

## СИНТЕЗ И ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВЫСОКОРАЗБАВЛЕННЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ МЕБИКАРА И ЭНАНТИОМЕРОВ 2-(3,7-ДИОКСО-2,4,6,8-ТЕТРААЗАБИЦИКЛО[3.3.0]ОКТ-2-ИЛ)-4-МЕТИЛТИОБУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЕСТЕСТВЕННЫХ И ГИПОЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ УСЛОВИЯХ

Кравченко А.Н., Баранов В.В., Рыжкина И.С.<sup>1</sup>, Тимошева А.П.<sup>1</sup>, Сергеева С.Ю.<sup>1</sup>, Мишина О.А.<sup>1</sup>, Коновалов А.И.<sup>1</sup>

Государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, 119991, Россия, Москва, Ленинский проспект, 47, E-mail: [kani@server.ioc.ac.ru](mailto:kani@server.ioc.ac.ru)

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение науки Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН

Известно, что супрамолекулярной хиральностью обладают растворы супрамолекул, образованные как из хиральных, так и ахиральных молекул [1]. Например, образование наноассоциатов в водном растворе ахирального амфифильного производного каликс[4]резорцина в интервале концентраций  $1 \cdot 10^{-11}$  -  $3 \cdot 10^{-9}$  привело к появлению оптической активности [2].

С целью расширения границ этого уникального явления в настоящей работе изучена оптическая активность водных растворов синтезированных мебикара **1** и энантиомерных пар диастереомеров **2a**, **2b** и **2a'**, **2b'** 2-(3,7-диоксо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]окт-2-ил)-4-метилтиобутановой кислоты в интервале концентраций  $1 \cdot 10^{-18}$ - $1 \cdot 10^{-2}$  М. Исследуемые соединения относятся к классу гликольурилов, среди которых выявлены вещества с нейротропной активностью, а отечественный препарат мебикар **1** давно используется в медицинской практике в качестве дневного транквилизатора. Актуальность настоящего исследования объясняется стремлением мировой фармакологии применять энантиомерно чистые лекарственные средства в достаточно низких эффективных дозах.

Мибикар **1** и диастереомеры **2a**, **2a'** и **2b**, **2b'** синтезированы из доступных реагентов по разработанным в ИОХ РАН методикам. Мибикар **1** получали взаимодействием 1,3-диметилмочевины с глиоксалем (схема 1), диастереомеры **2a**, **2a'** и **2b**, **2b'** - диастереоселективной реакцией 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **3** с (S)- и (R)-N-карбамоилметионином **4a**, **4b** соответственно (схема 2), синтез которых осуществлен из соответствующих (S)- и (R)-метионина с KOCN.

Схема 1.

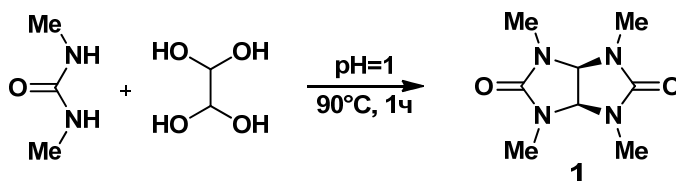
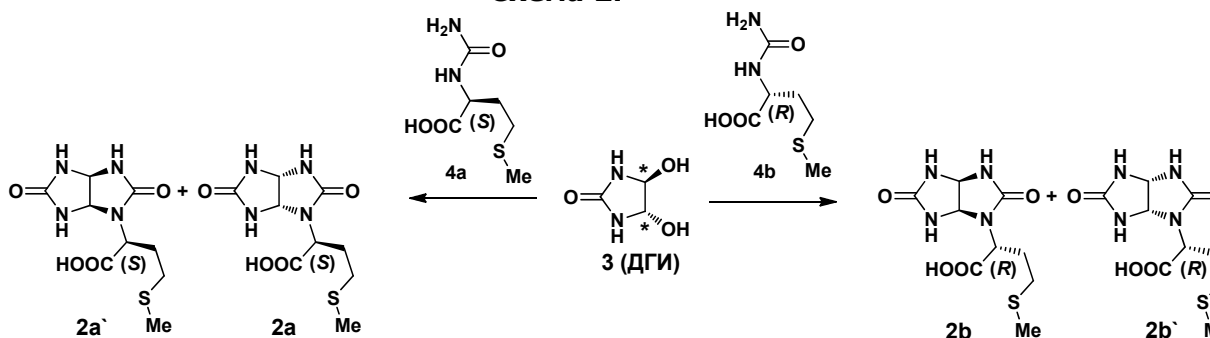


Схема 2.



В силу жесткости гетероциклического каркаса и «цис»сочленения пятичленных циклов эти структуры имеют форму «летающей чайки». Поэтому молекула мебикара ахиральна, так как имеет плоскость симметрии. Тогда как гликольурилы **2a**, **2a'** и **2b**, **2b'** содержат асимметрические атомы С(1) и С(5) и являются хиральными соединениями,

которые характеризуются углами удельного вращения (для **2a**,  $[\alpha]_D^{20} = (+)18.50^\circ$  (с 2; 1N NaOH), для **2a'**  $[\alpha]_D^{20} = (-)77.78^\circ$  (с 2; 1N NaOH), для **2b**,  $[\alpha]_D^{20} = (-)18.50^\circ$  (с 2; 1N NaOH), для **2b'**  $[\alpha]_D^{20} = (+)77.78^\circ$  (с 2; 1N NaOH).

Для изучения оптической активности соединений **1**, **2a,2a'** и **2b,2b'** в высокоразбавленных водных растворах измерены их углы оптического вращения  $\alpha$ . Значения угла  $\alpha$  в растворах получены непосредственно в эксперименте. Опыты проводили на серийном поляриметре Perkin-Elmer-341 по стандартной методике с использованием света с длиной волны D-линии натрия (589 нм), толщина термостатируемой при  $25^\circ \pm 0.1^\circ \text{C}$  кюветы составляла 0.56 дм, точность прибора  $\pm 0.002^\circ$ .

В результате измерения оптической активности соединений **1**, **2a,2a'** и **2b,2b'** показано, что величина угла  $\alpha$  водных растворов мепикара **1** с концентрацией  $1 \cdot 10^{-10} \text{ M}$  достоверно превышает ошибку измерения и составляет  $(-)0.007^\circ \pm 0.002^\circ$  при трехкратной повторяемости опыта. Интересно, что, как показано нами ранее, именно при этой концентрации в растворе мепикара образуются наноассоциаты с максимальным значением  $\zeta$ -потенциала (-12 мВ) [3]. При других концентрациях значения углов  $\alpha$  не превышали точности прибора. В растворах мепикара **1**, выдержанных в гипогеомагнитных условиях, во всем изученном интервале концентраций значения  $\alpha$  также не превышает точности прибора.

При определении значений угла  $\alpha$  водных растворов оптически активных гликольурилов **2a**, **2a'**, **2b**, **2b'** установлено, что в водных растворах гликольурилов **2a**, **2a'**, **2b**, **2b'** в интервале концентраций  $1 \cdot 10^{-3}$ – $1 \cdot 10^{-2} \text{ M}$  величина оптического вращения растворов **2a** и **2b** практически на два порядка выше, чем для растворов **2a'** и **2b'**. Среднее значение угла  $\alpha$  при концентрации  $1 \cdot 10^{-2} \text{ M}$  составляет  $(-)0.132^\circ$ , (для **2a**),  $(+)0.135^\circ$  (для **2b**),  $(-)0.01^\circ$  (для **2a'**),  $(+)0.01^\circ$  для растворов, **2b**, **2a'** и **2b'**, соответственно. В высокоразбавленных растворах **2a**, **2b**, **2a'** и **2b'**, начиная с концентрации  $1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$  и ниже, значение угла  $\alpha$  в отличие от растворов **1** ни при одной исследованной концентрации не превышает точности прибора. В растворах **2a**, **2b**, **2a'** и **2b'**, выдержанных в гипогеомагнитных условиях, значение угла  $\alpha$  во всем изученном интервале концентраций соответствует оптическому вращению растворов, выдержанных в естественных условиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы №28 Президиума РАН и РФФИ (проект № 13-03-00002).

## **SYNTHESIS AND OPTICAL ACTIVITY OF HIGHLY DILUTED AQUEOUS SOLUTIONS OF MEBIKAR AND OF THE ENANTIOMERS OF 2-(3,7-DIOXO-2,4,6,8-TETRAAZABICYCLO[3.3.0]OCT-2-YL)-4-METHYLTHIIBUTANIC ACID UNDER COMMON AND ELECTROMAGNETIC CONDITIONS**

***Kravchenko A.N., Baranov V.V., Ryzhkina I.S.<sup>1</sup>, Timosheva A.P.<sup>1</sup>, Sergeeva S.Yu.<sup>1</sup>, Mishina O.A.<sup>1</sup>, Konovalov A.I.<sup>1</sup>***

N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry N. D. Zelinsky, RAS, 119991 Moscow, E-mail: kani@server.ioc.ac.ru

<sup>1</sup>A. E. Arbusov Institute of Organic and Physical Chemistry of Kazan Scientific Center of Russian Academy of Sciences, e-mail: [ryzhkina@iopc.ru](mailto:ryzhkina@iopc.ru)

### **Литература**

1. Некрасов А.Г, Русанов А.И. // Коллоидный журн.- 2011. – Т.73. - №4. – С. 506.
2. Рыжкина И.С., Киселева Ю.В., Тимошева А.П., Сафиуллин Р.А., Кадилов М.К., Валитова Ю.Н., Коновалов А.И. // ДАН. – 2012. – Т. 447. - №1.- С. 56.
3. Кравченко А.Н., Рыжкина И.С., Киселева Ю.В., Муртазина Л.И., Мишина О.А., Шерман Е.Д., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Коновалов А.И. // VI Международный конгресс «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине», 02-06 июля 2012. - Санкт-Петербург. - Тезисы докладов. - С.78.3.