

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. Ломоносова



На правах рукописи

Зарезин Данил Петрович

**СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ И ПЕПТИДОМИМЕТИКОВ НА ОСНОВЕ
МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ С ИЗОЦИАНИДАМИ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва
2018

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель: **Ненайденко Валентин Георгиевич**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Воскресенский Леонид Геннадьевич**
доктор химических наук, профессор РАН, декан факультета Физико-математических и естественных наук, заведующий кафедрой органической химии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Щекотихин Андрей Егорович
доктор химических наук, профессор РАН,
директор Научно-Исследовательского Института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе

Сухоруков Алексей Юрьевич
доктор химических наук
ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных органических соединений ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского»

Защита диссертации состоится «19» декабря 2018 г. в 11 00 часов на заседании Диссертационного совета МГУ.02.01 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ, Химический факультет, в аудитории 446.

e-mail: tvn@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/156560415/>

Автореферат разослан _ _ 2018 года

Учёный секретарь

диссертационного совета,

доктор химических наук, профессор

Т.В. Магдесиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Изоцианиды являются одними из немногих классов органических соединений, которые содержат в своей структуре стабильный двухвалентный атом углерода, что определяет их уникальную реакционную способность. Применение изоцианидов открывает доступ к большому количеству ценных структурных фрагментов. Ключевой особенностью химии этих соединений является возможность их участия в многокомпонентных реакциях Уги и Пассерини, которые позволяют получать производные пептидов и депсипептидов. Изоцианиды нашли также широкое применение в синтезе гетероциклических соединений, неорганической и координационной химии. Контроль диастереоселективности является одной из самых актуальных проблем многокомпонентных реакций Уги и Пассерини. В то же время одним из ключевых направлений органической химии является получение оптически активных соединений. Следовательно, разработка подходов к синтезу новых хиральных изоцианидов и других реагентов для многокомпонентных реакций, а также исследование диастереоселективности многокомпонентных реакций на их основе, являются весьма актуальными задачами.

Цель работы. Целями данной работы является синтез нового класса хиральных изоцианидов – производных β_3 -изоцианопропионатов, изучение их в многокомпонентных реакциях Уги и Пассерини и использование для синтеза пептидных частей природных депсипептидов жаспамида и хондрамида, исследование диастереоселективности реакции азидо-Уги со вторичными циклическими аминами, а также изучение поведения изоцианидов в реакциях циклоприсоединения с целью получения производных тетразола.

Научная новизна. Впервые разработан эффективный и универсальный метод синтеза нового класса органических соединений – хиральных производных β -изоцианопропионатов. Показано, что полученные изоцианиды значительно устойчивее к рацемизации в присутствии оснований по сравнению со своими α -аналогами – α -изоцианоацетатами.

Выявлены особенности реакции Уги и Пассерини с полученными изоцианопропионатами. На основе этих реакций разработан новый подход к синтезу коротких пептидов и депсипептидов, содержащих фрагмент β -аминокислот.

Впервые реакция Уги применена для синтеза пептидных частей природных депсипептидов жаспамида и хондрамида, которые обладают ярко выраженной противоопухолевой активностью и представляют большой практический интерес. Применение новой концепции позволило значительно сократить количество стадий получения пептидных частей по сравнению с описанными методами. Было показано, что данный подход позволяет легко варьировать заместители во втором положении индольного кольца пептидной части жаспамида и хондрамида.

Впервые изучена диастереоселективность многокомпонентной реакции азидо-Уги со α -замещенными вторичными циклическими аминами. Показано, что может быть достигнута высокая степень диастереоконтроля ($\leq 100\%$ dr). С помощью азидо-Уги реакции была проведена модификация природного алкалоида цитизина.

Разработан подход к синтезу хиральных тетразолилуксусных кислот, которые могут быть использованы в качестве перспективных лигандов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложенные в работе методы синтеза позволяют эффективно получать разнообразные короткие пептиды с фрагментом β -аминокислоты. Как известно, пептиды, содержащие в своей структуре фрагмент β -аминокислот, обладают повышенной метаболической стабильностью по сравнению со своими α -аналогами. Описанные в работе методы успешно применены для синтеза пептидных частей природных депсипептидов хондрамида и жаспамида, которые обладают противоопухолевой активностью. Новый метод синтеза содержит значительно меньшее количество синтетических стадий, что позволяет сделать данные депсипептиды более доступными. Получение новых производных тетразолов представляет большой интерес с точки зрения их биологической активности. Нами предложен эффективный метод синтеза тетразолов. Целевые соединения были синтезированы в небольшое количество стадий с высокими выходами и высокой диастереоселективностью.

Положения, выносимые на защиту:

- Трехстадийный синтез нового класса изоцианидов – хиральных производных β -изоцианопропионовых кислот из *N*-формиламинокислот. Применение полученных изоцианидов в многокомпонентных реакциях Уги и Пассерини.

- Синтез пептидных частей природных депсипептидов ряда жаспамидов и хондрамидов с помощью многокомпонентной реакции Уги.
- Получение соединений, содержащих в своей структуре фрагменты тетразола и вторичных α -замещенных циклических аминов с помощью реакции азидо-Уги.
- Получение тетразольных производных природного алкалоида цитизина с помощью реакции азидо-Уги.
- Синтез хиральных тетразолилуксусных кислот, из хиральных неращемизующихся ОВО-защищенных α -изоцианоацетатов.

Личный вклад автора. Автор совместно с коллегами выполнил все приведенные в работе эксперименты и обработал полученные результаты. Также автор подготовил обзор литературных данных и принял непосредственное участие в интерпретации и обобщении полученных данных, а также в подготовке статей и тезисов для публикаций.

Апробация работы. Основные результаты исследования были представлены на российских и международных научных конференциях.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 статей в международных и российских рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе данных Web of Science, Scopus и РИНЦ и рекомендованных диссертационным советом МГУ.

Объём и структура работы. Диссертационная работа изложена на 190 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов. Иллюстративный материал содержит 125 схем, 3 таблицы и 29 рисунков. Список цитируемой литературы состоит из 243 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Синтез хиральных производных β -изоцианопропионовых кислот

Для синтеза производных β -изоцианопропионовых кислот нами была изучена реакция Арндта-Эйстерта с формамидами природных альфа аминокислот. Активация карбоксильной группы проводилась при помощи этилхлорформиата в присутствии основания. В результате целевые диазокетоны **2a-h** были получены с высокими выходами 50-71% (схема 1).

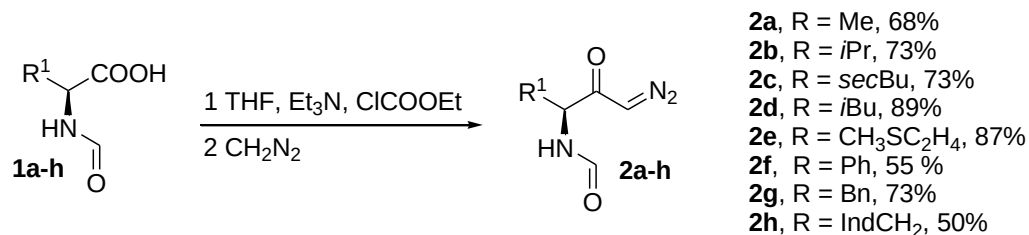


Схема 1. Синтез диазокетонов **2a-h**

Второй стадией была перегруппировка Вольфа полученных диазокетонов в присутствии солей серебра и различных нуклеофилов, которая открывала доступ к различным производным β-аминокислот с формильной группой на атоме азота (схема 2). Было обнаружено, что условия реакции существенно зависят от природы используемого нуклеофила. Следует отметить, что реакция может быть проведена в присутствии различных спиртов, аминов, а также применима для синтеза дипептидов, имеющих как α-, так и β-аминокислотные остатки в структуре.

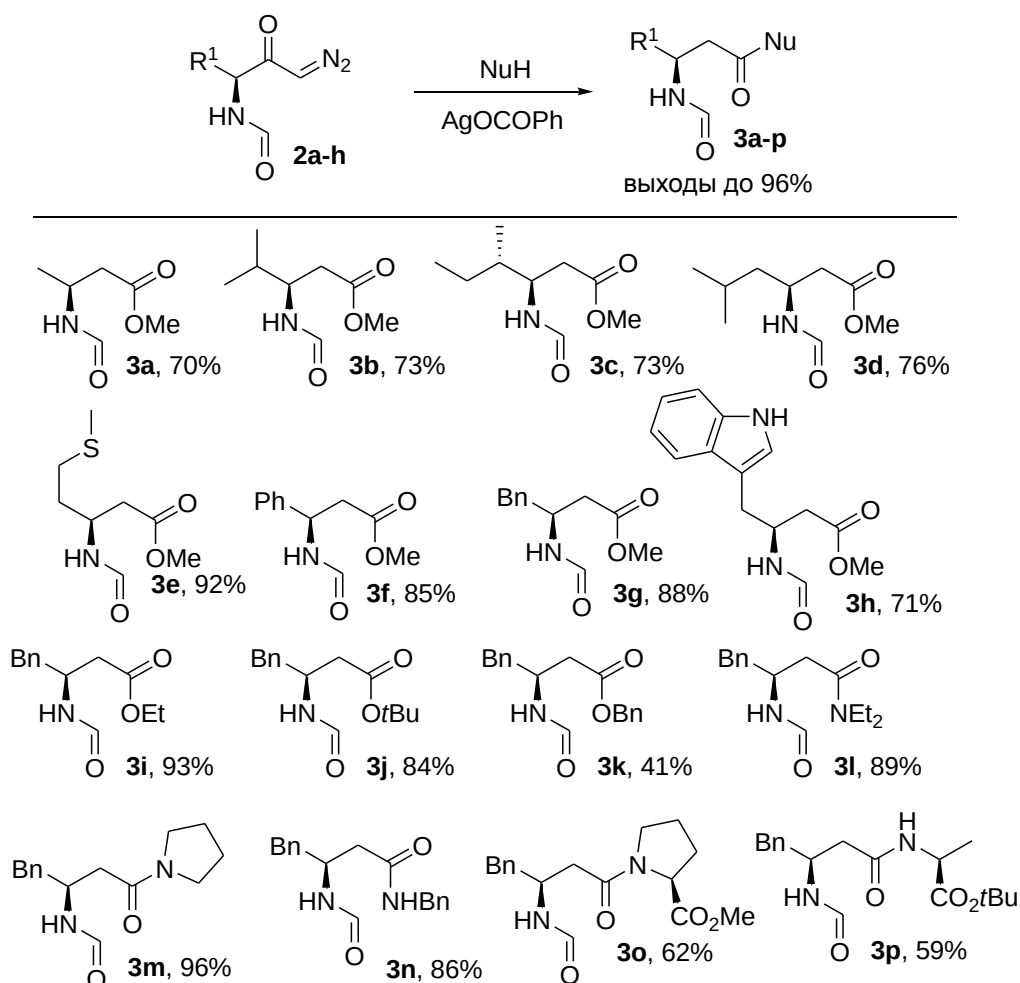


Схема 2. Перегруппировка Вольфа с образованием соединений **3a-p**.

Далее мы изучили синтез целевых хиральных β -изоцианоацетатов путём дегидратации полученных формамидов **3a-p** под действием фосфорилхлорида и триэтиламина (схема 3). Так как в спектрах ЯМР изоцианида **4c**, полученного из изолейцина, присутствовали сигналы только одного диастереомера, то можно было сделать вывод об отсутствии рацемизации в условиях проведения реакции.

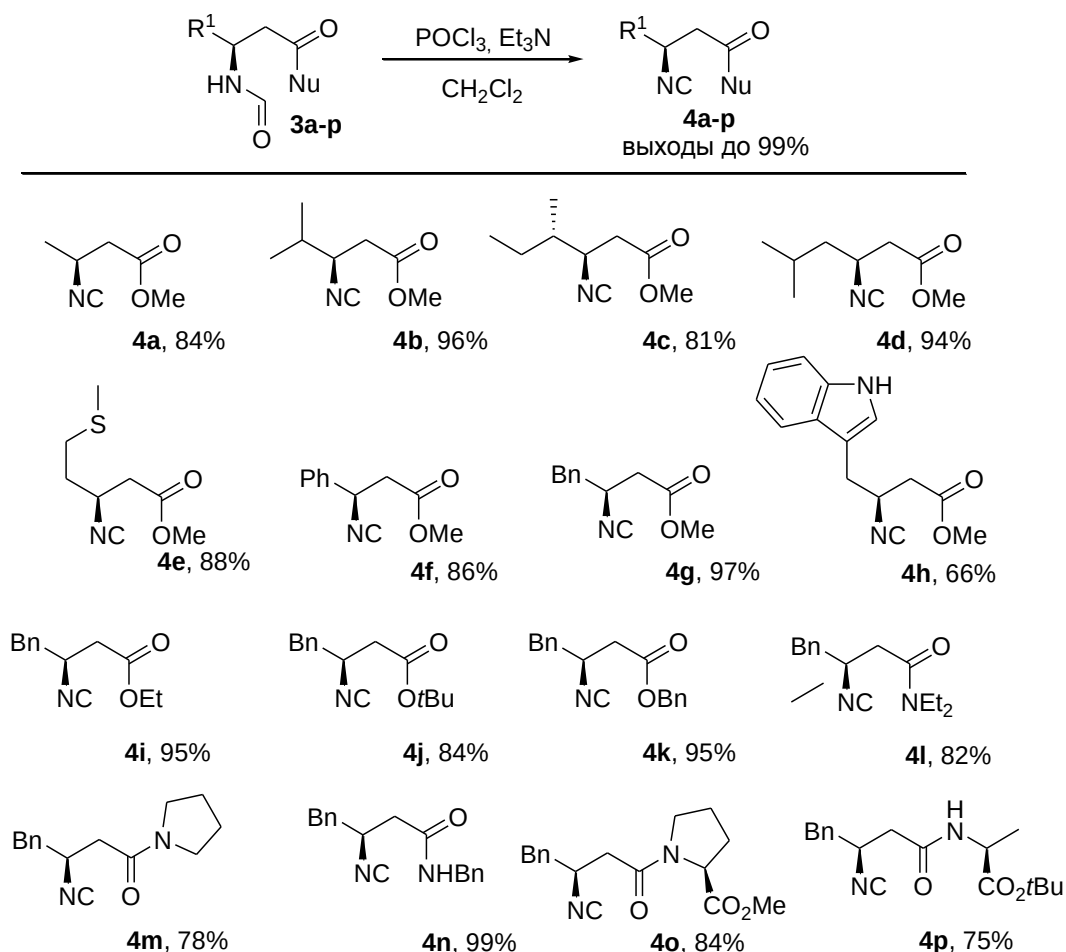


Схема 3. Общая схема синтеза β_3 -изоцианопропионатов.

Затем мы приступили к изучению реакции Уги с полученными изоцианидами в метаноле при комнатной температуре. В результате была получена серия коротких пептидов с выходами до 87% (схема 4).

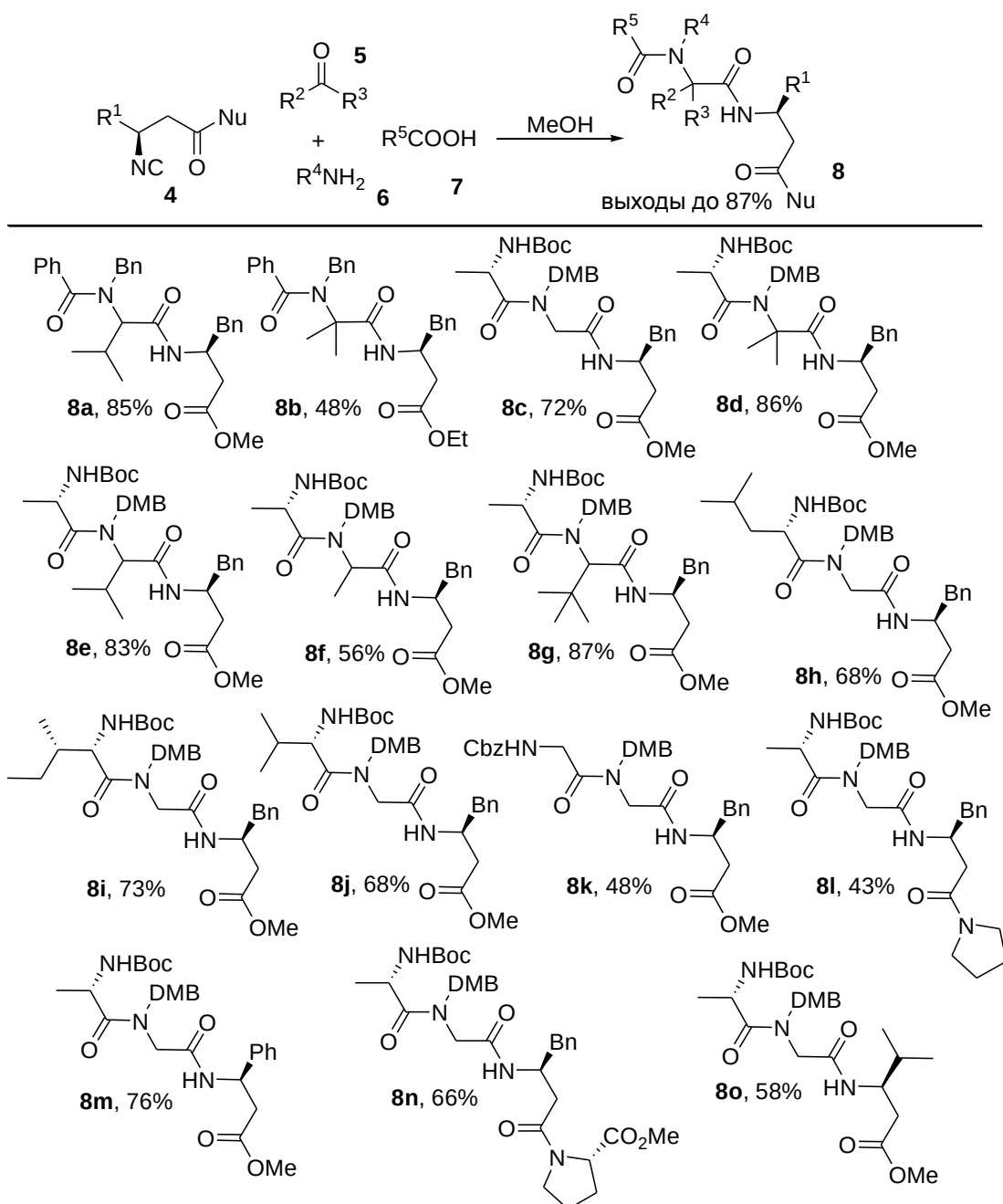


Схема 4. Реакция Уги с полученными β -изоцианопропионатами.

Также мы осуществили модельную реакцию Пассерини с изомасляным альдегидом, бензойной кислотой и β_3 -изоцианопропионатом **4g**, получив целевой депсипептид **9a** с β_3 -аминокислотным остатком с выходом 88% (схема 5).

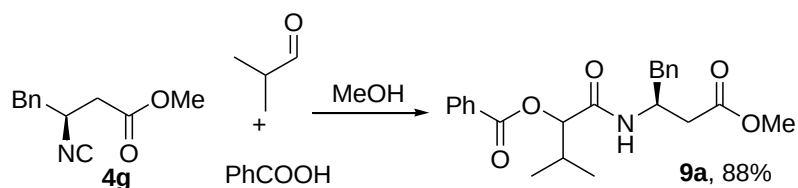


Схема 5. Реакция Пассерини с β_3 -изоцианопропионатом.

Синтез пептидных частей жаспамида и хондрамида

Описанный выше подход для синтеза пептидов с остатками β -аминокислот был применен для синтеза пептидных фрагментов природных депсипептидов ряда жаспамидов и хондрамидов (рисунок 1). Можно увидеть, что оба соединения содержат очень схожую трипептидную часть (рисунок 1). Мы решили впервые получить трипептидные части жаспамида и хондрамида с помощью многокомпонентной реакции Уги.

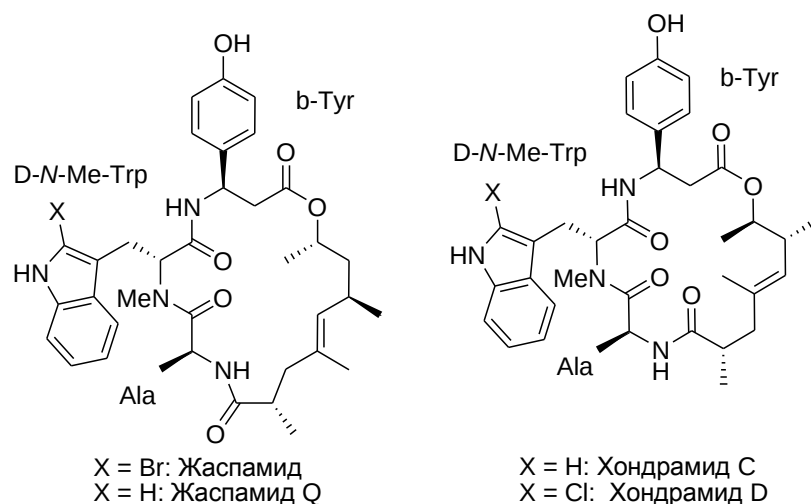


Рисунок 1. Макроциклические депсипептиды ряда жаспамидов и хондрамидов.

Исходя из структур жаспамида и хондрамида, пептидная часть этих соединений может быть получена по реакции Уги с метиламином, аланином, индол-3-ацетальдегидом и производным 3-(4-гидроксифенил)-3-изоцианопропановой кислоты. Мы начали это исследование с синтеза модельного изоцианида — метилового эфира 4-(4-гидроксифенил)-3-изоцианобутановой кислоты, исходя из природного L-тирозина. Синтез хирального производного β -изоцианопропановой кислоты **13a** включал три стадии: реакцию Арндта-Эйстера с *N*-формил L-тирозином, перегруппировку Вольфа полученного диазокетона **11a** в метаноле, и, наконец, дегидратацию полученного формамида **12a** с образованием соответствующего изоцианида **13a** (схема 6). Разработанная методика синтеза **13a** затем была также успешно применена для синтеза целевого изоцианида **13b**.

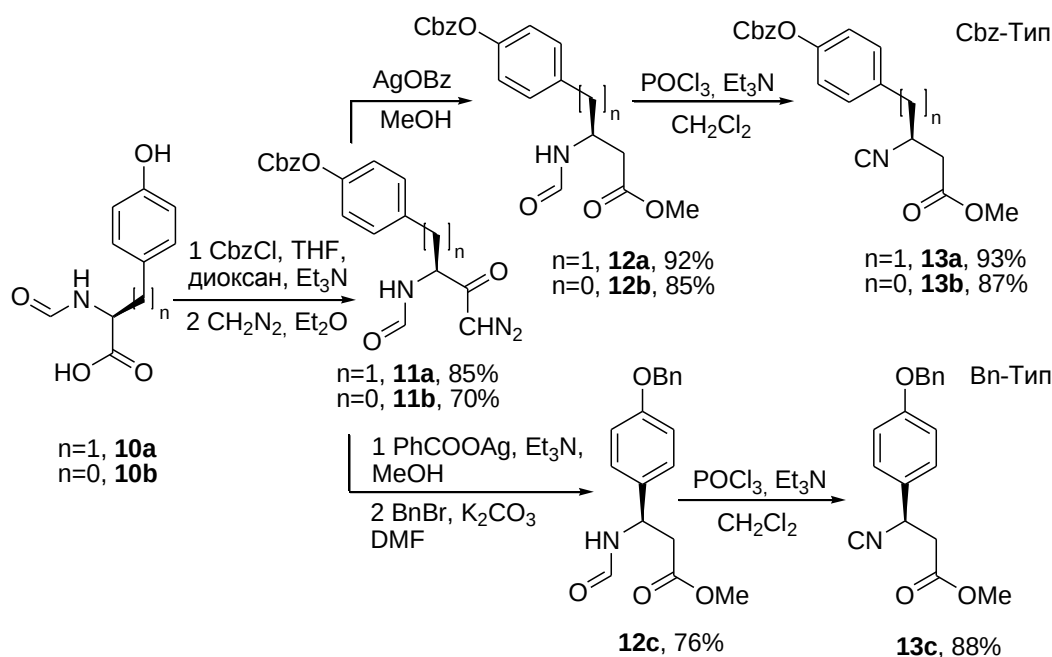


Схема 6. Синтез изоцианидов **13a-c**.

Имея в руках хиральные изоцианиды **13a,b**, мы исследовали реакцию Уги с метиламином. Однако было обнаружено, что в результате реакции получается очень сложная смесь продуктов, так как Cbz-защитная группа является достаточно лабильной и может реагировать с сильно нуклеофильным метиламином. Мы обнаружили, что, если выполнять перегруппировку Вольфа в метаноле в присутствии триэтиламина, реакция приводит к образованию соответствующего метилового эфира с одновременным удалением Cbz-группы с фенольного кислорода (схема 6, производные Вп **12c**, **13c**). Последующее алкилирование гидроксильной группы бензилбромидом дало целевой *N*-формаид **12c** с хорошим выходом (76%). Далее изоцианид **13c** был получен с выходом 88% под действием фосфорилхлорида и триэтиламина. Изоцианид **13c** показал намного лучшие результаты в модельных реакциях Уги с метиламином.

Следующей целью этого исследования был синтез серии 2-замещенных индол-3-ацетальдегидов. Нами был найден надежный метод превращения **14a** в соответствующий альдегид **15a**, включающий в себя две стадии: восстановление **14a** литийалюмогидридом (96%) с последующим окислением выделенного спирта до альдегида **15a** под действием йодоксибензойной кислоты (IBX) в ДМСО (87%). Затем мы приступили к синтезу серии *N*-защищенных индол-3-ацетальдегидов **17a-e**. Целевые трипептидные фрагменты жаспамида и хондрамида содержат атомы галогена в положении 2 индола. В связи с чем 2-хлор- и 2-бромзамещенные метил-

индолилацетаты **14b** и **14c** были получены путём галогенирования соединения **14a** с помощью NCS и NBS соответственно (D и E, схема 7) с выходами 85-88%. В рамках этого исследования было также получено 2-трифторметилзамещенное производное **14d**, поскольку CF₃-группа является фармакофором и представляет особый интерес. Также были синтезированы *N*-защищенные производные индолилацетатов, содержащие Вос-группу (G, схема 7) или метильный заместитель (H, схема 7) на атоме азота индола. В итоге серия *N*-защищенных индол-3-ацетальдегидов **17** была получена в одну стадию путём восстановления соответствующих индол-3-ацетатов **16** под действием DIBAL-H с высокими выходами (71-97 %).

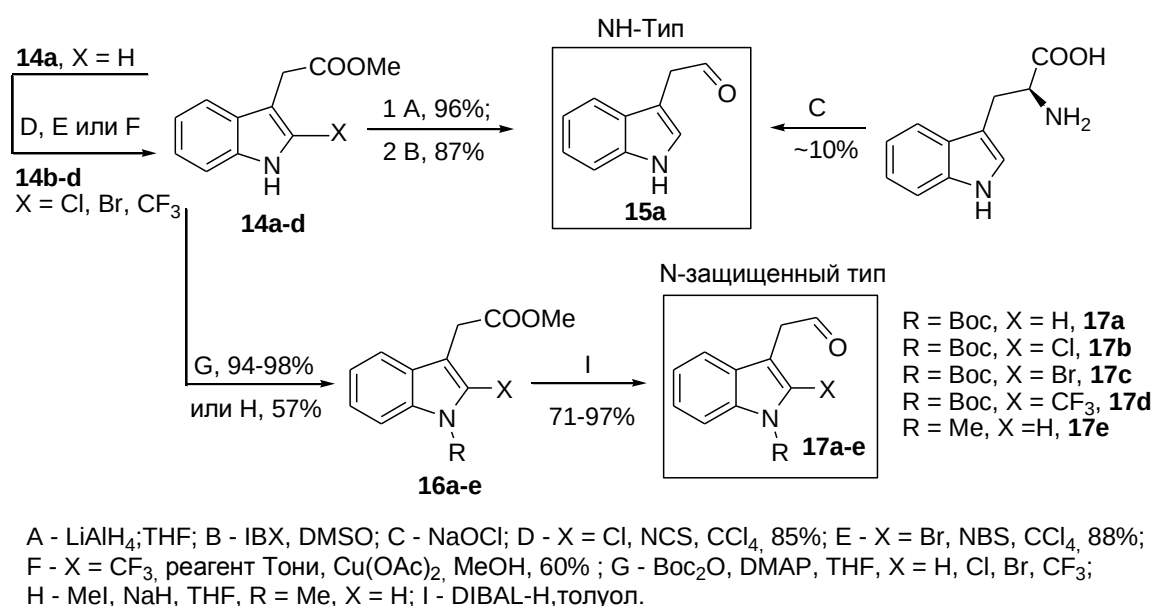


Схема 7. Методы синтеза индол-3-ацетальдегидов.

Попытки использовать NH- и *N*-метилиндол-3-ацетальдегиды **15a**, **17e** в реакции Уги оказались безуспешными. В тоже время реакция Уги с *O*-бензил-защищенным изоцианидом **13c**, метиламином, *N*-Вос-защищенным аланином и Вос-защищенным индол-3-ацетальдегидом **17a** протекала гладко и позволяла получить трипептид **18a** с достаточно высоким выходом (50%) (схема 8). Трипептид **18a** образовывался в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1, что характерно для реакции Уги. Во всех случаях пептиды **18a-d** были выделены в виде смеси двух диастереомеров с выходом до 81%. На примере трипептида **18b**, мы продемонстрировали, что полученная смесь диастереомеров может быть разделена стандартной колоночной хроматографией и оба диастереомера могут быть выделены в индивидуальном виде.

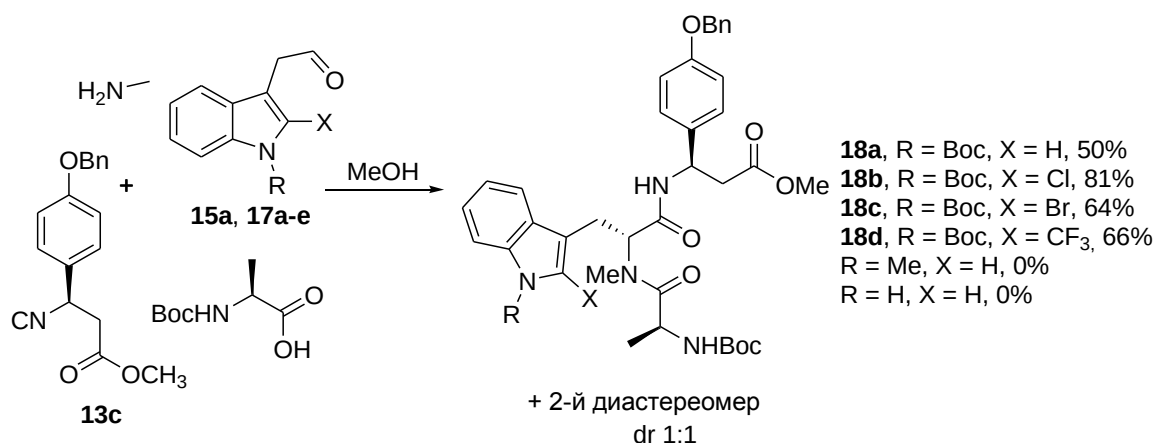


Схема 8. Синтез целевых трипептидов.

Реакция азидо-Уги с циклическими вторичными аминами

Реакция азидо-Уги с циклическими вторичными аминами практически не изучена и нет никаких данных о диастереоселективности этой реакции. Поэтому следующей нашей задачей было изучение диастереоселективности реакции азидо-Уги с вторичными аминами. Конформационное поведение циклических вторичных аминов более предсказуемо, чем у линейных вторичных аминов, поэтому мы предположили, что в реакции азидо-Уги с α -замещенными циклическими аминами может наблюдаться высокая диастереоселективность (схема 9).

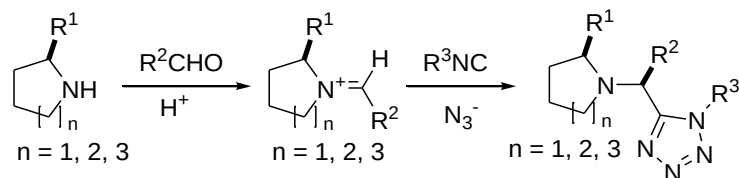


Схема 9. Предполагаемая стереохимия реакции.

Чтобы найти оптимальные условия реакции, мы изучили четырехкомпонентную модельную реакцию между гидрохлоридом метилового эфира L-пролина **19a**, изомасляным альдегидом, бензилизоцианидом и TMSN₃. Проведение реакции в апротонных растворителях приводило к образованию сложной смеси продуктов. В случае спиртов реакция протекала очень чисто, а выходы целевых соединений варьировались от 86 до 96%. При комнатной температуре независимо от используемого спирта была получена смесь двух диастереомеров в соотношении 3.2:1 (схема 10). Однако, при более низкой температуре (4°C) в *трет*-бутаноле наблюдалось улучшение диастереоселективности (5:1), несмотря на отверждение растворителя. Такую же диастереоселективность мы наблюдали и при -18°C.

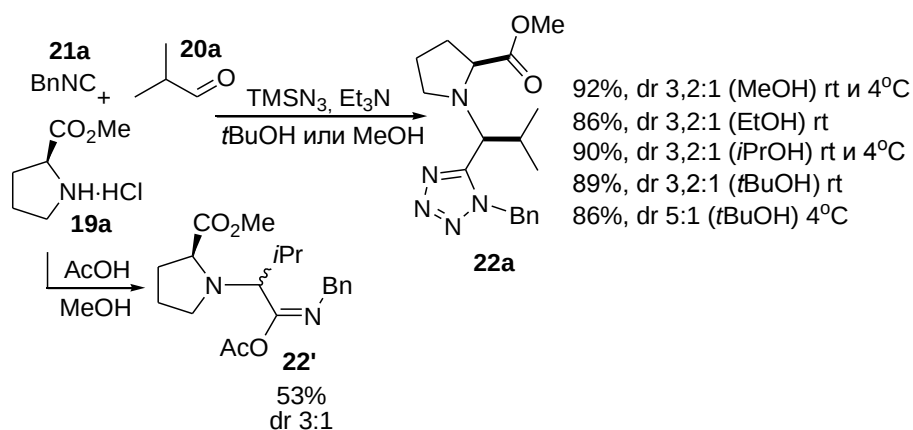


Схема 10. Оптимизация условий реакции

Затем мы исследовали влияние различных компонентов реакции на её диастереоселективность. Сперва мы изучили влияние аминной компоненты, используя циклические амины **19a-h**, с различными заместителями в α -положении и различным размером цикла. Обнаружено, что реакция азидо-Уги с различными α -замещенными пирролидинами (схема 11) дает целевые тетразолы **22a-h** с очень высокими выходами ($\leq 98\%$), а диастереоселективность зависит от стерического объема заместителя в α -положении исходного пирролидина.

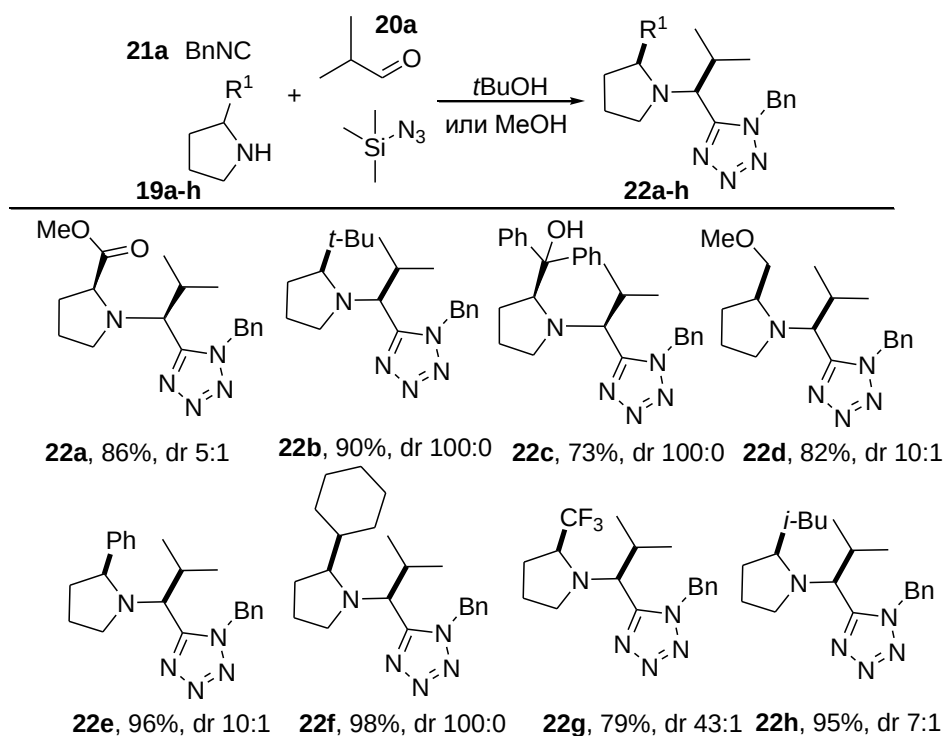


Схема 11. Реакция с 2-замещенными пирролидинами.

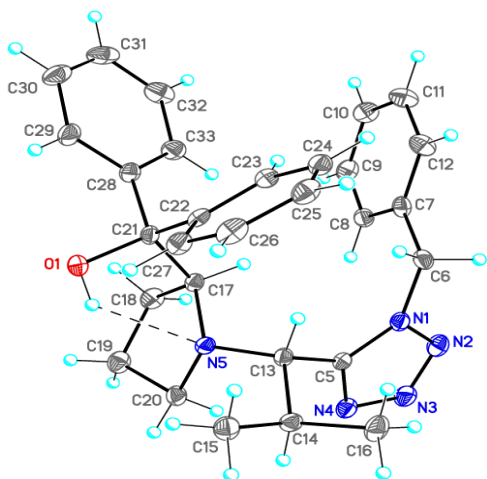


Рисунок 2. Молекулярная структура **22с**.

Для установления относительной и абсолютной конфигурации полученных тетразолов были получены данные РСА для соединения **22с**, синтезированного из дифенилпролинола. Эти данные подтвердили структуру **22с** (рисунок 2) и нашу стереохимическую модель (схема 9). В реакции с замещенными пиперидинами наблюдался гораздо лучший стереохимический результат. Только в случае пиперидинов с гибкими заместителями со свободным вращением (*n*-Pr и метоксиметил)

диастереоселективность была довольно низкой. Реакция азидо-Уги с α -замещенными азепанами давала более низкую диастереоселективность нежели чем с пирролидинами (схема 12).

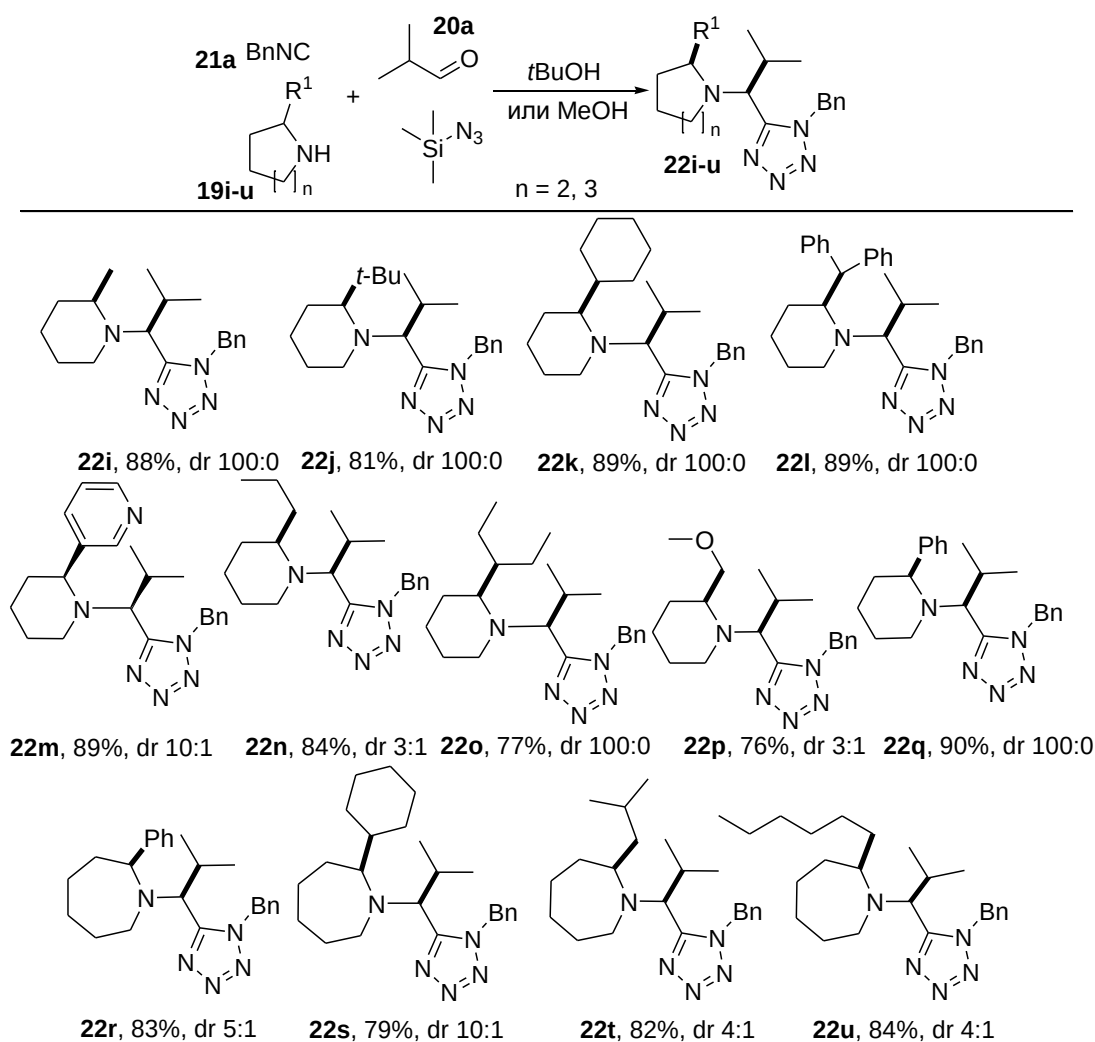


Схема 12. Реакция азидо-Уги с пиперидинами и азепанами.

Очень показательные результаты были получены для 2-циклогексилзамещенных аминов **19i**, **19k** и **19s**. Образование одного диастереомера наблюдалось для пирролидина **19i** и пиперидина **19k**, тогда как в случае 2-циклогексилазепана **19s** наблюдалось более низкое соотношение диастереомеров (dr 10:1). Присутствие более гибкого семичленного кольца приводило к более низкой диастереоселективности (схема 12).

Затем мы приступили к изучению влияния альдегидного компонента (**20a-h**) (схема 13). В качестве модельных соединений были выбраны 2-фенилпиперидин и бензилизоцианид. Как правило, реакция приводила к образованию одного диастереомера во всех случаях за исключением дигидроксидиоксана, и целевые продукты были выделены с высоким выходом (до 90%). Только в случае пивалевого альдегида выход оказался низким.

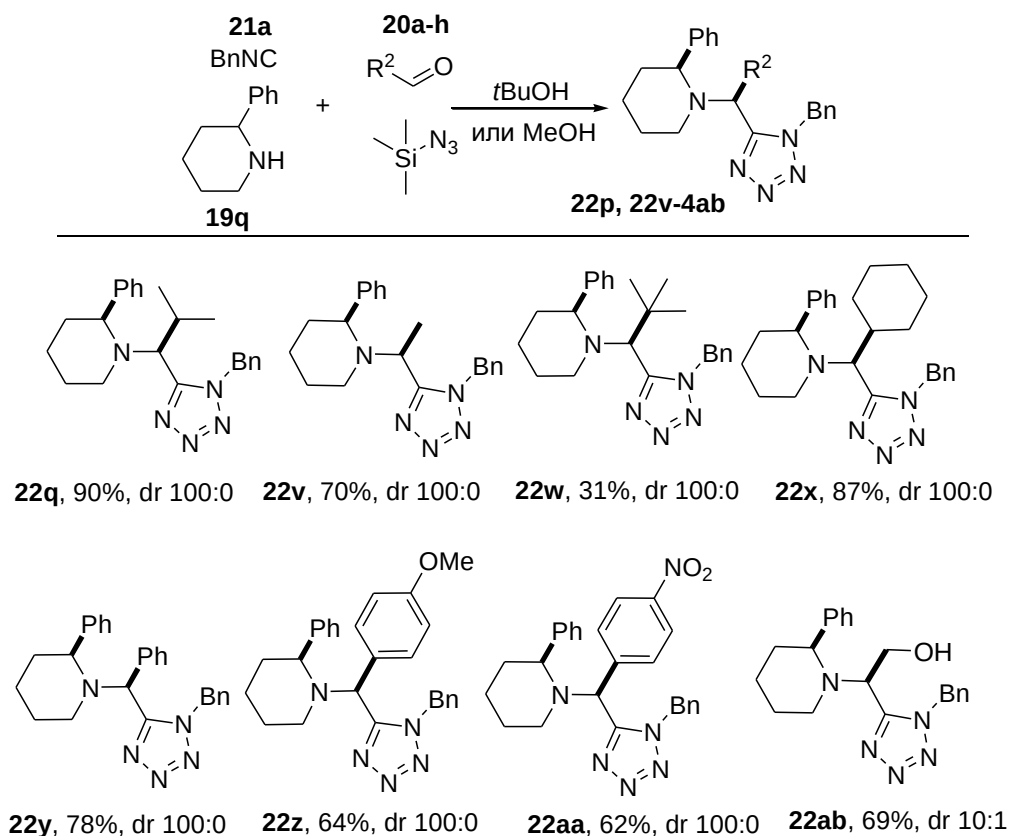


Схема 13. Реакция азидо-Уги с альдегидами.

Далее мы изучили различные изоцианиды (**21a-g**) в реакции с 2-фенилпиперидином и изобутиральдегидом. Реакция протекала гладко с разнообразными изоцианидами, в том числе стерически затрудненными, ненасыщенными и нерацемизующимися хиральными ОВО-защищенными изоцианоацетатами, а также изоцианидами, имеющими дополнительную функцию

в структуре. Реакция позволяет получить целевые соединения с высокими выходами и дает единственный диастереомер практически во всех случаях (схема 14).

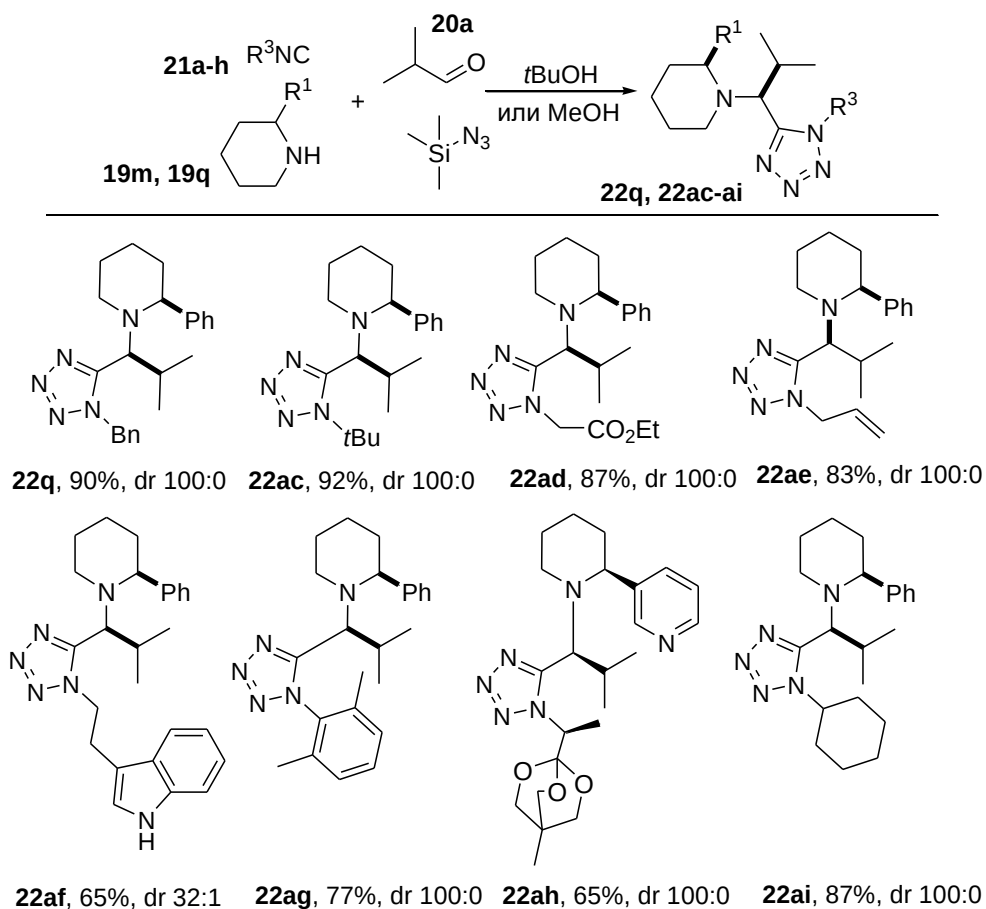


Схема 14. Реакция азидо-Уги с изонитрилами.

Также в рамках этой работы мы продемонстрировали возможность получения 5-незамещенных тетразолов с помощью удаления бензильной защиты с *N*-бензилтетразолов путём гидрогенолиза (схема 15).

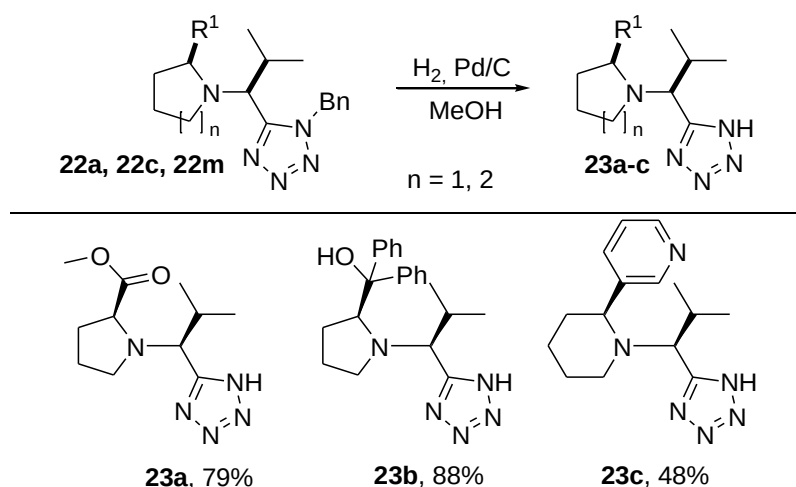


Схема 15. Удаление бензильной защиты.

Как известно, NH-тетразолы являются биоизостерами карбоксильной группы, в связи с чем полученные соединения представляют большой интерес. В результате три хиральных *N*-бензилтетразола, полученных из пролина и никотина, были превращены в соответствующие NH-тетразолы (схема 15).

Синтез тетразольных производных цитизина

Нашей следующей целью стала модификация природного алкалоида цитизина **24a** с помощью реакции азидо-Уги. Известно, что цитизин обладает высоким сродством к никотиновым ацетилхолиновым рецепторам (AChR), нарушение работы которых приводит к различным заболеваниям. Мы начали наше исследование с изучения реакции азидо-Уги с простейшим представителем карбонильных соединений – формальдегидом (схема 16).

Первые эксперименты показали, что реакция цитизина с формальдегидом и различными изоцианидами и TMSN_3 протекала в метаноле в течение 24 часов с получением целевых продуктов с выходами близкими к количественным (до 98%). Следует отметить, что ограничений для используемых в реакции изоцианидов обнаружено не было. Можно использовать алифатические, ароматические, функционализированные и стерически затрудненные изоцианиды.

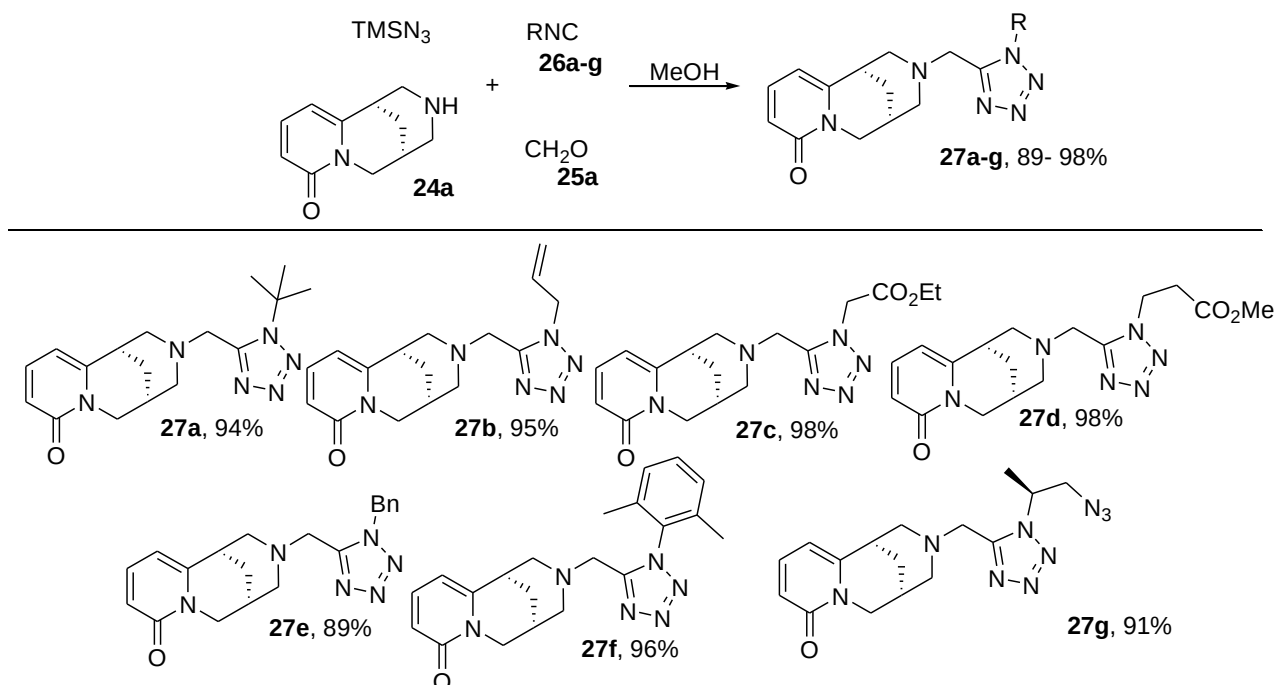


Схема 16. Азидо-Уги реакция с формальдегидом

Затем мы исследовали азидо-Уги реакцию с различными кетонами. В результате было обнаружено, что в реакции можно использовать довольно

широкий диапазон кетонов. Соответствующие продукты были получены с высокими выходами (до 99%) как с линейными, так и циклическими кетонами (схема 17). Только в случае стерически затрудненных кетонов, таких как диизопропилкетон и дициклопропилкетон, целевые продукты **27k** и **27m** были обнаружены лишь в следовых количествах. В тоже время, реакция совместима с многими функциональными группами. Например, с *N*-бензилпиперидоном-4 и диэтиловым эфиром ацетондикарбоновой кислоты соответствующие продукты получались с выходами 82% и 62% соответственно.

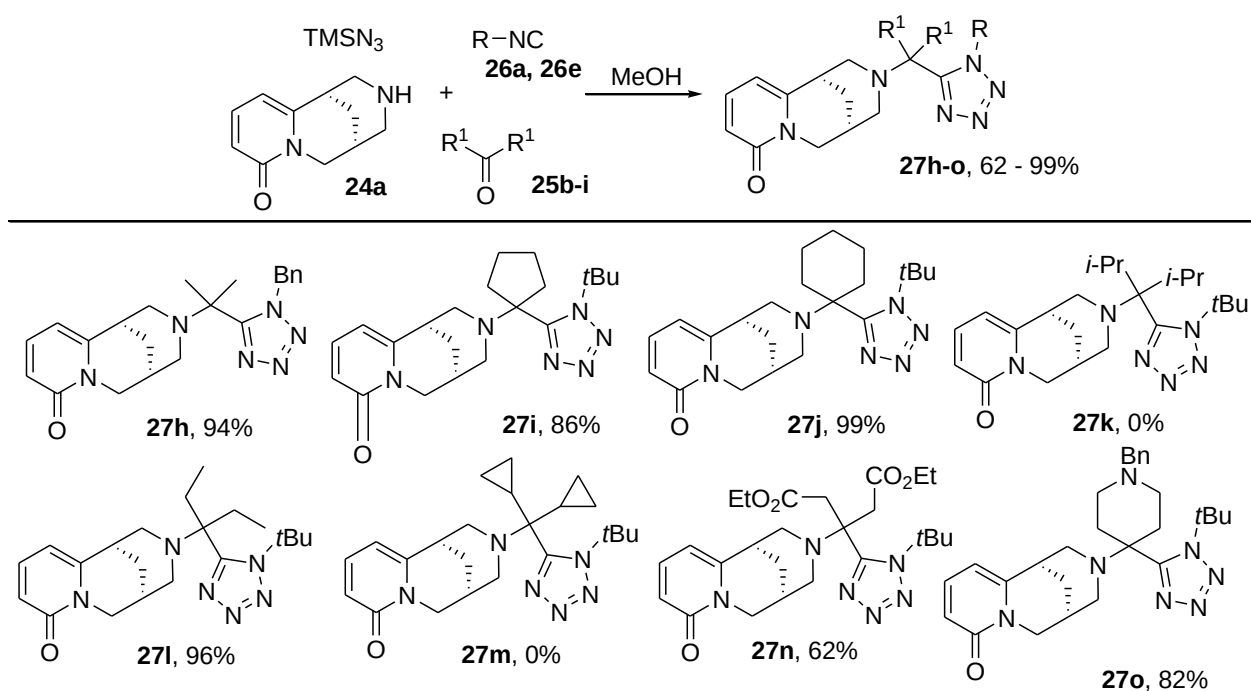


Схема 17. Азидо-Уги реакция с симметричными кетонами.

Далее мы исследовали диастереоселективность реакции азидо-Уги с альдегидами. В этом случае из-за появления нового стереоцентра мы ожидали образования двух диастереомеров. Так как цитизин представляет собой хиральный природный вторичный амин, логично было ожидать, что реакция азидо-Уги с этим алкалоидом может также обеспечивать диастереоселективность (схема 18).

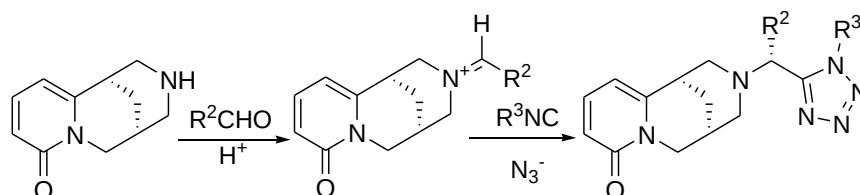
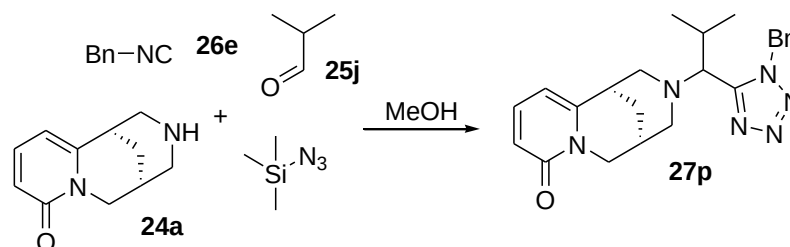


Схема 18. Предполагаемая стереохимия реакции.

Мы решили исследовать влияние растворителей и температуры на диастереомерную чистоту реакции с цитизином (таблица 1).

Диастереоселективность была невысокой, и во всех случаях была получена смесь двух диастереомеров в соотношении примерно 2:1, в том числе и при более низкой температуре (4°C). Вероятнее всего такой результат связан со структурной особенностью цитизина, так как его стереоцентр удален от реакционного центра.

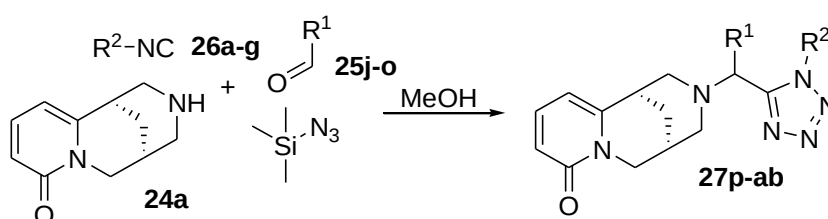
Таблица 1. Оптимизация условий реакции



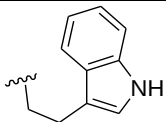
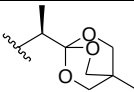
Растворитель	Температура	Выходы, %	dr
MeOH	rt	94	2:1
CF ₃ CH ₂ OH	rt	61	2:1
C ₂ H ₅ OH	rt	81	2:1
<i>i</i> PrOH	rt	90	2:1
<i>t</i> BuOH	rt	87	2:1
MeOH	4 °C	86	2:1
<i>i</i> PrOH	4 °C	84	2:1
<i>t</i> BuOH	4 °C	79	2.2:1

Используя оптимизированные условия, мы приступили к изучению реакции азидо-Уги с различными альдегидами, в результате чего получили целевые соединения с высокими выходами (таблица 2).

Таблица 2. Реакция азидо-Уги цитизина с альдегидами и изоцианидами.



R ¹	R ²	Продукт	dr	Выход, %
<i>i</i> Pr	Bn	27p	2:1	94
CH ₂ OH	Bn	27q	1.1:1	85
Ph	Bn	27r	1.9:1	87
4-NO ₂ C ₆ H ₄	Bn	27s	2:1	74
4-CH ₃ C ₆ H ₄	Bn	27t	1.6:1	92
4-CClC ₆ H ₄	Bn	27u	1.8:1	89
<i>i</i> Pr	<i>t</i> Bu	27v	1.9:1	80
<i>i</i> Pr	CH ₂ CH=CH ₂	27w	2.1:1	84
<i>i</i> Pr	CH ₂ CO ₂ Et	27x	1.6:1	81
<i>i</i> Pr	2,6-diMeC ₆ H ₃	27y	2:1	90

<i>i</i> Pr		27z	1.9:1	98
<i>i</i> Pr	CH ₂ CH ₂ CO ₂ M e	27aa	1.8:1	86
<i>i</i> Pr		27ab	100:0	51

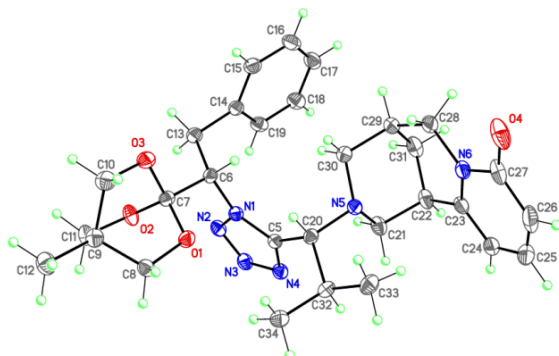


Рисунок 3. Молекулярная структура **27ab**

В целом, значительного влияния альдегидного компонента на диастереоселективность реакции не наблюдалось и в большинстве случаев среднее соотношение диастереомеров не превышало 2:1, за исключением реакции с димером 2-гидроксиацетальдегида. Затем мы решили продемонстрировать общий характер реакции для различных изоцианидов (таблица 2). Как правило, наблюдалось образование смеси двух диастереомеров с соотношением до 2:1. Однако в случае реакции с хиральным ОВО-защищенным изоцианоацетатом **26g** был получен только один диастереомер **27ab**. Его абсолютная конфигурация была установлена с помощью PCA (рисунок 3). Полученные данные полностью подтвердили нашу стереохимическую модель (схема 18).

Далее было изучено удаление бензильной защитной группы путём гидрогенолиза с использованием 5% палладия на угле в качестве катализатора с добавлением HCl в метаноле. NH-тетразолы **28a** и **28b** были получены с хорошими выходами (схема 19). Следует отметить, что в отсутствие HCl реакция не проходит.

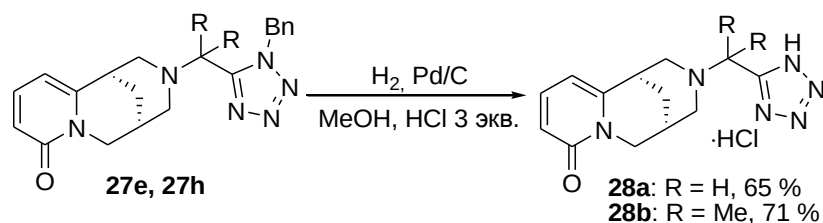


Схема 19. Гидрогенолиз *N*-бензилтетразолов

Синтез хиральных тетразолилуксусных кислот

Также одной из целей данной работы была разработка синтеза хиральных α-замещенных тетразолилуксусных кислот. Реакция циклоприсоединения

азидоводородной кислоты к изоцианидам была применена для синтеза фрагмента тетразола. Хиральные ОВО-эфиры изоциануоксусных кислот были использованы в качестве изоцианидного компонента из-за их устойчивости к рацемизации. Чтобы найти подходящие условия для этой реакции, мы исследовали различные растворители, кислотные каталитические системы, температуру и соотношение реагентов. Использование трифторэтанола в качестве растворителя и повышение температуры до 70°C привело к образованию целевого продукта **30e** с высоким выходом. Высокие выходы реакции в трифторэтаноле объясняются его повышенной кислотностью по сравнению с другими спиртами, а для ускорения реакции необходима повышенная температура. Отыскав оптимальные условия, мы приступили к синтезу остальных ОВО-защищенных α-тетразолилацетатов. В результате была получена серия тетразолов с хорошими выходами (схема 20).

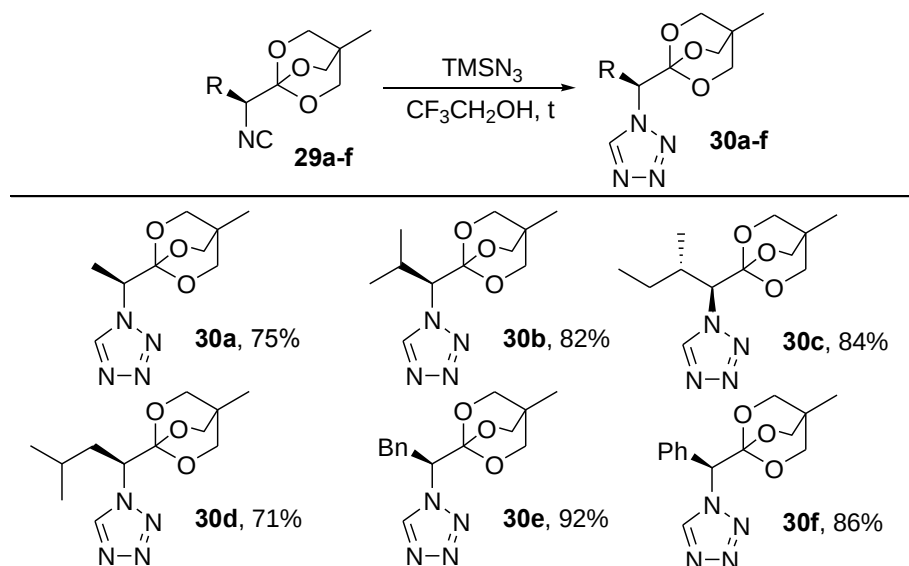


Схема 20. Получение ОВО-защищенных α-тетразолилацетатов.

Затем мы приступили к синтезу хиральных тетразолилукусных кислот. Наилучшие результаты были получены в ходе последовательного кислотного гидролиза. Для этого раствор 1-замещенного тетразола **30c** в диоксане обрабатывали трифторуксусной кислотой и через 1-2 часа добавляли 6М водный раствор соляной кислоты и грели раствор в течение нескольких часов в виале. В результате было получено целевое соединение **31c** с высоким выходом. Следует отметить, что уже этом случае в спектрах ^1H -ЯМР соединения **31c** наблюдались сигналы только одного диастереомера. Таким образом, эта процедура позволяет получить оптически чистые тетразолилукусные кислоты. Чтобы

продемонстрировать общий характер этого метода, было проведено удаление ОВО-защитной группы и для других тетразолов **30a-f**. Как итог, с высокими выходами была получена серия хиральных тетразолилуксусных кислот (схема 21).

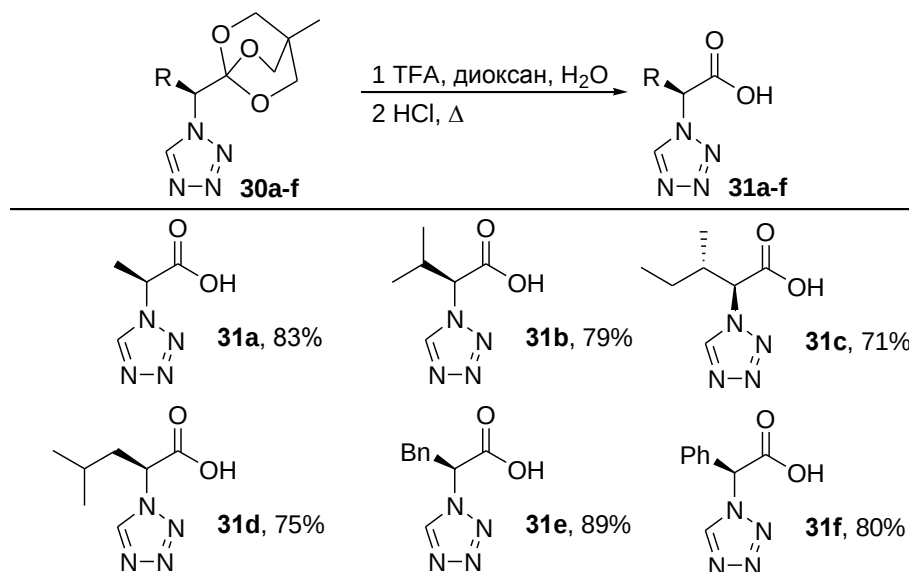


Схема 21. Получение тетразолилуксусных кислот.

Выводы

1. Разработан эффективный трехстадийный синтез производных β_3 -изоцианопропионовой кислоты, нового класса хиральных изоцианидов. Показано, что данные изоцианиды являются удобными «строительными блоками» для использования в пептидном синтезе. Разработан новый подход к синтезу β -пептидов и β -депсипептидов, который был успешно использован для эффективного синтеза пептидных фрагментов природных депсипептидов жаспамида и хондрамида.
2. Изучена многокомпонентная реакция азидо-Уги с α -замещенными 5-7-членными циклическими аминами. Показано, что реакция имеет универсальный характер и практически не имеет ограничений по структуре вовлекаемых циклических вторичных аминов, альдегидов и изоцианидов, позволяя эффективно получать с выходами до 98% и диастереоселективностью до 100% различные производные тетразола. Показано, что гидрогенолиз *N*-бензилзамещенных тетразолов позволяет получать соответствующие NH-тетразолы.

3. Исследована многокомпонентная реакция азидо-Уги с природным алкалоидом цитизином. Разработан метод синтеза производных цитизина, содержащих фрагмент тетразола.
4. На основе нерацемизирующихся ОВО-изоцианидов разработан синтез хиральных тетразолилуксусных кислот, перспективных хиральных лигандов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Zarezin D.P., Khrustalev V.N., Nenajdenko, V.G. "Diastereoselectivity of Azido-Ugi Reaction with Secondary Amines. Stereoselective Synthesis of Tetrazole Derivatives" // *Journal of Organic Chemistry* 2017, 82, 12, 6100-6107. Impact factor 4.805
2. Zarezin D.P., Shmatova O. I., Nenajdenko V. G. "Synthesis of chiral alpha-(tetrazol-1-yl)-substituted carboxylic acids" // *Mendeleev Communications* 2018, 28, 4, 364-365. Impact factor 2.098
3. Zarezin D.P., Kabylda A.M., Vinogradova V.I., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. "Efficient synthesis of tetrazole derivatives of cytosine using the azido-Ugi reaction" // *Tetrahedron* 2018, 74, 32, 4315-4322. Impact factor 2.125
4. Zarezin D.P., Shmatova O.I., Kabylda A.M., Nenajdenko V.G. "Efficient Synthesis of the Peptide Fragment of the Natural Depsipeptides Jaspamide and Chondramide" // *European Journal of Organic Chemistry* 2018, 34, 4716-4722. Impact factor 2.882
5. Zarezin D.P., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G. "Chiral beta₃-isocyanopropionates for multicomponent synthesis of peptides and depsipeptides containing beta₃-amino acid fragment" // *Organic and Biomolecular Chemistry* 2018, 16, 33, 5987-5998. Impact factor 3.423
6. Zarezin D.P., Nenajdenko V.G., "Diazocarbonyl derivatives of amino acids — unique chiral building blocks for the biologically active compounds synthesis" // *Russ. Chem. Rev*, 2019, 88, in press DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR4852> Impact factor 3.991
7. Зарезин Д.П., Шматова О.И. Ненайденко, В. Г. // *Тезисы докладов Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию А. Н. Коста*. Москва, октябрь 2015. Тезисы докладов.

8. Зарезин Д.П. // *Зимняя школа-конференция молодых ученых по органической химии WSOC2015*, Дом отдыха МГУ, Московская область, Россия, 18-21 января 2015.
9. Зарезин Д.П. // *2-я Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2016*, Дом отдыха МГУ Красновидово, Московская область, Россия, 16-21 января 2016.