

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
имени А Н НЕСМЕЯНОВА

На правах рукописи



ЩЕТНИКОВ
Григорий Тарасович

НЕНАСЫЩЕННЫЕ ТРИФТОРМЕТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ α -АМИНОКИСЛОТЫ
И ИХ МЕТАЛЛОКАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ

02 00 03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Москва – 2007

Работа выполнена в группе Экологической химии Института элементоорганических соединений имени А Н Несмеянова Российской Академии Наук

Научный руководитель

доктор химических наук,
Осинов Сергей Николаевич

Официальные оппоненты

доктор химических наук,
Малеев Виктор Иванович

доктор химических наук, профессор
Васильев Николай Валентинович

Ведущая организация

Институт органической химии имени
Н Д Зелинского РАН

Защита диссертации состоится 30 октября 2007 г в 14 часов на заседании Диссертационного совета К 002 250 01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Институте элементоорганических соединений имени А Н Несмеянова РАН по адресу 119991 ГСП-1, Москва, В-334, ул Вавилова, 28

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН

Автореферат разослан « » сентября 2007 г

Ученый секретарь диссертационного совета
К 002 250 01 при ИНЭОС РАН
кандидат химических наук



Ольшевская В А

Общая характеристика работы

Актуальность темы

В течение последнего десятилетия небелковые аминокислоты приобрели значительный интерес в синтетической и биомедицинской химии из-за их уникальных химических и биологических свойств. Среди них особо интересными оказались ненасыщенные производные с неограниченным потенциалом для дальнейших химических превращений, прежде всего в металлокатализируемых реакциях с участием ненасыщенных связей углерод-углерод. К таким реакциям относятся циклоприсоединение Дильса-Альдера, кросс-сочетание типа Хека и Соногаширы, внутри- и межмолекулярный метатезис и прочие.

Вместе с тем известно, что модификация аминокислот атомами фтора или фторалкильными группами значительно улучшает физико-химические и биологические свойства как аминокислот, так и пептидов на их основе. Среди фторсодержащих α -аминокислот наибольшее внимание уделяется производным, содержащим атомы фтора в β -положении. Эти соединения способны селективно и необратимо блокировать активность ряда важных ферментов, проявляя антибактериальные, антигипертензивные, канцеростатические и цитотоксические свойства. При этом наличие атомов фтора способно обеспечить эффективное изучение процессов метаболизма с помощью ЯМР ^{19}F -спектроскопии.

Таким образом, разработка новых методологий синтеза непротеиногенных аминокислот и их аналогов является одной из актуальных задач современной органической химии.

Целью работы является разработка препаративных методов синтеза новых трифторметилсодержащих ненасыщенных α -аминокислот и исследование их свойств в различных металлокатализируемых процессах, приводящих к образованию разнообразных карбо- и гетероциклических производных.

Научная новизна и практическая ценность

Разработаны эффективные методы синтеза новых ненасыщенных производных α -трифторметилсодержащих аминокислот, основанные на реакциях имино-метилтрифторпирувата с углеродными нуклеофилами, а также с метиленициклоалканами.

Исследована комбинированная реакция внутримолекулярного метатезиса диолефинов с раскрытием-замыканием цикла при катализе комплексами рутения, приводящая к образованию 4-алкенил-2-трифторметилзамещенных производных пипеколиновой кислоты.

Найдена новая рутений-катализируемая реакция тандемного присоединения диазоалкана/циклопропанирования енинов, позволяющая получать трифторметил-замещенные бициклические производные α -аминокислот с алкенильной цепью в *Z*- или *E*-конфигурации (в зависимости от природы диазосоединения)

Изучены реакции циклотримеризации 1,6- и 1,7-азадинов с терминальными и интернальными ацетиленами при катализе комплексами рутения. При этом показано, что наиболее эффективным катализатором для данного процесса является $\text{Cr}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$, использование которого в количестве 1 моль % приводит с высоким выходом к фторпроизводным пролина и тетрагидроизохинолин-2-карбоновой кислоты (ТИС) – конформационно жестких аналогов фенилаланина

Изучена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения α -трифторметил- α -аминокислот, содержащих пропаргильную группу у α -атома углерода, к органическим азидам при катализе одновалентной медью. Реакция эффективно осуществляется как в органической, так и в водной среде и приводит к образованию новых функционально замещенных аналогов гистидина

Все синтезы, разработанные в результате проведенного исследования, легко поддаются масштабированию, что делает фторсодержащие аминокислоты доступными в достаточных количествах для изучения потенциальных фармакологических и терапевтических свойств

Апробация работы.

Результаты работы были представлены и обсуждены на 7-ой Всероссийской конференции «Химия Фтора», (Россия, Москва, 2006), 18-м Международном симпозиуме по химии фтора (Германия, Бремен, 2006, 2 тезиса), а также на учебно-научных конференциях ИНЭОС РАН "Веснянка" (2004, 2005, 2006, 2007 гг)

Публикации. Результаты исследования представлены в 6 публикациях в отечественных и зарубежных журналах и сборниках научных конференций

Структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 125 страницах, библиография насчитывает 132 наименования

Работа выполнена в ИНЭОС РАН в группе Экологической химии

Финансовую поддержку работе оказали Европейский фонд ИНТАС (грант № 98-1176), PICS-2105 CNRS (Франция) - Российская Академия Наук, Российский фонд фундаментальных исследований (гранты №№ 03-03-22000, 06-03-04003, 07-03-00593)

Основное содержание работы

Введение

Природные α -аминокислоты - это легкодоступные строительные блоки с широким спектром применения в органической синтезе. Тем не менее, их использование имеет ряд недостатков, ограничивающих возможность введения функциональных групп в боковую цепь. В связи с чем, в течение последнего десятилетия небелковые аминокислоты с ненасыщенными C-C-связями в боковой цепи привлекают все большее внимание ученых, работающих в области биоорганической химии, из-за уникальной возможности для дальнейших целенаправленных модификаций.

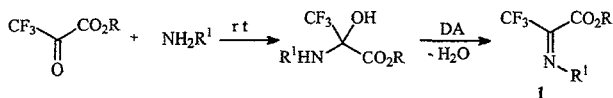
Кроме того, использование специфических ингибиторов для регуляции процессов обмена аминокислот в организме имеет значительный терапевтический интерес. В связи с этим большое внимание в последние годы уделяется α -фторметилзамещенным α -аминокислотам, способным селективно ингибировать ферменты, участвующие в процессах аминирования α -кето-кислот, рацемизации, дезаминирования, транс-аминирования, декарбоксилирования и других превращениях α -аминокислот. Многие представители α -фторметилзамещенных α -аминокислот обладают широким спектром биологических свойств, включая противовирусную и противоопухолевую активность.

Поэтому, представлялось интересным разработать удобные методы синтеза новых представителей аминокислот, имеющих в своей структуре как атомы фтора, так и ненасыщенные углерод-углеродные связи, пригодные для дальнейших химических превращений.

Глава I. Синтез ненасыщенных производных α -CF₃-замещенных α -аминокислот

1.1 Синтез иминов алкилтрифторироватов

В качестве исходного сырья для получения ненасыщенных производных трифторметилсодержащих α -аминокислот нами были выбраны высокоэлектрофильные имины трифторпировиноградной кислоты. Их синтез осуществляется с применением известных в литературе методов, включающих две простые стадии: 1) первичное образование стабильных аддуктов алкилтрифторпировата с амидами кислот или карбаматами, 2) дегидратация аддуктов под действием ангидрида трифторуксусной кислоты или тионилхлорида в присутствии органического основания (Таблица 1).



DA - дегидратирующий агент

Таблица 1 Синтез иминов алкилтрифторпирувата

№	R	R ¹	DA	Продукт	Выход, %
1	Me	Boc	TFA/Py	1a	90
2	Me	Cbz	TFA/Py	1b	83
3	Me	CO ₂ Et	TFA/Py	1c	55
4	Et	Boc	TFA/Py	1d	74
5	Me	SO ₂ Ph	SOCl ₂ /Py	1e	71
6	Me	Ts	SOCl ₂ /Py	1f	70
7	Me	SO ₂ Me	SOCl ₂ /Py	1g	75

Наличие трех электроноакцепторных групп у азометиновой связи иминов **1** обеспечивает их высокую реакционную способность по отношению к нуклеофильным реагентам различной природы

1.2 Реакции иминов с ненасыщенными C-нуклеофилами

Для синтеза трифторметилзамещенных α-аминокислот, содержащих в α-положении винильную, аллильную, гомоаллильную, ацетиленовую и пропаргильную группы, мы провели серию реакций иминов **1** с соответствующими C-нуклеофилами. Так, было установлено, что реакции протекают, как правило, в мягких условиях (-78 °С) в растворе эфира или тетрагидрофурана и приводят к образованию соответствующих ненасыщенных производных α-аминокислот **2-4** с препаративными выходами (Таблица 2)

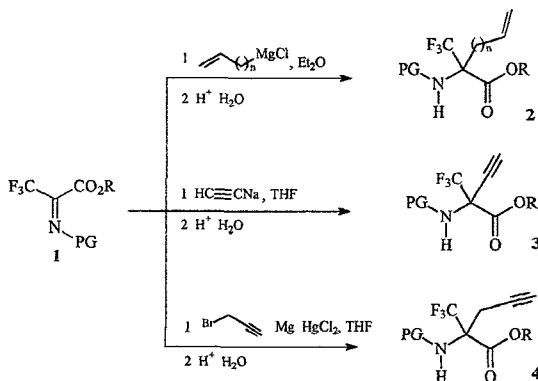


Таблица 2 Реакции иминов **3** с C-нуклеофилами

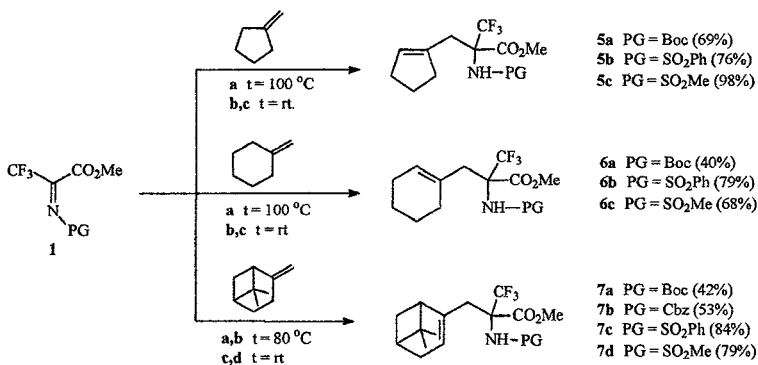
№	R	PG	Продукт	Выход, %	№	R	PG	Продукт	Выход, %	
1	Me	Cbz	n = 0	2a	59	9	Me	Cbz	4a	69
2	Me	Ts	n = 0	2b	77	10	Me	Boc	4b	54
3	Me	Boc	n = 1	2c	62	11	Me	Ts	4c	74
4	Me	Cbz	n = 1	2d	71	12	Me	SO ₂ Ph	4d	55
5	Me	Ts	n = 1	2e	78	13	Me	CO ₂ Et	4e	41
6	Me	Boc	n = 2	2f	62	14	Et	Cbz	4f	40
7	Me	Boc		3a	64	15	Et	Boc	4g	61
8	Me	Cbz		3b	67					

Необходимо отметить, что для получения неизвестных ранее пропаргилсодержащих производных **4** мы использовали алленилмагнийбромид, специально приготовленный из пропаргилбромида и магния в присутствии каталитических количеств хлорида ртути

1.3 Синтез α -CF₃- α -аминокислот с эндоциклической двойной связью Термическая en-реакция ацил- и сульфонилиминов метилтрифторпирувата

В течение последних двух десятилетий сновые реакции иминов приобрели огромное значение в синтетической органической химии как эффективный метод образования новой C-C-связи. Внутри- и межмолекулярные сновые процессы успешно были использованы в синтезе многих природных соединений, включая аминокислоты. В синтезах последних чаще всего использовались тозилимины гликоксалатов, термическая реакция которых с терминальными олефинами (даже такими активными, как 2-метилпропен) происходила лишь при температуре выше 110 °C.

Нами установлено, что имины метилтрифторпирувата, несущие три электроноакцепторных заместителя у связи C=N, оказались существенно более реакционноспособными в подобных процессах. Так, сульфонилимины взаимодействуют с метиленициклопентаном, метиленициклогексаном и β -пиненом при комнатной температуре в метиленхлориде или хлороформе, реакции завершаются за 1-2 часа образованием соответствующих производных с высокими выходами. В отличие от сульфонилиминов, реакции N-алкоксикарбонилиминов метилтрифторпирувата с данными субстратами требуют умеренного нагревания в растворе бензола или толуола.



Таким образом, γ,δ -непрелые производные α -трифторметилзамещенных α -аминокислот, содержащие кратную связь в цикле, легко могут быть получены при взаимодействии иминов **1** с метилениклоалканами по механизму аза-еновой реакции. Причем, условия проведения этих реакций зависят от электронно-акцепторных свойств заместителя у атома азота азометиновой связи. Так, реакционная способность иминов возрастает в ряду N-Бос-имин, N-Cbz-имин, N-метансульфонил- и N-бензолсульфонилимин.

1.4 Синтез диолефинов, енинов и диацетиленов

Синтезированные таким образом ненасыщенные производные **2-4** и **5-7** далее N-алкилировались аллил- или пропаргилбромидом при депротонировании гидридом натрия, давая соответствующие диолефины **8,9**, енины **10-14** и диацетилены **15-16** с хорошими выходами (Таблица 3)

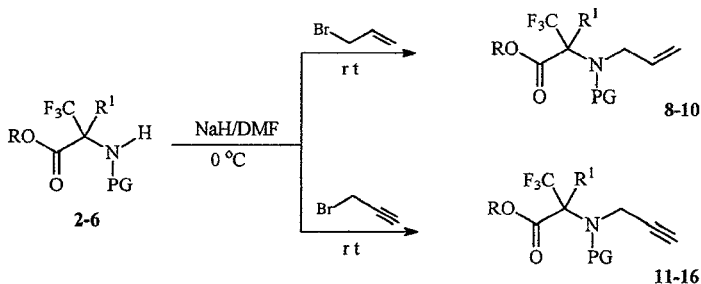
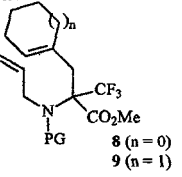
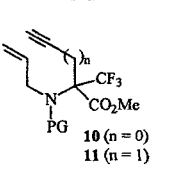
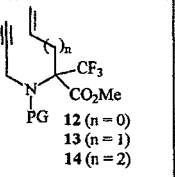
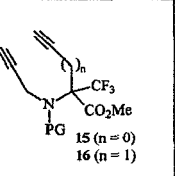


Таблица 3 Синтез CF₃-замещенных диолефинов, енинов и диацетиленов

 8 (n = 0) 9 (n = 1)			 10 (n = 0) 11 (n = 1)			 12 (n = 0) 13 (n = 1) 14 (n = 2)			 15 (n = 0) 16 (n = 1)		
n	PG	Выход, %	n	PG	Выход, %	n	PG	Выход, %	n	PG	Выход, %
0	SO ₂ Ph	65	0	Boc	45	0	Cbz	59	0	Cbz	50
0	SO ₂ Me	68	1	Boc	62	0	Ts	75	1	Boc	55
0	Boc	81	1	Cbz	53	1	Boc	63	1	Cbz	75
1	SO ₂ Ph	60	1	Ts	72	1	Cbz	52	1	SO ₂ Ph	71
1	SO ₂ Me	66				1	Ts	69			
1	Boc	75				2	Boc	66			

Депротонирование ненасыщенных производных α-аминокислот **2-6** однозначно осуществляется при добавлении раствора защищенной аминокислоты к суспензии гидрида натрия в абсолютном диметилформамиде при 0 °С. Последующее алкилирование N-аниона аллил- или пропаргилбромидом протекает при комнатной температуре и полностью завершается за 8 часов, давая (после обычной процедуры выделения) соответствующие ненасыщенные производные **8-16**, которые далее были нами исследованы в металлокатализируемых реакциях внутримолекулярного метатезиса, карбоциклизации, а также циклотримеризации.

Глава II. Металлокатализируемые трансформации ненасыщенных производных α-CF₃-замещенных α-аминокислот.

2.1 Метатезис циклодсодержащих азидиенов с раскрытием-замыканием цикла

Метатезис олефинов с замыканием цикла (RCM) является важным инструментом для синтеза карбо- и гетероциклических систем, включая синтез природных соединений. Это стало возможным после открытия серии стабильных карбеновых комплексов на основе рутения (R. Grubbs) и молибдена (R. Schrock). В литературе известны примеры метатезиса олефинов с раскрытием цикла (ROM), а также комбинации последнего с кросс-метатезисом (CM). Однако существуют лишь несколько примеров комбинированной реакции метатезиса с раскрытием-замыканием цикла для синтеза некоторых гетероциклических систем, причем в химии аминокислот до настоящего исследования данная реакция изучена не была.

Установлено, что 1,7-азидиены **8-9**, содержащие одну из двойных связей в цикле, при катализе карбеновым комплексом Граббса 1-го поколения легко подвергаются

перестройке углеродного скелета, включающей раскрытие циклоалкена и замыкание в новый гетероцикл. В результате нами были получены фторсодержащие аналоги природной дегидропипекалиновой кислоты **17-18** с алкенильным заместителем в 4-м положении, длину которого можно контролировать, варьируя размер цикла в исходном соединении (Таблица 4)

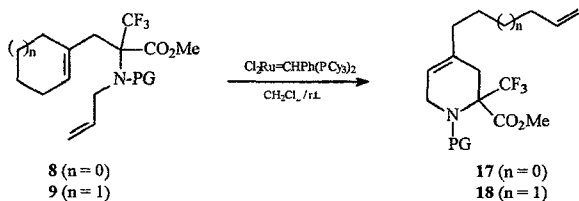


Таблица 4 Метатезис циклосодержащих азидинов **8,9** с раскрытием-замыканием цикла

N	PG	Продукт	Выход, %	N	PG	Продукт	Выход, %
1	SO ₂ Ph	17a	77	4	SO ₂ Ph	18a	83
2	SO ₂ Me	17b	85	5	SO ₂ Me	18b	74
3	Boc	17c	79	6	Boc	18c	86

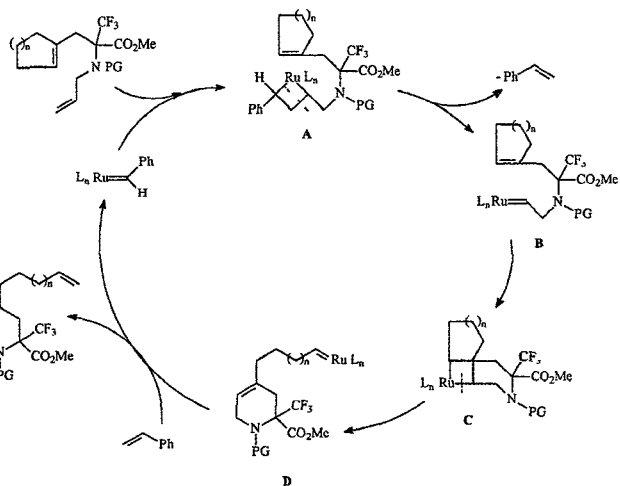


Рис. 1. Предполагаемый механизм реакции метатезиса с раскрытием-замыканием цикла

Каталитический цикл, в результате которого происходит перегруппировка углеродного скелета, вероятно, протекает следующим образом. Первоначально образующийся четырехчленный металлоцикл **A** претерпевает фрагментацию с

выделением молекулы стирола и образованием карбенового комплекса **B**, который внутримолекулярно циклизуется в неустойчивый [2+2]-циклоаддукт **C**. Последний перегруппировывается в новый рутениевый комплекс **D**, который, в свою очередь, вступает в реакцию кросс-метатезиса с находящейся в сфере реакции молекулой стирола, давая стабильные продукты реакции и молекулу катализатора для нового каталитического цикла (Рис 1)

2.2 Рутений-катализируемая реакция циклизации/циклопропанирования

Кроме того, нами была обнаружена новая реакция с участием синтезированных азаенинов **11-13**. Так, установлено, что в присутствии 5 моль % рутениевого комплекса с пентаметилциклопентадиенильным и циклооктадиеновым лигандами $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}]$, а также эквимольного количества замещенного диазоалкана исходные енины вступают в комбинированную реакцию циклизации-циклопропанирования, приводя к образованию соответствующих бициклических продуктов **19-22**. При этом в реакциях с триметилсилилдиазометаном образующиеся продукты **19-21** содержат алкенильную группу исключительно в *Z*-конфигурации, в то время как с диазоуксусным эфиром – в *E*-конфигурации (Таблица 5)

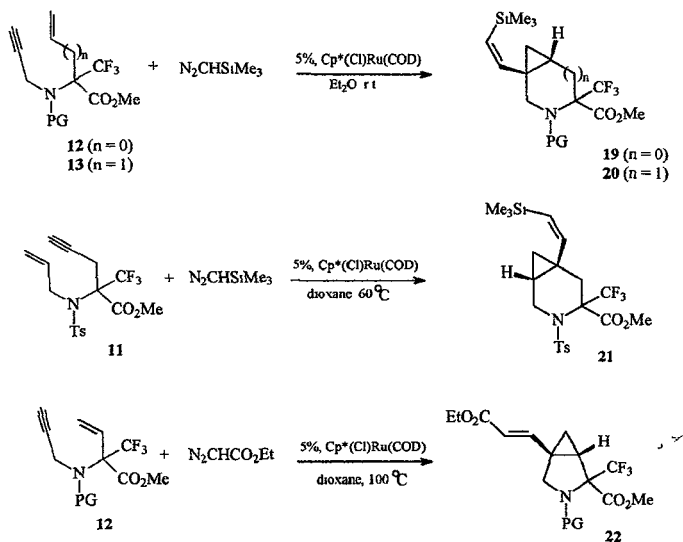


Таблица 5 Реакция циклизации-циклопропанирования енинов

N	PG	Продукт	Выход, %	N	PG	Продукт	Выход, %
1	Boc	19a	68	5	Ts	20b	59
2	Cbz	19b	64	6	Ts	21	35
3	Ts	19c	73	7	Cbz	22a	74
4	Cbz	20a	60	8	Ts	22b	86

Механизм данной реакции, вероятно, включает первичное образование соответствующего карбенового комплекса **A** из катализатора и диазосоединения, который взаимодействует с исходным субстратом по механизму классического метатезиса енинов вплоть до стадии образования интермедиата **D**, где и возникают отличия **A** именно, интермедиат **D** подвергается не отщеплению соответствующего карбенового комплекса (как в метатезисе енинов), а претерпевает восстановительное элиминирование с образованием необычных бициклических продуктов (Рис 2)

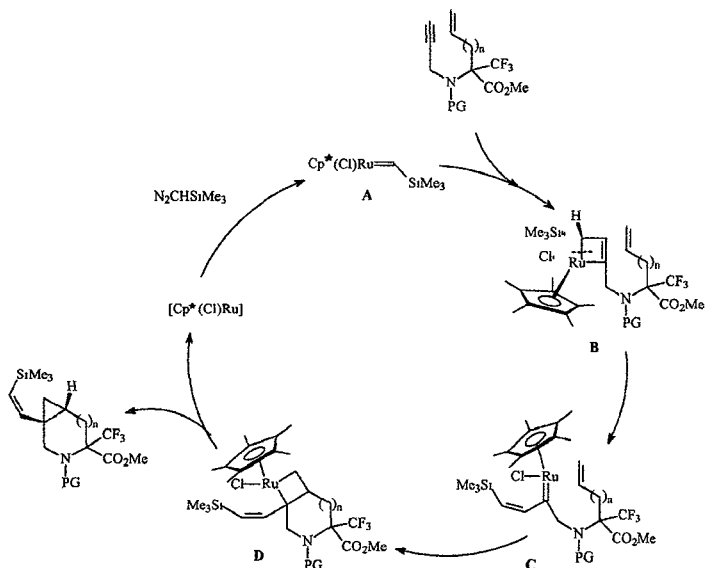


Рис. 2. Предполагаемый механизм реакции циклизации-циклопропанирования

При этом наблюдаемая стереохимия алкенильного фрагмента, возможно, связана со стерически более выгодным расположением триметилсилильной и пентаметилциклопентадиеновой групп в интермедиате **B** в анти-положении по отношению друг к другу. Вместе с тем, не исключено, что взаимодействие между соседними атомом хлора и триметилсилильной группой также может отвечать за стереохимию процесса.

Структура пролина **19c** была доказана с помощью рентгеноструктурного анализа (Рис 3)

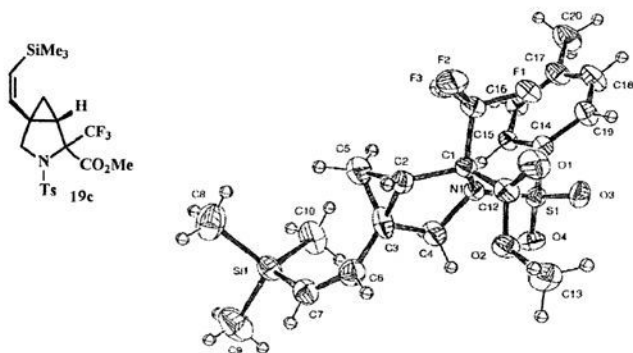


Рис. 3. Структура 19с

2.3 Каталитическая реакция циклотримеризации 1,6- и 1,7-азадинов

Известно, что каталитическая реакция циклотримеризации ацетиленов является эффективным подходом к синтезу функционально замещенных карбо- и гетероциклов. Поэтому представлялось интересным исследовать фторсодержащие 1,6- и 1,7-азадины, полученные упомянутым выше методом, в реакциях циклотримеризации с ацетиленом и его производными. Первоначально, в качестве катализатора мы использовали $\text{Cr}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$ и установили, что реакции протекают при комнатной температуре в дихлорэтаноле в присутствии 1 мольн.% катализатора за несколько минут в случае гексина-1 и за 2 часа в случае ацетилена (последняя реакция проводилась в атмосфере ацетилена), давая соответствующие трифторметилсодержащие производные тетрагидроизохинолина **23a,c,e,f** и изоиндолина **23b,d** с высокими выходами (Таблица 6).

При взаимодействии с интернальными ацетиленами выходы продуктов циклотримеризации **23g-i** оказались существенно ниже, видимо, из-за стерических препятствий. В этом случае в реакционных смесях были обнаружены димеры исходных динов в качестве побочных продуктов.

К нашему удивлению карбеновый комплекс Граббса, который не использовался ранее в реакциях такого типа, также оказался достаточно активен (в количестве 5 мольн.%) в циклотримеризации, хотя выходы продуктов были немного ниже. В литературе имеется лишь одно упоминание о принципиальной возможности такого катализа на примере циклотримеризации незамещенных 1,6-динов с фенилацетиленом.

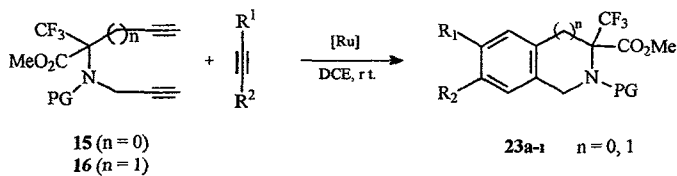
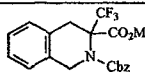
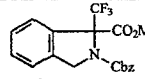
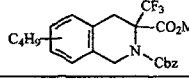
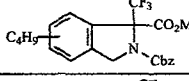
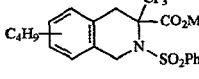
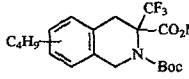
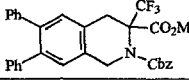
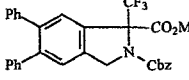
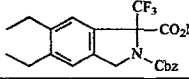


Таблица 6. Каталитическая реакция циклотримеризации 1,6 и 1,7-азадинов

№	PG	R ¹	R ²	Продукт	[Ru] A/B	Выход, %
1	Cbz	H	H	 23a	A/B	86/71
2	Cbz	H	H	 23b	A	82
3	Cbz	C ₄ H ₉	H	 23c	A	70
4	Cbz	C ₄ H ₉	H	 23d	A	76
5	SO ₂ Ph	C ₄ H ₉	H	 23e	A/B	82/67
6	Boc	C ₄ H ₉	H	 23f	A/B	89/72
7	Cbz	Ph	Ph	 23g	A	25
8	Cbz	Ph	Ph	 23h	A	20
9	Cbz	Et	Et	 23i	A	40

Следует отметить, что в случае Boc- и Cbz-защищенных производных продукты существуют в виде рогамеров за счет затрудненного вращения вокруг C-N-связи. На рис

4 в качестве примера представлены ПМР-спектры бензопролина при комнатной температуре и при 80 °С. Сигналы ключевых протонов становятся полностью разрешенными при нагревании в d_6 -ДМСО до 80 °С. Аналогичные температурные спектры были получены и для других соединений.

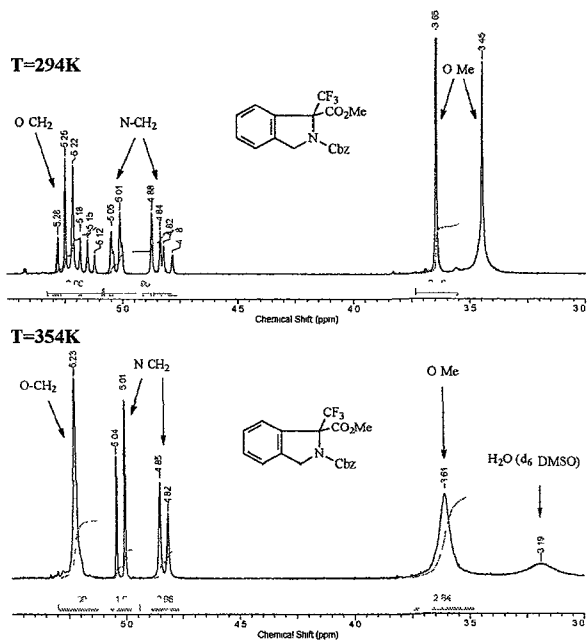


Рис. 4. Температурный спектр ПМР для соединения 23b

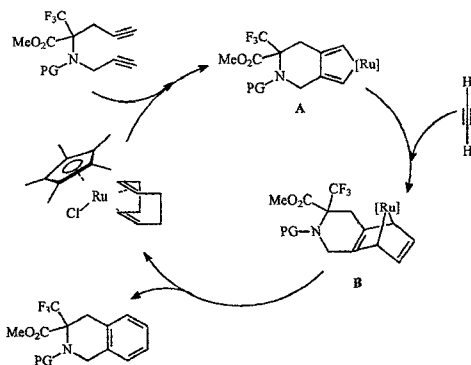
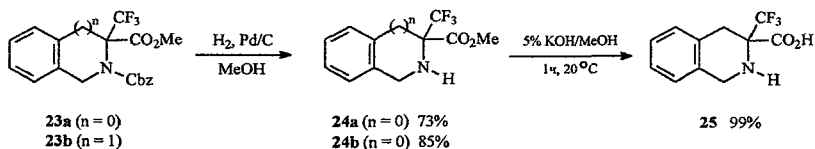


Рис. 5. Предполагаемый механизм циклотримеризации

Первая стадия механизма циклотримеризации может включать вытеснение COD-лиганда из сферы рутения и образование бициклического интермедиата А. Затем следует стадия циклоприсоединения ацетилена, приводящая к аддукту В, распад которого сопровождается ароматизацией в целевой продукт (Рис 5)

Некоторые синтезированные циклические производные были превращены в свободные аминокислоты с помощью стандартных для пептидной химии методов. Так, бензилоксикарбонильная группа легко может быть удалена с атома азота каталитическим гидрированием, а сложноэфирная – щелочным гидролизом в метаноле, приводя к соответствующим свободным аминокислотам



Необходимо отметить, что полученные таким образом новые производные тетрагидроизохинолин карбоновой кислоты и бензопролины могут представлять интерес в качестве конформационно жестких аналогов фенилаланина и пролина - чрезвычайно востребованных в пептидной химии

Глава III. 1,3-Диполярное циклоприсоединение α -пропаргилсодержащих аминокислот к органическим азидам

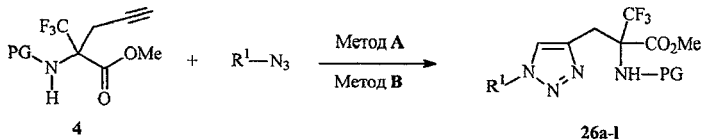
Известно, что структурный дизайн гистидина и гистамина является нетривиальной синтетической задачей, поэтому любая модификация, как имидазольного фрагмента, так и боковой цепи гистидина представляет собой одно из актуальных направлений современной биомедицинской химии

Нами разработан эффективный подход к синтезу функционально замещенных трифторметилсодержащих аза-аналогов гистидина. Метод основан на недавно предложенной Шарплесом и сотр концепции «click chemistry» 1,3-Диполярное циклоприсоединение ацетиленов к органическим азидам при катализе одновалентной медью является в настоящее время одной из наиболее эффективных «click» реакций. Этот подход позволяет быстро и селективно получать множество разнообразных производных 1,2,3-триазола, востребованных как с точки зрения потенциальных биоактивных веществ, так и для поиска новых материалов

Так, нами исследована медь-катализируемая реакция [3+2]-циклоприсоединения фторсодержащих α -аминокислот **4** с пропаргильной группой у α -атома углерода к

органическим азидом (Таблица 7) При этом установлено, что реакция легко может быть осуществлена двумя различными способами

- в органическом растворителе в присутствии 5-10 мольн % CuI,
- в водной среде с генерацией одновалентной меди *in situ* из медного купороса (5 мольн %) под действием аскорбата натрия



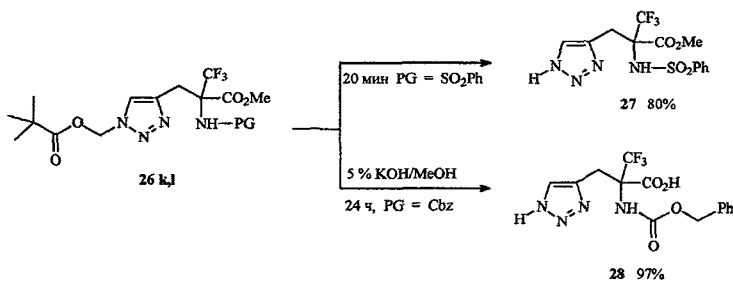
Метод А CuI (10 мольн %), DIPEA, THF,
Метод В CuSO₄, аскорбат Na, H₂O/t-BuOH

Таблица 7 1,3-Диполярное циклоприсоединение α -пропаргилсодержащих аминокислот к органическим азидам

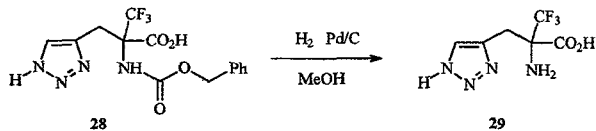
№	R ¹	Продукт	Метод	Выход, %
1	Ph	26a	В	89
2	Ph	26b	А	79
3	Ph	26c	А	77
4	Ph	26d	А	81
5		26e	В	91
6		26f	А	85
7		26g	А	83
8		26h	А/В	78/84
9		26i	А/В	82/92
10		26j	В	89
11		26k	В	80
12		26l	В	88

Во всех изученных реакциях селективно образуются соответствующие функционально замещенные α -трифторметил-аза-гистидины **26** с высокими выходами даже при комнатной температуре. Реакция демонстрирует принципиальную возможность введения в молекулу аминокислоты любой группы, например, ароматической, еще одной кислотной функции или сахара (Таблица 7). Кроме того, данный процесс отлично реализуется в воде, что не только отвечает современным требованиям «green chemistry», но и существенно облегчает выделение продуктов реакции чаще всего простой фильтрацией водноспиртового раствора (во всех случаях без колоночной хроматографии).

Для получения свободного аза-гистидина **29**, учитывая, что сам азид натрия и триметилсилилазид неэффективны в данной каталитической реакции, мы использовали пивалоилметилазид. Пивалоилметильная группа селективно подвергается щелочному гидролизу в 2 % NaOH за 20 минут, не затрагивая метилового эфира, либо может быть снята одновременно с метиловым эфиром при обработке 5 % спиртовой KOH за 24 часа, давая соответствующие производные **27** и **28**.



Снятие Cbz-защиты с аминогруппы **28** количественно осуществляется при каталитическом гидрировании водородом в метаноле, давая желаемый аналог гистидина **29** в свободном виде.



Выводы

- 1 Разработаны эффективные методы синтеза новых ненасыщенных производных α -CF₃- α -аминокислот, основанные на реакциях иминов метилтрифторпирувата с углеродными нуклеофилами, а также с метиленциклоалканами
- 2 Исследована комбинированная реакция внутримолекулярного метатезиса диолефинов с раскрытием-замыканием цикла при катализе комплексами рутения, приводящая к образованию 4-алкенил-2-трифторметилзамещенных производных пипекколиновой кислоты
- 3 Найдена новая рутений-катализируемая реакция tandemного присоединения диазоалкана/циклопропанирования енинов, позволяющая получать трифторметилзамещенные бициклические производные α -аминокислот с алкенильной цепью в *Z*- или *E*-конфигурации (в зависимости от природы диазосоединения)
- 4 Изучены реакции циклотримеризации 1,6- и 1,7-азадиенов с терминальными и интернальными ацетиленами при катализе комплексами рутения. При этом показано, что наиболее эффективным катализатором для данного процесса является $\text{Cr}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$, использование которого в количестве 1 моль % приводит с высоким выходом к фторированным производным пролина и тетрагидроизохинолин-2-карбоновой кислоты (ТIC) – конформационно жестких аналогов фенилаланина
- 5 Изучена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения α -CF₃- α -аминокислот, содержащих пропаргильную группу у α -атома углерода, к органическим азидам при катализе одновалентной медью. Реакция эффективно осуществляется как в органической, так и в водной среде и приводит к образованию новых функционально замещенных аналогов гистидина

Автор выражает искреннюю благодарность к х н А Ф Коломийцу, д х н И Л Одинец, д х н Н А Устынюку, д х н В А Ананикову, д х н А С Перегудову, к х н О И Артюшину, к х н П В Петровскому, к х н А Ю Сизову, к х н Т П Васильевой, к х н Н М Каримовой и проф П Дикснефу (Университет г Рен, Франция) за участие в выполнении отдельных этапов работы и полезные дискуссии

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях

- 1 S N Osipov, N M Kobel'kova, G T Shchetnikov, A F Kolomiets, C Bruneau, P H Dixneuf New synthesis of cyclic amino esters *via* ene reaction and ruthenium-catalysed ring rearrangement *Synlett*, 2001, 621
- 2 M Eckert, F Monnier, G T Shchetnikov, I D Titanyuk, S N Osipov, S Derrien, P H Dixneuf One step synthesis of fluorinated bicyclic aminoesters *via* ruthenium-catalysed carbene addition/cyclopropanation of enynes with diazoalkanes *Org Lett*, 2005, 3745
- 3 G T Shchetnikov, A S Peregudov, S N Osipov Effective pathway to the α -CF₃ – substituted azahistidine analogues *Synlett*, 2007, 1, 136
- 4 G T Shchetnikov, S N Osipov α -CF₃-substituted histidine aza-analogues *18th International Symposium on Fluorine Chemistry*, Bremen (Germany), 2006, p 255
- 5 S N Osipov, G T Shchetnikov Unsaturated fluorine-containing amino acids in metal-mediated transformations *18th International Symposium on Fluorine Chemistry*, Bremen (Germany), 2006, p 131
- 6 Г Т Щетников, С Н Осипов Эффективный подход к синтезу α -CF₃-замещённых аза-аналогов гистидина. 7-ая Всероссийская конференция «Химия Фтора», Москва, 2006, P-78

Подписано в печать 25 09 2007 г
Исполнено 26 09 2007 г г
Печать графаретная

Заказ № 770
Тираж 100 экз

Типография «11-й ФОРМАТ»
ИНН 7726330900
115230, Москва, Варшавское ш , 36
(495) 975-78-56
[www autoreferat ru](http://www.autoreferat.ru)