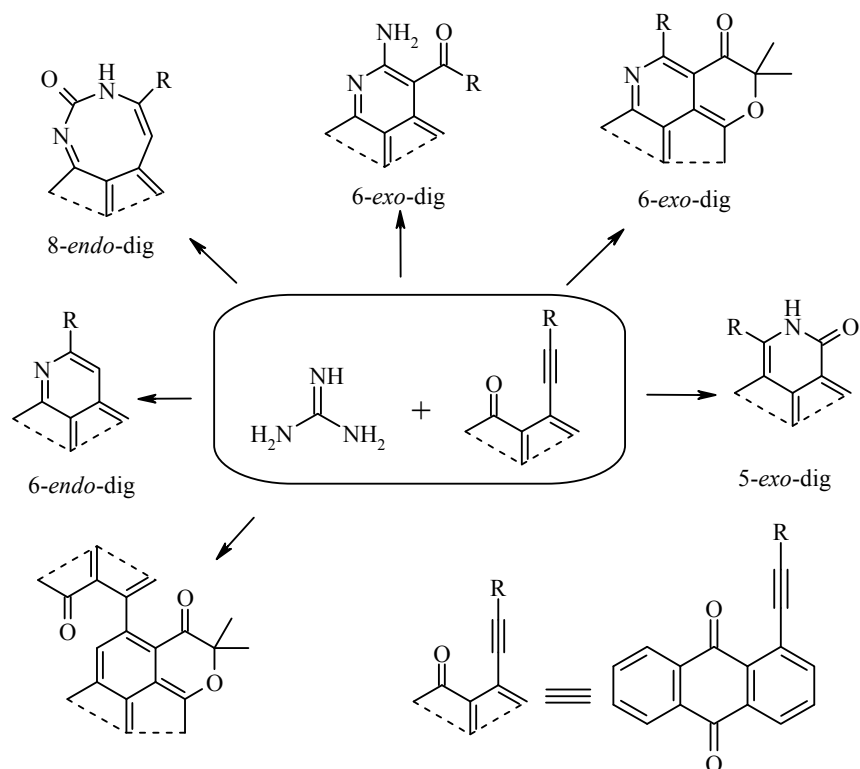




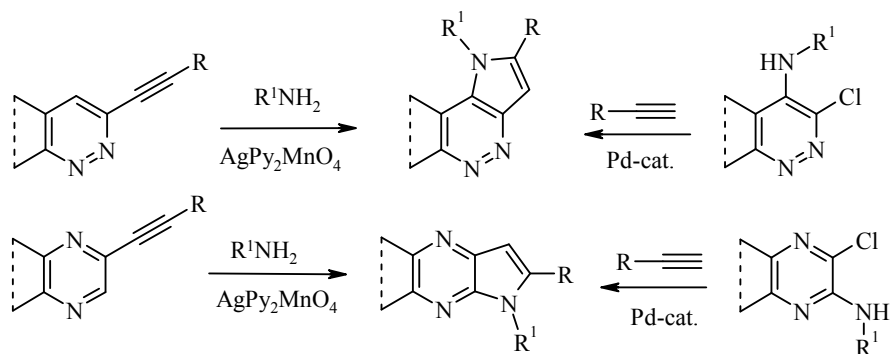
В обзорном докладе "Новые горизонты в химии азиридинов" С. Флорио (S. Florio, Университет Бари, Италия) обобщил стереохимические аспекты синтеза азиридинилгетероциклов, а П. Кутентис (P. Koutentis, Университет Кипра) доложил о новом подходе к одностадийному синтезу аналогов алкалоида кантина на основе палладий-катализируемых реакций Сузуки-Мияура, например:



Новые эффективные методы синтеза аннелированных гетероциклических систем на основе мультисканальных реакций ацетиленов представлены С. Ф. Василевским (Институт химической кинетики и горения СО РАН, Новосибирск). На ряде примеров показаны возможности новой перегруппировки с внедрением атома азота между двумя ацетиленовыми атомами углерода:



Следует отметить доклад А. В. Гулевой с сотр. (Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону), посвященный циклизациям моно- и диалкинилпроизводных пиразинов и пиридазинов под действием нуклеофилов. Авторам удалось разработать универсальные методы синтеза широкого спектра гетероциклических систем, в том числе на основе катализируемых комплексами серебра и палладия гетероциклизаций, например:



$R = \text{H, SiMe}_3, \text{Ph, C}_6\text{H}_{13}, \text{CH}_2\text{OTHP}; R^1 = \text{H, Et, Pr, } i\text{-Pr, Bu, } t\text{-Bu, } cyclo\text{-C}_6\text{H}_{11}$

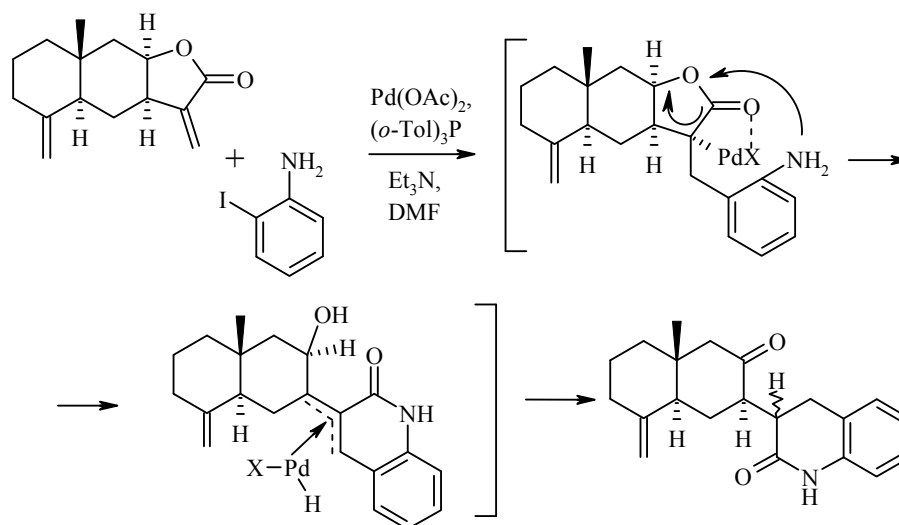
Значительное число докладов, представленных как русскими, так и зарубежными участниками, было посвящено различным аспектам биологической активности гетероциклических соединений. На этом фоне выделяется обстоятельный доклад В. В. Поройкова (Институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАН, Москва), обобщившего опыт использования компьютерной программы PASS для предсказания 3300 видов биологической активности природных соединений и их производных. А. Герони-

каки (А. Geronikaki, Университет Аристотеля, Салоники, Греция) доложила о синтезе новых ингибиторов COX-LOX класса пиразолоксазин-2-онов. Представитель венгерской фармацевтической компании Gedeon Richter Pls. Х. Больски (Н. Bölskei) отметила, что в настоящее время на рынке COX-2 ингибиторов, используемых при лечении воспалений, ревматоидного артрита, остеоартрита, рака и др., преобладают нестероидные препараты, содержащие пиррольный, пиразольный или оксазольный фрагменты с двумя арильными заместителями (Celecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib, Cimicoxib). Авторы доклада осуществили направленный синтез ряда дифенилпиразолов и дифенилтриазинов и выявили значительный COX-2 ингибирующий эффект у некоторых соединений.

Пленарный доклад Н. С. Зефилова (МГУ им. М. В. Ломоносова) был посвящен анализу компьютерных и синтетических подходов к синтезу новых гетероциклов.

Особое место на конференции занимали доклады по химии природных соединений. Так, М. Н. Преображенская (НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе РАМН) сообщила о различных аспектах химической модификации макролидных антибиотиков группы олигомицина и амфотерицина.

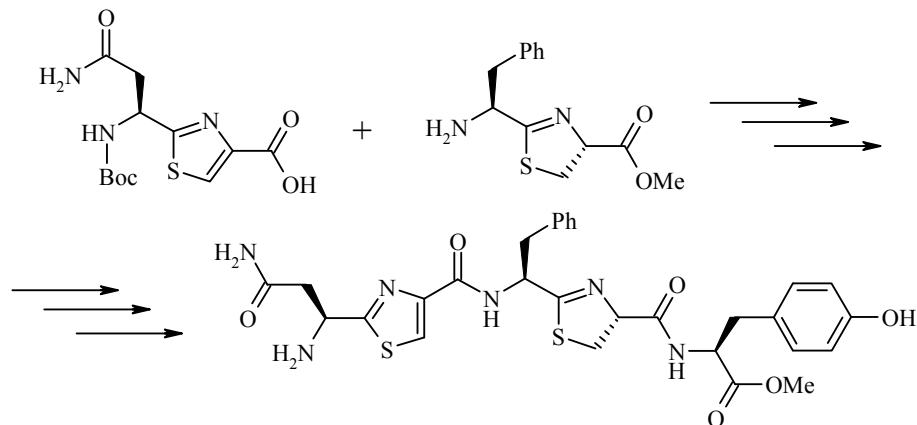
Исследования новых модификаций метиленлактонов эудесманового типа, выполненные Э. Э. Шульц и Г. А. Толстиком с сотр. (Новосибирский ИОХ им. Н. Н. Ворожцова СО РАН), привели не только к методу получения арилированных лактонов, обладающих противовоспалительной и антипролиферативной активностями, но и к новым перегруппировкам, например:



Авторы применили металлокомплексный катализ и в направленном синтезе фармакологически значимых производных морфинановых алкалоидов, а также в окислительном сочетании производных лабдановой кислоты с различными алкенами.

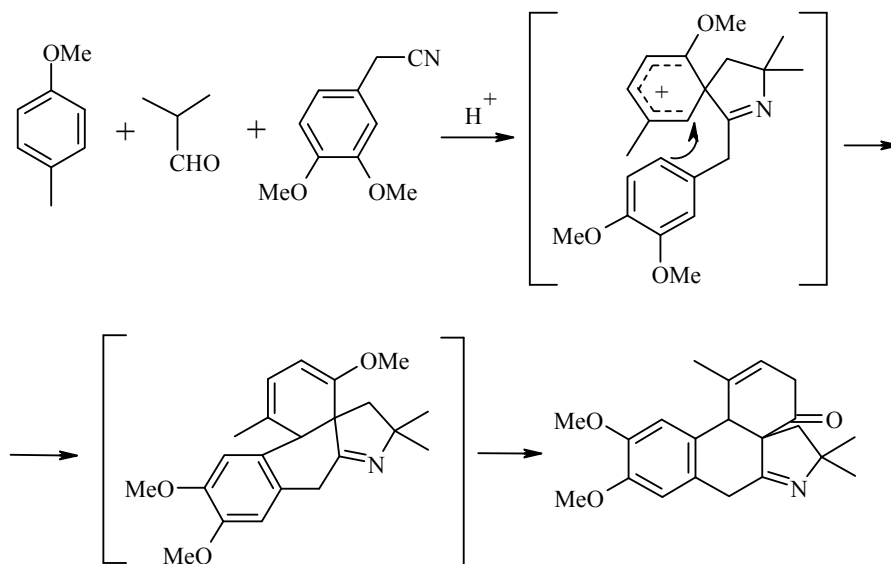
В последние годы внимание фармакологов и химиков, занятых природными соединениями, привлекают вещества, продуцируемые морскими орга-

низмами. Химии соединений из морских губок был посвящен обстоятельный доклад М. Альварес (M. Álvarez, Биомедицинский университет Барселоны). В докладе представлены результаты по синтезу фрагментов макроциклических метаболитов, содержащих ядра пиридина, оксазола, тиазола и в ряде случаев – пирролидина, например:



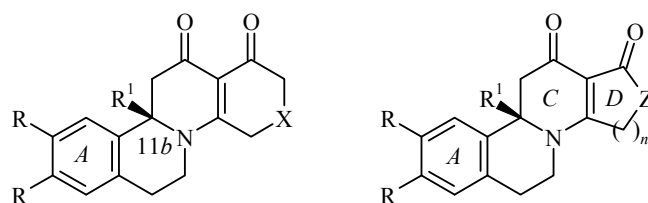
Синтезированы серии производных морских алкалоидов и изучена зависимость "структура–активность".

Пермская школа гетероциклистов была представлена докладом А. Г. Михайловского с сотр. (Пермская государственная фармацевтическая академия) "Циклические азометины и енамины ряда 3,4-дигидроизохинолина в синтезе гетероциклов", а также обстоятельным докладом Ю. В. Шкляева с сотр. (Институт технической химии УрО РАН), посвящённым трёхкомпонентному синтезу частично гидрированных азотсодержащих гетероциклов. Авторы разработали уникальные методы синтеза новых неопирановых алкалоидоподобных систем, например:



Институт биоорганической химии НАН Беларуси был представлен докладом А. Л. Михальчука и О. В. Гулякевич по трансформации азангулярных

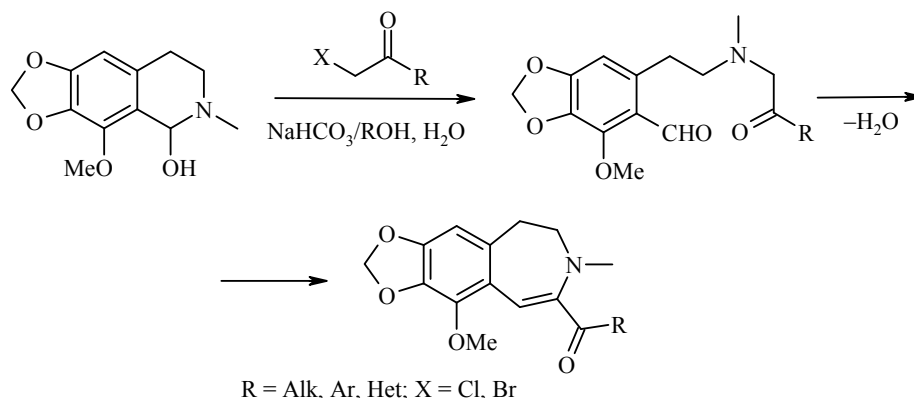
гетероциклов:



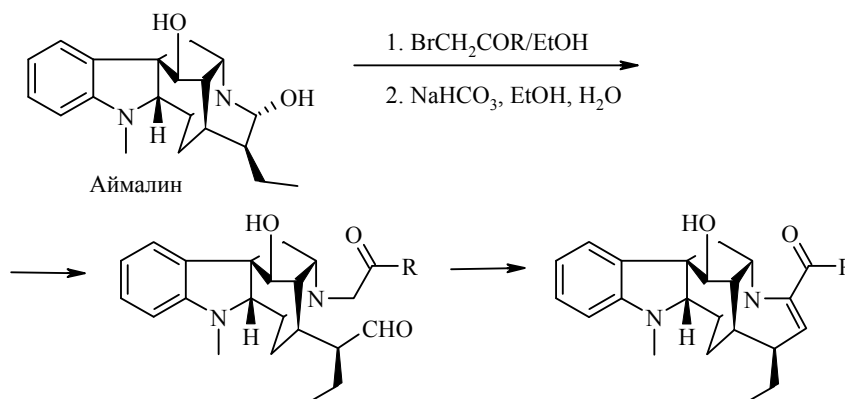
R = H, OMe; R¹ = H, Me, Et, *i*-Pr, F; X = связь, CH₂, CHMe, CMe₂;
Z = CH₂, O, NH, S; n = 1–3

Показаны различные пути направленной функционализации этих типов соединений в поиске и создании новых фармакологических агентов.

Большой интерес вызвал доклад В. Г. Карцева и А. А. Зубенко, посвящённый новым перегруппировкам в ряду природных и синтетических полуаминалей. Авторы описали открытые ими недавно новые рециклизации кватернизованных котарнинов, приводящие к 3-бензазепиновым системам:

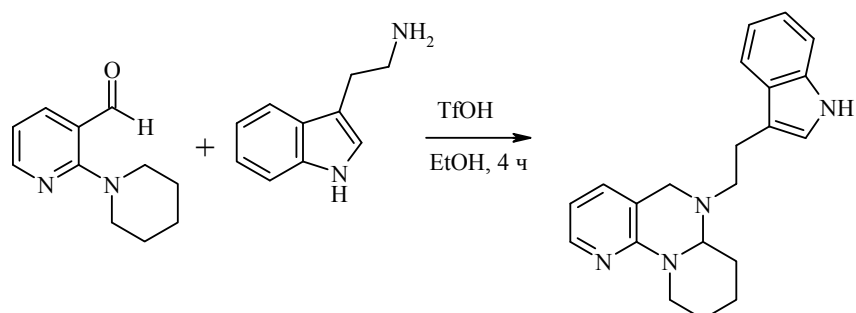


Этот тип перегруппировки авторы распространили на целый ряд природных объектов и показали общность процесса, позволяющего синтезировать редкие и труднодоступные аналоги алкалоидных систем, например:

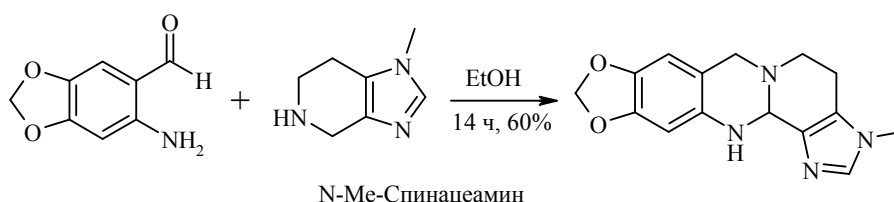


Доклады А. Б. Серова и А. В. Сухотина (Нижегородский государственный университет) по совместным работам с В. Г. Карцевым с сотр., посвя-

щены новым типам Т-реакций, позволяющим конструировать редкие аналоги алкалоидов и других природных систем, например:

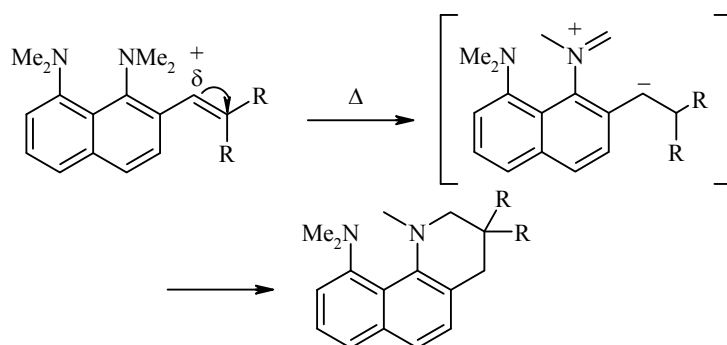


Другим типом Т-реакций, изученным авторами, является внутримолекулярная гетероциклизация ароматических *o*-аминоальдегидов, сопровождающаяся 1,6-гидридным сдвигом. Применение этого типа Т-реакций к природным объектам также приводит к синтезу редких миметиков алкалоидных систем (виллагоргина, ксилопинина, аламаридина и многих других), например:



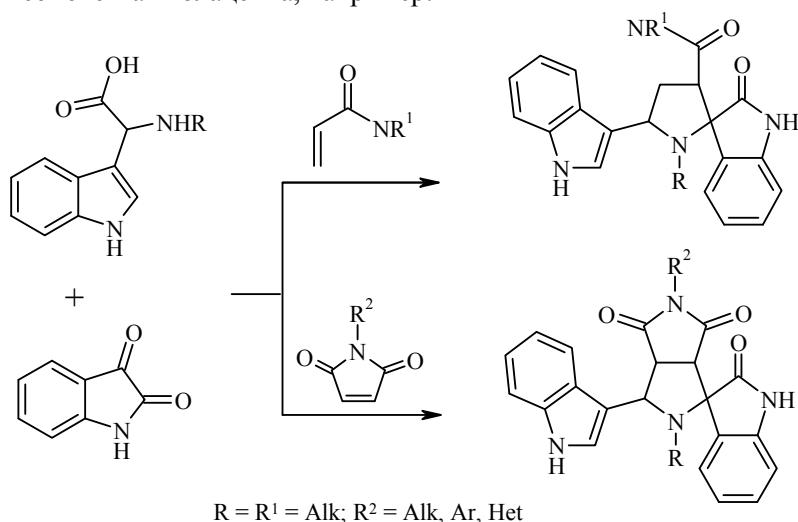
К. А. Краснов (Институт токсикологии ФМБА РФ, Санкт-Петербург) рассказал об особенностях диастереоселективных Т-реакций производных барбитуровой кислоты, в том числе применительно к её Т-аддуктам с алкалоидом цитизином.

Аналізу гетероциклизаций на основе протонных губок посвятил свой доклад А. Ф. Пожарский (Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону). На ряде примеров он показал протекание Т-реакций, специфических для протонных губок, например:



В рамках целевых программ InterBioScreen выполнен и доложен на конференции цикл работ по направленной модификации индольных систем

(В. Г. Карцев, А. Б. Серов, А. В. Сухотин). Одно направление исследований касалось реакций 1,3-диполярного присоединения к индолилглицинам, приводящих к индолсодержащим спиросистемам, являющимся аналогами алкалоидов семейства виолацеина, например:



Второе направление исследований посвящено разработке методов синтеза спироиндолонопиперазинов с потенциальной противоязвенной активностью, аналогов препаратов ICI-158535 и ICI-171071 и алкалоидов хорсфилин, ринкофилин и митрафилин:

Важно отметить, что на конференции было много учеников профессора А. Н. Коста и ученых, жизненный путь которых так или иначе был связан с Алексеем Николаевичем. Их воспоминания об удивительных качествах Учителя, которые внесли особенный ностальгический оттенок в научные доклады, и творчески организованная культурная программа с многочисленными экскурсиями по Санкт-Петербургу и окрестностям сделали конференцию незабываемой.

Материалы конференции, как всегда, опубликованы в прекрасно изданной книге "Современные аспекты химии гетероциклов" (504 с.).

В рамках конференции прошла встреча членов редколлегии журнала "Химия гетероциклических соединений" с многочисленными авторами.

По мнению ведущих отечественных и зарубежных ученых цикл Международных конференций "Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений" стал одним из наиболее престижных и представительных научных форумов, проводимых в России.

Следующую конференцию, приуроченную к 100-летию со дня рождения профессора А. Н. Коста, планируется провести в одном из городов Золотого кольца в 2015 г.

**С. Ф. Василевский, Л. Ф. Семенова,
В. А. Агафонова**