На правах рукописи

Гулевич Антон Васильевич

НОВЫЕ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕАГЕНТЫ ДЛЯ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ

02.00.03 - Органическая химия

003482722

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва

2009

Работа выполнена на кафедре химии нефти и органического катализа Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Ненайденко Валентин Георгиевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Нифантьев Илья Эдуардович
Химический факультет МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва

доктор химических наук, в.н.с.
Терентьев Александр Олегович
Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва

Ведущая организация: Уральский государственный технический университет — УПИ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург

Защита диссертации состоится 27 ноября 2009 года в 11 час. 00 мин. на заседании Диссертационного совета Д 501.001.97 при Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова по адресу: 119992, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Автореферат разослан 26 октября 2009 года

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
кандидат химических наук Ю.С. Кардашева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Изонитрилы представляют собой уникальные молекулы, содержащие двухвалентный атом углерода, который может подвергаться атаке как нуклеофилами, так и электрофилами. *Многокомпонентные реакции (МКР) на основе изонитрилов*, такие как конденсация Пассерини, Уги позволяют из нескольких простых молекул собирать сложные структуры, недоступные или труднодоступные другими методами синтеза. Особенно эффективны многокомпонентные реакции для синтеза аминокислот и пептидов – важнейших природных соединений, на основе которых создано большое число лекарственных препаратов. В последнее время особый интерес представляют *бифункциональные* реагенты, которые могут вступать в самые различные реакции, характерные как для одной, так и для другой функциональной группы, а также во внутримолекулярные реакции. Использование бифункциональных реагентов в многокомпонентных реакциях позволяет синтезировать широкий круг различных циклических и ациклических структур. Следовательно, разработка новых бифункциональных реагентов для многокомпонентных реакций является актуальной задачей современной органической химии.

Цель работы. Целью данной работы являлось исследование многокомпонентных реакций Пассерини и Уги на основе новых бифункциональных реагентов.

Научная новизна и практическая значимость.

На основе реакции Уги с 2-замещенными циклическими иминами разработан новый эффективный и универсальный метод синтеза 2-замещенных производных пролина и гомопролина, а также дипептидов на их основе.

Впервые детально изучена реакция Пассерини с CF_3-карбонильными соединениями. На основе реакции разработан новый подход к синтезу CF_3-оксикислот и CF_3-депсипептидов. Показано, что реакция может быть использована для синтеза хиральных депсипептидов, в том числе аналогов природных соединений.

Впервые проведена реакция Уги с CF_3-карбонильными соединениями. Выявлены особенности поведения CF_3-карбонильных соединений и показано, что реакция более эффективно протекает с участием CF_3-иминов. Предложен новый подход к синтезу CF_3-замещенных дипептидов.

Показано, что реакция Уги также протекает с полифторзамещенными циклическими иминами, содержащими 5-, 6- или 7- членный цикл. Разработан синтез дипептидов, содержащих остаток CF_3-пролина или его 6- и 7- членных гомологов.

Впервые исследованы особенности реакции тио-Уги. На основе полученных тиоамидов – продуктов реакции, разработан двухстадийный метод синтеза производных имидазола, содержащих аминоалкильный фрагмент. Показано, что стереохимия реакции тио-Уги противоположна стереохимии реакции Уги. На основе хиральных тиоамидов получены энантиомерно чистые производные имидазолов.

Показано, что органокаталитическая реакция Уги с длинноцепочечными диизонитрилами, содержащими 6, 7, 8, 10 или 12 CH_2-групп, открывает новый подход к синтезу искусственных рибонуклеаз. Предложенный подход позволяет синтезировать соединения, обладающие высокой активностью к расщеплению РНК.

Предложены новые перспективные хиральные амины для проведения диастереоселективной реакции Уги на основе производных α-D-фенилглицина. Исследовано влияние строения амина и условий на стереоселективность реакции. Показано, что предложенный подход позволяет провести целевую реакцию со стереоселективностью до 98% de.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 5 статей. Основные результаты исследования были представлены на конференциях:

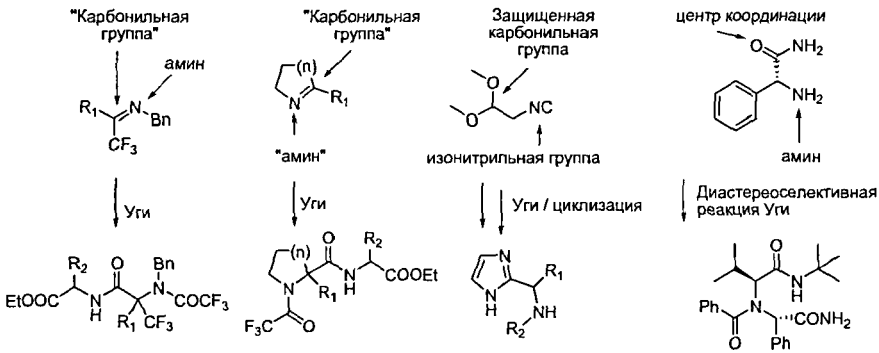
- *Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию А. Н. Коста (Россия, Москва, 2005);*
- *Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Россия, Новосибирск, 2007);*
- *15-ом Европейском симпозиуме по химии фтора (ESFC-15) (Чехия, Прага, 2007);*
- *XVIII-ом Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Россия, Москва, 2007),*
- *IV Международной конференции по многокомпонентным реакциям и родственной химии (Россия, Екатеринбург, 2009).*

Объём и структура работы. Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов. Иллюстративный материал содержит 105 схем, 28 таблиц и 1 рисунок. Список цитируемой литературы состоит из 182 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Эффективное применение бифункциональных реагентов обусловлено многими факторами. Так, использование иминов (содержащих одновременно карбонильную и аминную группы) эффективно для создания пептидных молекул, в том числе циклических производных. Применение изонитрила содержащего также защищенную карбонильную группу, перспективно с точки зрения постконденсационных гетероциклизаций. Производные фенилглицинамида были использованы нами в качестве хирального темплата для проведения диастереоселективной реакции Уги. Таким образом, реакции с бифункциональными блоками пердставляют интерес для синтеза широкого круга важных соединений (схема 1).

Схема 1. Некоторые бифункциональные реагенты, исследованые в работе



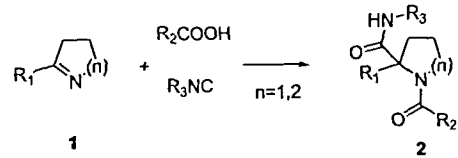
1. Реакция Уги с 2-замещенными циклическими иминами: синтез производных пролина и его гомологов

В рамках данной работы мы впервые провели реакцию Уги с 2-замещенными циклическими кетиминами, содержащими 5-, 6-, и 7-членный цикл. Реакция с 2-замещенными иминами открывает новый простой и эффективный путь синтеза замещенных производных пролина и гомопролина.

Мы исследовали влияние заместителей в иминной, изонитрильной и кислотной компонентах на скорость реакции и выход продукта. Было показано, что в реакцию вступают различные кислоты, при этом реакция наиболее эффективно протекает с участием сильных кислот (№ 1-6, таблица 1). Модельной кислотой для дальнейших исследований была выбрана CF_3COOH: реакция с ней протекает быстро, с высоким выходом, а трифторацетильная группа впоследствии может быть легко удалена из продукта реакции. В реакцию вступают 5-членные имины, содержащие алкильные заместители. В случае 6-членных иминов, содержащих алифатические и

ароматические заместители, реакция также протекает с высокими выходами (№ 13-18, таблица 1).

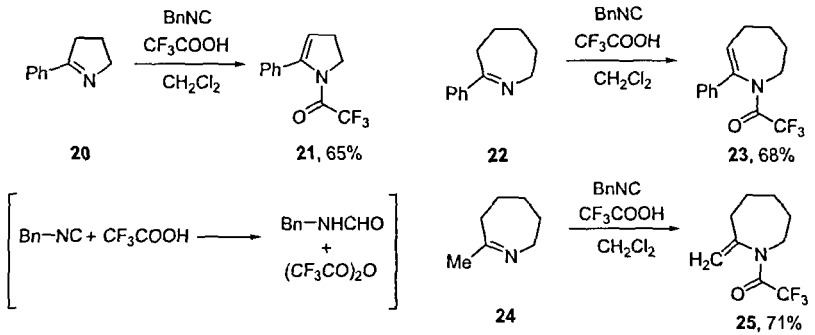
Таблица 1. Реакция Уги с различными иминами, кислотами и изонитрилами



№	n	R_1	R_2	R_3	Продукт	Выход, %
1	1	CH_3	CH_3	Bn	**2**	-
2	1	CH_3	Ph	Bn	**3**	50
3	1	CH_3	CH_2Cl	Bn	**4**	80
4	1	CH_3	$CHCl_2$	Bn	**5**	73
5	1	CH_3	CCl_3	Bn	**6**	78
6	1	CH_3	CF_3	Bn	**7**	83
7	1	Bn	CF_3	Bn	**8**	45
8	1	Bu	CF_3	Bn	**9**	95
9	1	i-Pr	CF_3	Bn	**10**	60
10	1	Циклопентил	CF_3	Bn	**11**	50
11	1	t-Bu	CF_3	Bn	**12**	95
12	1	CH_3	CF_3	4-BrC_6H_4	**13**	72
13	2	CH_3	CF_3	EtOOC	**14**	85
14	2	CH_3	CF_3	EtOOC	**15**	50
15	2	Bu	CF_3	Bn	**16**	84
16	2	Bn	CF_3	Bn	**17**	79
17	2	Ph	CF_3	EtOOC	**18**	67
18	2	Ph	CF_3	EtOOC	**19**	71

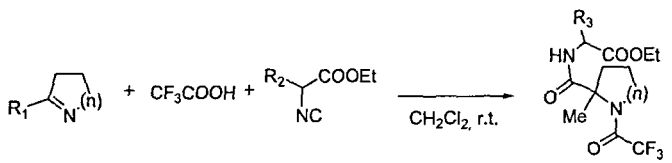
В случае 2-фенилпирролина **20** основным продуктом реакции является енамид **21** (схема 2). Образование **21** можно объяснить реакцией ацилирования имина трифторуксусным ангидридом, который образуется при взаимодействии CF_3COOH и изонитрила. Причиной такого поведения арилпирролинов могут быть более низкая основность исходного 2-фенилпирролина и меньшая реакционная способность соответствующего карбокатиона, а также энергетическая устойчивость образующейся сопряженной с ароматическим кольцом π-системы в **21**.

Схема 2. Образование енамидов в реакции Уги

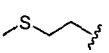
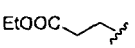
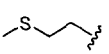
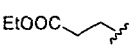


Мы обнаружили, что в случае семичленных иминов **22** и **24**, содержащих алкильные или арильные заместители, основными продуктами являются енамиды **23** и **25** (схема 2). Такое поведение 7-членных иминов, скорее всего, связано с их конформационными особенностями. Таким образом, мы показали, что различия в конформационном строении 5-, 6-, и 7-членных иминов напрямую влияют на протекание реакции Уги.

Таблица 2. Синтез пептидов, содержащих остаток пролина и гомопролина



26-34

№	n	R_1	R_2	Продукт	Выход, %
1	1	CH_3	CH_3	**26**	65
2	1	CH_3	Bn	**27**	55
3	1	CH_3		**28**	52
4	1	CH_3		**29**	56
5	2	Bu	CH_3	**30**	73
6	2	Ph	CH_3	**31**	72
7	2	Ph	Bn	**32**	84
8	2	Ph		**33**	68
9	2	Ph		**34**	69

Использование в качестве изонитрильной компоненты конденсации Уги производных природных аминокислот открывает новый метод синтеза ортогонально

защищенных полусинтетических дипептидов, содержащих остаток 2-замещенного *пролина или гомопролина (искусственной кислоты) и остаток природной* аминокислоты (таблица 2).

Таким образом, нами изучена реакция Уги с 2-замещенными циклическими иминами. Показано, что в случае 5- и 6- членных иминов происходит образование целевых производных аминокислот, а 7- членные имины приводят к продуктам трифторацилирования иминов. На основе реакции разработан новый простой, эффективный и универсальный метод синтеза 2-замещенных производных пролина и гомопролина, а также дипептидов на их основе.

2. Полифторкарбонильные соединения в реакциях Пассерини и Уги

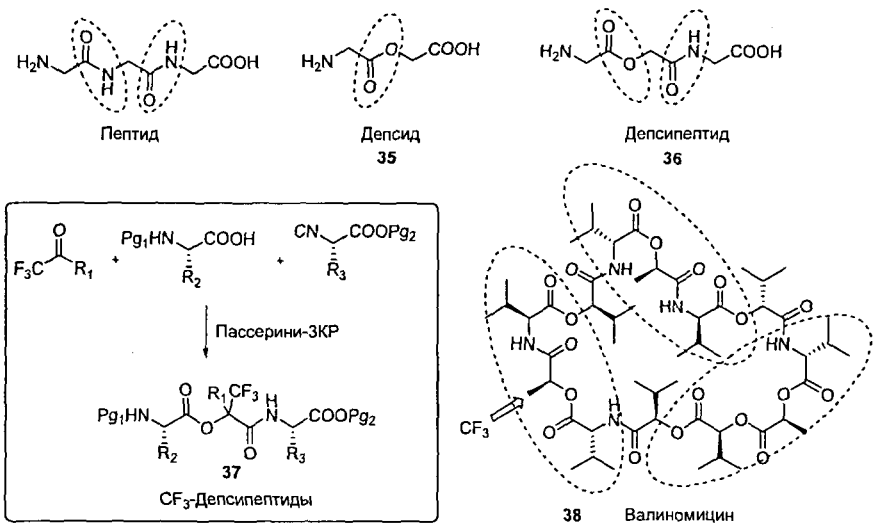
Полифторкарбонильные соединения обладают уникальными свойствами, например, высокой карбонильной активностью. Однако, несмотря на внимание, которое уделяется изучению полифторкарбонильных соединений, они практически не были исследованы в многокомпонентных реакциях с изонитрилами. В литературе описано только два примера реакции Пассерини с полифторзамещенными карбонильными соединениями, тогда как реакция Уги с полифторкарбонильными соединениями ранее не проводилась. Таким образом, полифторкарбонильные соединения представляют собой перспективные реагенты для многокомпонентных реакций и синтеза новых фторосодержащих пептидных молекул. Трифторметильная группа *проявляет уникальные стереоэлектронные и биохимические свойства, поэтому* введение трифторметильной группы значительно изменяет свойства молекулы, такие как липофильность, гидрофильность и, как следствие, биологическую активность.

2.1. Реакция Пассерини с CF_3-карбонильными соединениями

Реакция Пассерини с участием CF_3-карбонильных соединений, помимо теоретического интереса, может быть использована для синтеза производных трифтормолочной кислоты и CF_3-депсипептидов (схема 3). Депсипептиды – это производные пептидов, в которых одна или несколько амидных связей заменены сложноэфирными. В последнее время депсипептидам уделяется много внимания как потенциальным кандидатам для создания противораковых препаратов. Одним из наиболее известных представителей депсипептидов является валиномицин **38** - природный противогрибковый антибиотик, состоящий из повторяющихся депсипептидных фрагментов. Предложенный нами подход, основанный на реакции Пассерини, позволяет синтезировать фторированные фрагменты для введения в

природные депсипептиды с целью изменения их биологических свойств. Таким образом, CF_3-депсипептиды, полученные по реакции Пассерини, могут обладать новыми биохимическими особенностями, что значительно расширит область их применения в медицинской химии.

Схема 3. Реакция Пассерини с участием CF_3-карбонильных соединений



На первом этапе работы мы обратили внимание на простейший полифторированый альдегид – трифторацетальдегид (фтораль). Наиболее удобной формой газообразного фтораля (т. кип. ~ -18°C) является коммерчески доступный полуацеталь **39**. Мы обнаружили, что **39** вступает в реакцию Пассерини, при этом производное трифторметилоксикислоты **44** образуется с практически количественным выходом и не требует очистки реакционной смеси. CF_3-Кетоны **40-43** также вступают в реакцию и приводят к соответствующим производным трифторметилзамещенных оксикислот **44-48** с высокими выходами (схема 4).

Схема 4. Полифторкарбонильные соединения в реакции Пассерини

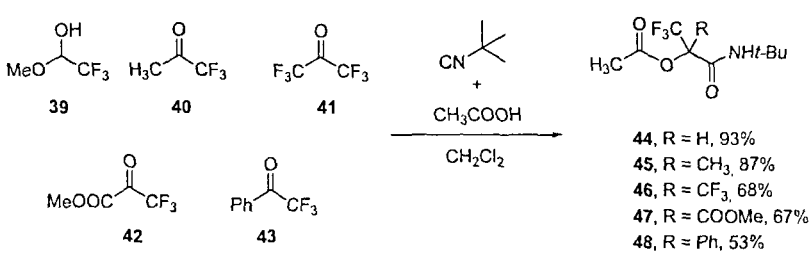
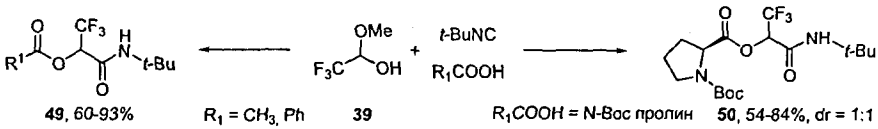
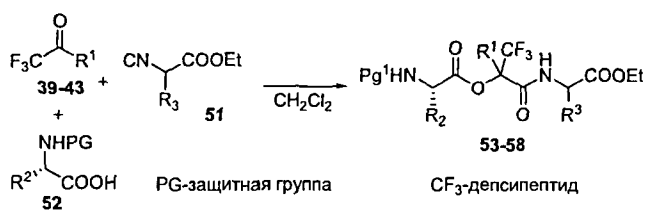


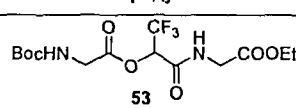
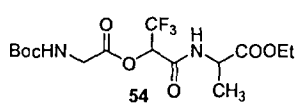
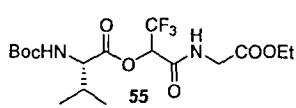
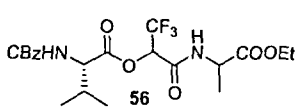
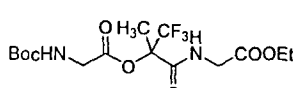
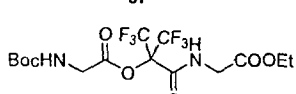
Схема 4. Влияние кислотной компоненты



В реакцию вступают различные кислоты, такие как уксусная и бензойная кислоты, а также N-защищенные аминокислоты (схема 4). В этом случае продукты **50** образуются в виде смеси диастереомеров (1:1), таким образом, аминокислоты не проявляют стереоиндукции в реакции Пассерини, что согласуется с литературными данными для реакции с нефторированными аналогами.

Таблица 3. Синтез CF_3-депсипептидов

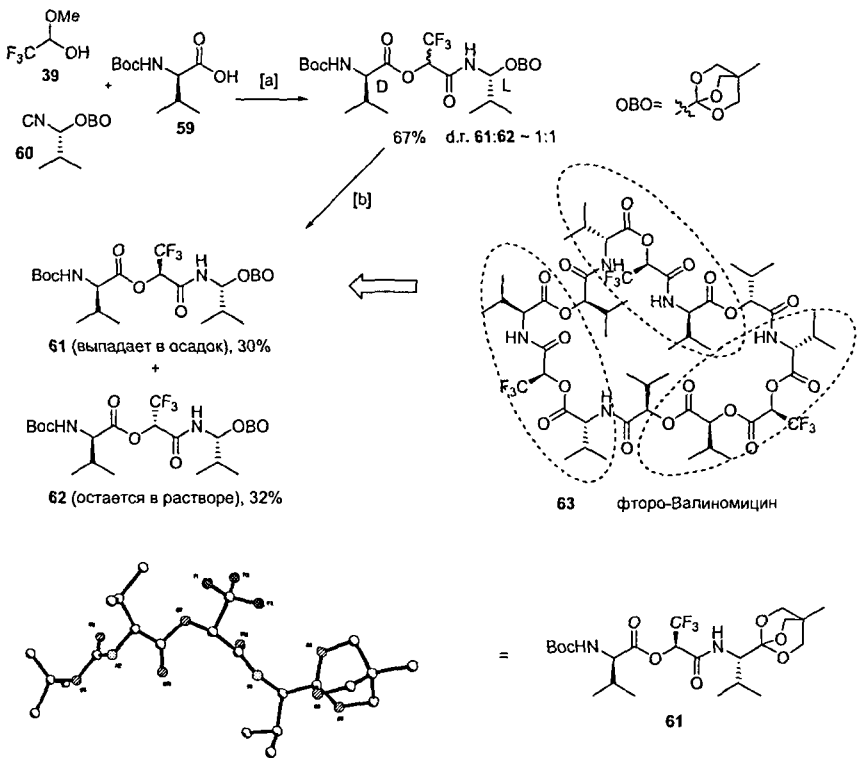


№	R_1	R_2	R_3	PG	Продукт	Выход, %
1	H	H	H	Boc	 **53**	62
2[a]	H	H	CH_3	Boc	 **54**	55
3[a]	H	*i*-Pr	H	Boc	 **55**	58
4[a,b]	H	*i*-Pr	CH_3	CBz	 **56**	58
5	CH_3	H	H	Boc	 **57**	35
6	CF_3	H	H	Boc	 **58**	64

[a] d.r. ~ 1:1; [b] реакция проводилась в ТГФе

Проведение реакции Пассерини с участием производных изоцианоуксусной кислоты **51** и защищенных аминокислот **52** открывает новый путь синтеза CF_3-замещенных депсипептидов **53-58**. Реакция протекает с широким кругом субстратов и приводит к целевым ортогонально защищенным CF_3-депсипептидам с хорошими выходами (Таблица 3). *Трет*-бутоксикарбонильная группа (Boc) показала себя наилучшим образом как защитная группа для аминокислот. В случае замещенных исходных реагентов продукты **54-56** были выделены в виде неразделимых смесей диастереомеров ~1:1 (данные ЯМР).

Схема 5. Синтез хиральных CF_3-депсипептидов



[a] CH_2Cl_2; [b] петролейный эфир/ хлороформ (10 / 1) кристаллизация

Наибольший интерес для органического синтеза представляет синтез энантиомерно чистых соединений. Мы попытались осуществить диастереоселективный вариант реакции с участием Boc-*D*-валина **59** и хирального изоцианоацетата **60** (не подверженного рацемизации). К сожалению, мы не

обнаружили стереоиндукции от двух хиральных компонент, смесь диастереомеров **61**, **62** (~ 1:1) была выделена с общим выходом 67%. Однако полученная смесь диастереомеров может быть легко разделена кристаллизацией: чистые изомеры **61** и **62** были выделены и охарактеризованы. РСА- анализ показал, что полученный депсипептид **61** имеет такое же пространственное строение, как и фрагмент валиномицина, и может быть использован для дальнейшего синтеза фтор-модифицированого валиномицина **64**.

Таким образом, мы впервые провели реакцию Пассерини с полуацеталем трифторацетальдегида **39**. Поведение других CF_3-карбонильных соединений в реакции Пассерини также было подробно изучено. На основе реакции был предложен *новый метод синтеза амидов трифтормолочной кислоты*, а *также пептидов на ее* основе (депсидов). Также мы впервые осуществили синтез трифторметил депсипептидов, и показали эффективность метода для синтеза диастереомерно чистых продуктов.

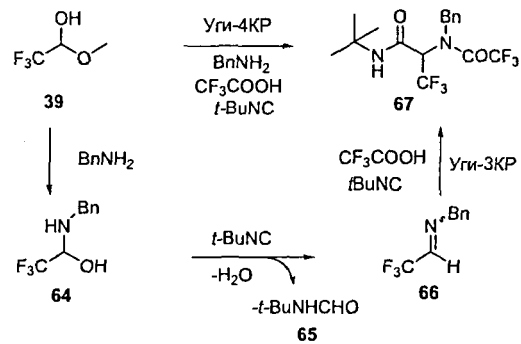
2.2. Реакция Уги с участием CF_3-карбонильных соединений и иминов

Реакция Уги с участием трифторметилзамещенных альдегидов и кетонов выглядит перспективной для синтеза фтор-модифицированых молекул, особенно производных аминокислот. Фтор-модифицированные аминокислоты широко используются в энзимологии, фармакологии, медицинской и агрохимии. Таким образом, многокомпонентный синтез CF_3-аминокислот и пептидов является важной синтетической задачей.

Мы начали наше исследование с изучения простейшего карбонильного *соединения- трифторацетальдегида (в виде его полуацеталя* **39**). *Оказалось, что* четырехкомпонентная реакция Уги с участием **39** приводит к продукту **67** с выходом всего около 20%. Причиной этого является образование стабильного полуаминаля **64**, который самопроизвольно не отщепляет молекулу воды. Мы предположили, что изонитрил может выступать не только в качестве нуклеофила в реакции Уги, но и в качестве водоотнимающего реагента (происходит образование формамида **65**). Оказалось, что при увеличении количества изонитрила до 3 эквивалентов выход реакции немного повышается, но все равно достаточно низок – 34%. Однако реакцию можно провести с выходом до 52% в присутствии молекулярных сит. Мы нашли, что наиболее эффективно реакция протекает с использованием предварительно полученного имина **66**, выход в этом случае составил около 90%. Таким образом, 3-х

компонентная реакция Уги с участием предварительно полученных CF_3-иминов более эффективна, чем ее 4-х компонентный вариант с CF_3-карбонильными соединениями.

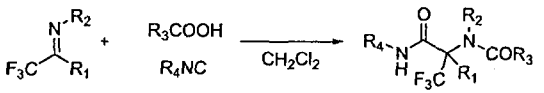
Таблица 4. CF_3-альдегид и имин в реакции Уги



№	Условия	Выход, %
1	CF_3COOH (1 экв.), *t*-BuNC (1 экв.)	21
2	CF_3COOH (1 экв.), *t*-BuNC (3 экв.)	34
3	CF_3COOH (1 экв.), *t*-BuNC (1 экв.), MS 4Å	52
4	Имин **66**, CF_3COOH (1 экв.), *t*-BuNC (1 экв.)	89

Реакция Уги с CF_3-иминами приводит к целевым амидам трифторметилзамещенных аминокислот с высокими выходами (таблица 5). В реакцию вступают только достаточно сильные кислоты, такие как $ClCH_2COOH$ (pKa 2.85), $Cl_2CHCOOH$ (pKa 1.48), CCl_3COOH (pKa 0.7) и CF_3COOH (pKa 0.23), что связано с пониженой основностью иминов из-за электроноакцепторного влияния CF_3-группы. Имины фтораля и трифторацетона приводят к продуктам с высокими выходами (№1-10, таблица 5). Имин трифторацетофенона менее реакционоспособен, возможно из-за пониженной электрофильности иминной группы и стерической затрудненности (№11-12). Наименее реакционноспособные и наиболее стерически затрудненные имины гексафторацетона не вступают в реакцию Уги (№13-14). Изонитрильная компонента практически не влияет на протекание реакции: алифатические, ароматические, и стерически затрудненные изонитрилы вступают в реакцию в мягких условиях и образуют продукты с высокими выходами. Таким образом, предложенная реакция протекает с широким кругом субстратов и является универсальным методом синтеза производных CF_3-замещенных аминокислот.

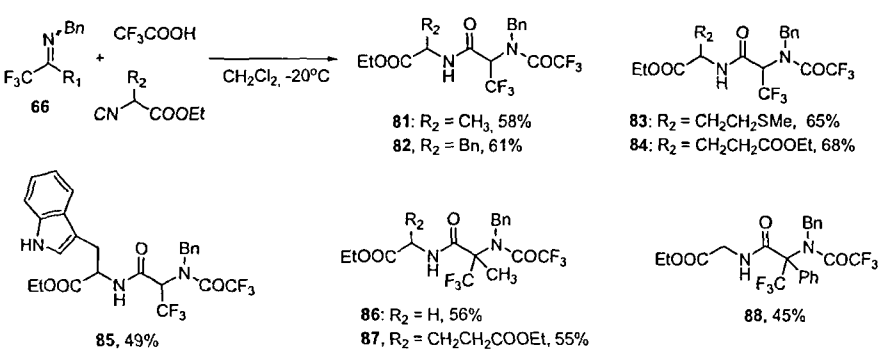
Таблица 5. Реакция Уги с CF_3-иминами



№	R_1	R_2	R_3	R_4	Продукт	Выход, %
1	H	Bn	CF_3	*t*-Bu	**67**	89
2	H	Bn	CH_2Cl	4-$MeOC_6H_4CH_2$	**68**	60
3	H	Bn	$CHCl_2$	4-$MeOC_6H_4CH_2$	**69**	58
4	H	Bn	CCl_3	Bn	**70**	75
5	H	Bn	CF_3	Bn	**71**	88
6	CH_3	*i*-Pr	CF_3	Bn	**72**	64
7	CH_3	*i*-Pr	CCl_3	Bn	**73**	40
8	CH_3	*i*-Pr	CF_3	4-MeC_6H_4	**74**	57
9	CH_3	Bn	CF_3	Bn	**75**	70
10	CH_3	Bn	CF_3	*t*-Bu	**76**	73
11	Ph	Bn	CF_3	Bn	**77**	45
12	Ph	Bn	CF_3	*t*-Bu	**78**	не идет
13	CF_3	4-$MeOC_6H_4$	CF_3	Bn	**79**	не идет
14	CF_3	CH_2CH_2Ph	CF_3	Bn	**80**	не идет

Использование производных изоцианоуксусной кислоты в качестве изонитрильной компоненты в реакции Уги позволяет осуществить синтез дипептидов. Мы разработали новый подход к синтезу полусинтетических дипептидов **81-88**, содержащих одновременно остаток природной кислоты и остаток CF_3-аминокислоты (Схема 6).

Схема 6. Многокомпонентный синтез CF_3-пептидов



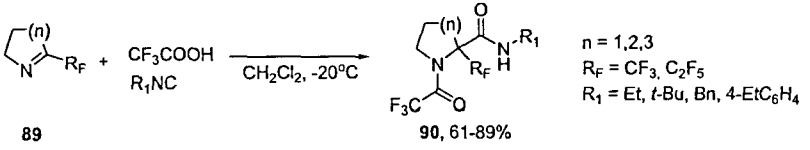
Следует отметить, что реакция позволяет синтезировать дипептиды, содержащие разнообразные CF_3-аминокислоты, например, CF_3-глицин **81-85**, CF_3-

аланин **86-87** или CF_3-фенилглицин **88** с хорошими выходами. Полученные ортогонально защищенные дипептиды могут представлять интерес для химии биологически активных соединений и медицинской химии.

2.3. Реакция Уги с циклическими полифторзамещенными иминами

Полифторзамещенные циклические имины также вступают в реакцию Уги. В отличие от нефторированных иминов, в реакцию вступают не только 5- и 6- членные, но и 7-членные имины. Реакция является простым и универсальным методом синтеза производных полифторзамещенного пролина и его гомологов (схема 7).

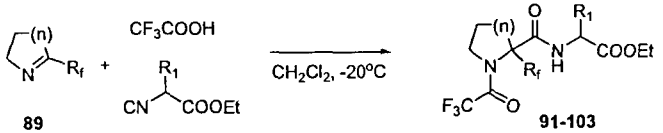
Схема 7. Реакция Уги с циклическими полифторзамещенными иминами



89 **90**, 61-89%

Используя данный подход, мы синтезировали серию дипептидов, содержащих остаток полифторзамещенной циклической аминокислоты (пролина, пипеколиновой кислоты или азепанкарбоновой кислоты). Следует отметить, что метод также эффективен для синтеза C_2F_5 –замещенных производных (таблица 6).

Таблица 6. Синтез дипептидов полифторзамещенного пролина и его аналогов



89 **91-103**

№	n	R_f	R_1	Продукт	Выход, %
1	1	CF_3	Me	**91**	61
2	1	CF_3	Bn	**92**	60
3	1	CF_3	$MeSCH_2CH_2$	**93**	67
4	1	CF_3	$MeSCH_2CH_2$	**94**	51
5	1	CF_3	3-индолилCH_2	**95**	59
6	1	C_2F_5	Me	**96**	53
7	2	CF_3	H	**97**	79
8	2	CF_3	Me	**98**	56
9	2	CF_3	$MeSCH_2CH_2$	**99**	44
10	2	CF_3	$MeSCH_2CH_2$	**100**	50
11	2	C_2F_5	Me	**101**	50
12	3	CF_3	H	**102**	54
13	3	CF_3	*i*-Pr	**103**	59

Таким образом, мы впервые изучили реакцию Уги с 2-полифторзамещенными циклическими иминами. На основе реакции мы предложили эффективный многокомпонентный подход к синтезу производных пролина, его гомологов и дипептидов на их основе, содержащих CF_3- или C_2F_5 заместители.

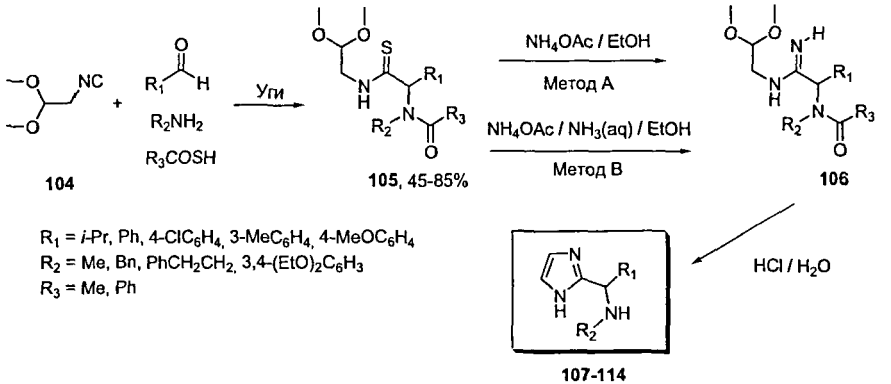
3. Новый метод синтеза имидазолов на основе реакции Уги

Реакция Уги широко используется для создания различных гетероциклических систем. Использование *бифункциональных изонитрилов* сильно расширяет возможности многокомпонентных конденсаций. Интересным объектом для изучения является диметоксиэтилизонитрил **104**, содержащий скрытую карбонильную, активную метиленовую и изонитрильную группы, что делает его очень привлекательным для проведения различных постконденсационных циклизаций.

Реакция тио-Уги (реакция Уги с участием тио-карбоновых кислот) является эффективным методом синтеза тиоамидов. На основе реакции тио-Уги мы предложили новый, простой, эффективный и доступный метод синтеза производных имидазола, основанный на высокой реакционной способности тиоамидной группы в продуктах **105** по отношению к нуклеофилам. Использование в качестве такого нуклеофила аммиака позволяет осуществить синтез амидинов **106** и их последующую циклизацию в кислой среде в производные имидазола **107-114**.

На первом этапе работы мы изучили влияние аминной и карбонильной компонент на протекание реакции тио-Уги. Оказалось, что реакция протекает с широким кругом альгегидов и аминов, содержащих как ароматические, так и алифатические заместители, а целевые тиоамиды образуются, в большинстве случаев, с высокими выходами. К ограничениям реакции следует отнести то, что ароматические кетоны, а также анилины, содержащие электроноакцепторные группы, не образуют целевых тиоамидов. Таким образом, реакция тио-Уги является эффективным методом синтеза тиоамидов **105**. На основе продуктов реакции тио-Уги **105** мы разработали простой двухстадийный метод синтеза 2-аминоалкилимидазолов **107-114**, содержащих различные заместители: На первой стадии проводится синтез амидинов **106** с использованием реагентов на основе аммиака, последующая их циклизация в кислой среде без предварительного выделения приводит к образованию 2-аминоалкилимидазолов **107-114** с хорошими выходами (таблица 7).

Таблица 7. Синтез производных имидазола.



104 105, 45-85% 106

R_1 = *i*-Pr, Ph, 4-ClC_6H_4, 3-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$
R_2 = Me, Bn, $PhCH_2CH_2$, 3,4-$(EtO)_2C_6H_3$
R_3 = Me, Ph

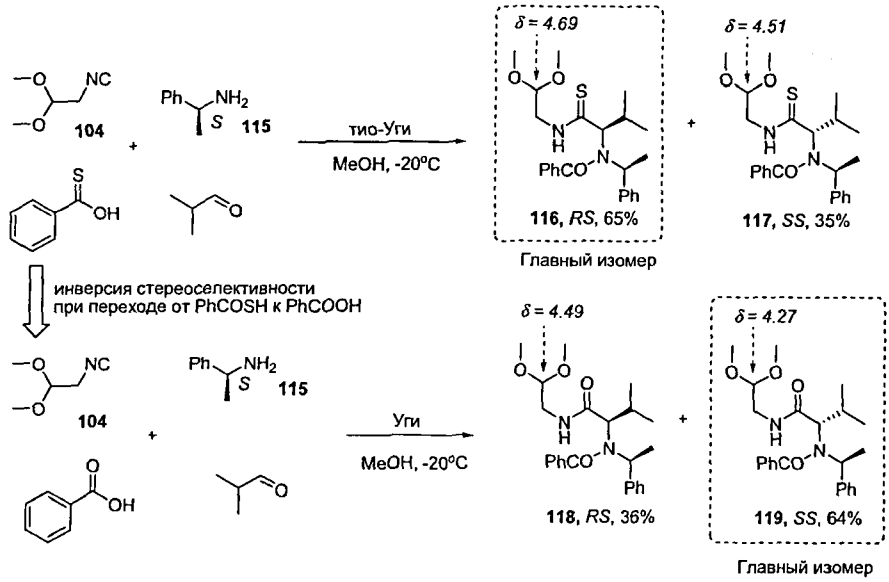
107-114

№	R_1	R_2	Метод	Продукт	Выход, %
1	Bn	4-ClC_6H_4	A	**107**	61
2	$PhCH_2CH_2$	4-ClC_6H_4	A	**108**	72
3	Me	*i*-Pr	B	**109**	63
4	3,4-$(EtO)_2C_6H_3$	*i*-Pr	B	**110**	64
5	Bn	Ph	A	**111**	67
6	Bn	3-MeC_6H_4	A	**112**	61
7	Bn	4-$MeOC_6H_4$	A	**113**	59
8	Bn	*i*-Pr	B	**114**	69

3.1. Изучение диастереоселективности реакции тио-Уги

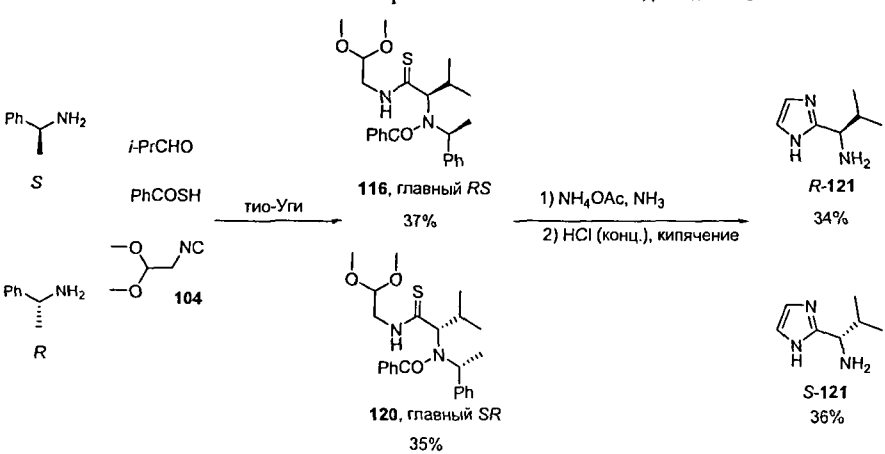
Мы изучили диастереоселективный вариант реакции тио-Уги, используя хиральный фенилэтиламин **115**, и сравнили его с результатом обычной реакции Уги (схема 8). Оказалось, что стереохимический результат реакции тио-Уги с тиобензойной кислотой противоположен результату реакции Уги с бензойной кислотой. Это связано с более высокой нуклеофильностью тиокарбоксилат-иона. Несмотря на невысокую стереоселективность, преимуществом подхода является то, что мажорный изомер **116** может быть выделен в чистом виде с помощью колоночной хроматографии. Определение абсолютной конфигурации тиоамидов **116-119** было проведено на основе сравнения спектров ЯМР тиоамидов с литературными данными.

Схема 8. Диастереоселективный вариант реакции тио-Уги



На основе предложенного диастереоселективного варианта реакции тио-Уги, мы синтезировали хиральные тиоамиды **116** (RS) и **120** (SR), которые могут быть использованы для синтеза хиральных 2-аминоалкилимидазолов. По отработанной методике мы синтезировали оба энантиомера 2-замещенного имидазола **121** – ключевого соединения в синтезе SB 203386 (ингибитора ВИЧ протеазы). В процессе кислотной циклизации происходит удаление α-метилбензильной группа и реакция приводит к незащищенным аминам **121** со средними выходами (схема 9).

Схема 9. Синтез хиральных 2-аминоалкилимидазолов **121**



Таким образом, мы впервые осуществили диастереоселективную реакцию тио-Уги и исследовали влияние условий реакции на стереоселективность. Мы обнаружили, что стереоселективность реакции тио-Уги противоположна селективности реакции Уги. Нами были синтезированы хиральные тиоамиды и был предложен метод определения их абсолютной конфигурации на основе ЯМР спектров. Была разработана эффективная методика синтеза производных имидазола на основе продуктов реакции тио-Уги. На основе хиральных тиоамидов был предложен новый метод синтеза хиральных 2-аминоалкилимидазолов. Изучены возможности и ограничения метода.

4. Синтез искусстевенных рибонуклеаз (РНКаз) на основе алифатических диизонитрилов

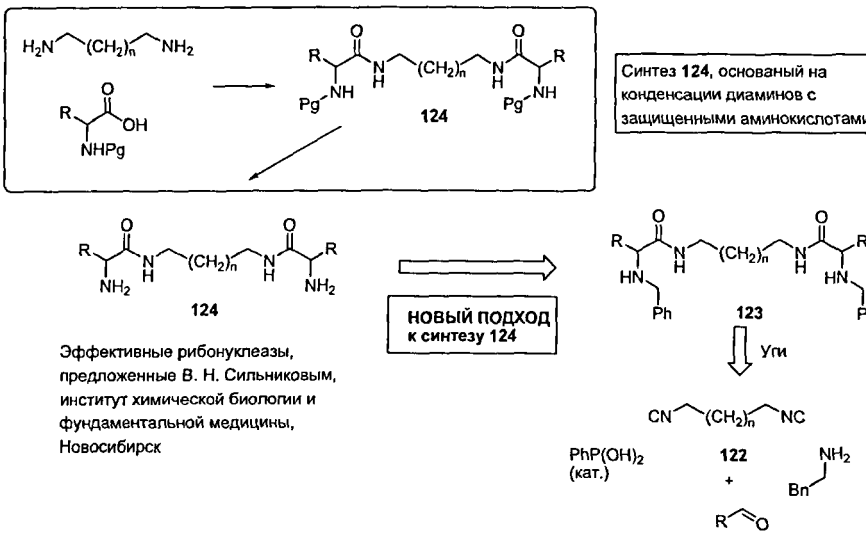
Для решения ряда фундаментальных и прикладных задач молекулярной биологии значительный интерес представляют соединения, обладающие свойством расщеплять фосфодиэфирные связи в РНК в физиологических условиях. Одним из подходов, направленных на решение данной проблемы, заключается в создании искусственных рибонуклеаз (РНКаз) - небольших синтетических молекул, способных катализировать гидролиз РНК. Такие соединения могут быть использованы для изучения пространсвенной структуры РНК, а их присоединение к антисмысловым олигонуклеотидам открывает путь к созданию сайт-специфиных РНКаз, которые могут стать высокоэффективными терапевтическими препаратами.

Недавно в группе д.х.н. В. Н. Сильникова (Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск) был синтезирован ряд искусственных РНКаз **124** на основе коротких пептидов, моделирующих каталитические центры природных ферментов: рибонуклеазы А и *T1 (схема 10)*.

Соединения **124** были получены из соответствующих диаминов конденсацией с природными аминокислотами. Этот подход существенно ограничивает разнообразие соединений, которые могут быть получены (R – заместители природных аминокислот), следовательно, разработка новых методов, позволяющих осуществлять синтез соединений типа **124**, содержащие не только заместители природных аминокислот, но и другие заместители, является важной задачей. Нами предложен новый метод синтеза соединений **124**, содержащих алифатический линкер разной длины и остатки природных и неприродных аминокислот. Мы предположили, что целевые соединения могут быть получены с использованием модифицированной

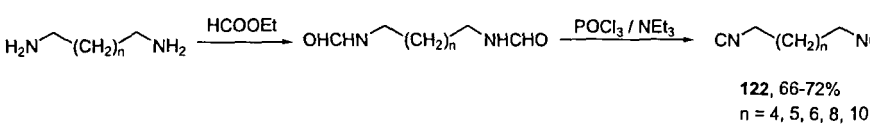
трехкомпонентной каталитической реакции Уги, исходя из алифатических диизонитрилов **122**, а также карбонильных соединений и аминов.

Схема 10. Новый подход к синтезу искусственных рибонуклеаз **124**



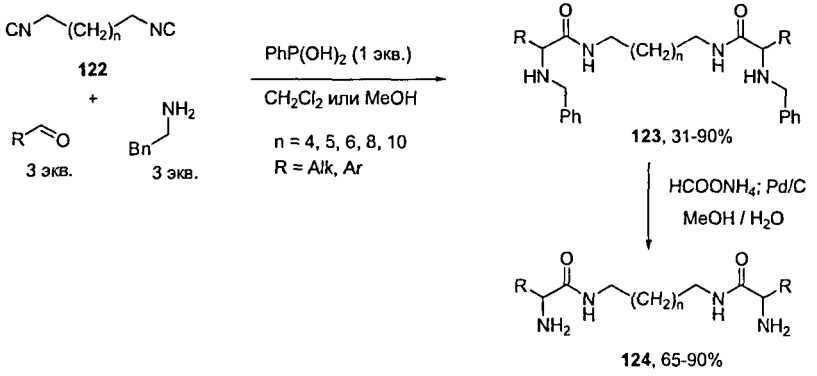
На первой стадии мы синтезировали серию диизонитрилов **122**, содержащих 6,7,8,10 и 12 CH_2-групп, с использованием стандартного подхода (схема 11).

Схема 11. Синтез длинноцепочечных диизонитрилов **122**



Далее мы подобрали условия протекания реакции и синтезировали ряд продуктов реакции Уги **123**, содержащих различное число CH_2-групп, используя недавно разработанный органокаталитический метод с участием фенилфосфиновой кислоты. Реакция приводит напрямую к аминам **123**, при этом отпадает необходимость удаления остатка кислоты из продуктов реакции. Удаление бензильной группы из соединений **123** с использованием каталитического гидрирования позволило нам синтезировать целевые амины **124** с высокими выходами (схема 12). Полученные соединения показали высокую рибонуклеазную активность и в настоящее время проходят испытания на противовирусную активность и токсичность на клеточных структурах.

Схема 12. Синтеза новых РНКаз

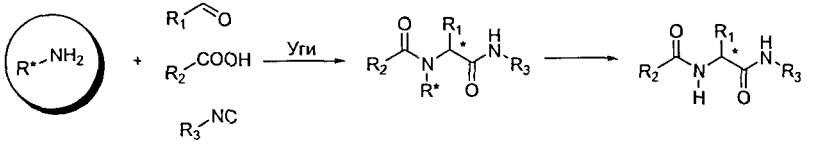


Таким образом, полученные соединения являются перспективными рибонуклеазами, и с помощью предложенного метода могут быть получены с использованием доступных реагентов в одну или две стадии.

5. Новые хиральные темплаты для диастереоселективной реакции Уги

Стереоселективные многокомпонентные реакции (Asymmetric Multicomponent Reactions, AMCRs) – одна из наиболее интересных и перспективных областей многокомпонентной химии. Особый интерес представляет проведение стереоселективной реакции Уги. Известно, что использование хиральных аминов – наиболее эффективный способ проведения стереоселективной реакции Уги. Со времен открытия в 1959 году реакции Уги проводится поиск наиболее эффективного амина для проведения стереоселективной реакции Уги. Идеальный амин должен удовлетворять следующим критериям (схема 13):

Схема 13. Идеальный амин в реакции Уги

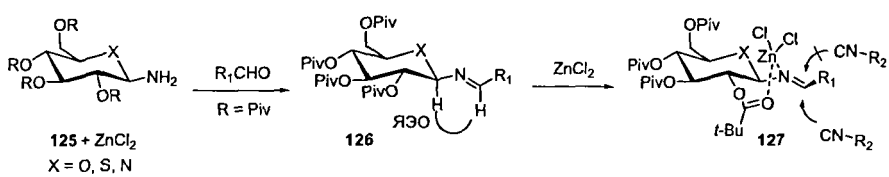


1. Реакция должна протекать максимально селективно с широким кругом субстратов и с высокими выходами.
2. После реакции остаток амина должен легко удаляться без разрушения остальной части молекулы.
3. Амин должен быть стабилен при хранении.

4. Синтез обоих изомеров хирального амина должен быть максимально простым. В идеале - амин должен быть коммерчески доступным соединением.
5. Амин должен иметь максимально низкую молекулярную массу, для выполнения принципа экономии атомов.

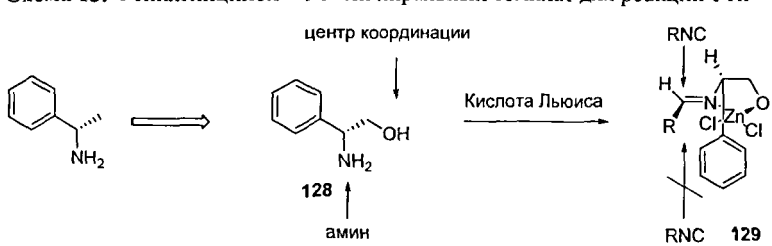
В литературе описаны несколько хиральных темплатов для проведения стереоселективной реакции Уги, но все они имеют свои существенные недостатки. Наиболее эффективными являются темплаты на основе аминосахаров. Проведение реакции Уги с этими соединениями в присутствии кислоты Льюиса приводит к продуктам с высокой стереоселективностью, причиной которой является то, что в образующемся комплексе имина и кислоты Льюиса подход изонитрила с одной из сторон затруднен (схема 14). Однако следует отметить, что все амины на основе сахаров крайне неэффективны с точки зрения принципа экономии атомов (минимальная молекулярная масса аминов примерно 350 г/моль) и не являются универсальными для широкого круга заместителей. Таким образом, хиральный темплат, полностью удовлетворяющий вышеизложенным требованиям, для проведения диастереоселективной реакции Уги до сих пор не найден.

Схема 14. Аминосахара как хиральные темплаты для реакции Уги



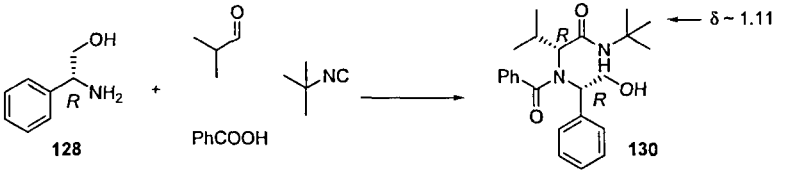
Основываясь на принципе координации промежуточного имина с кислотой Льюиса, мы предложили использовать коммерчески доступный α-*D*-фенилглицинол **128**, содержащий аминную группу, а также дополнительный центр координации с кислотой Льюиса. Образующийся имин способен образовывать комплекс **129** с кислотой Льюиса, в котором подход изонитрила с одной из сторон затруднен.

Схема 15. Фенилглицинол – новый хиральный темплат для реакции Уги



Мы нашли, что оптимальной кислотой Льюиса для проведения диастереоселективной реакции являются соли Zn^{2+}, при этом хлорид цинка показал наилучшую селективность. Оптимизация условий позволила нам получить продукт **130** со стереоселективностью до 96% de (таблица 8).

Таблица 8. Фенилглицинол в реакции Уги



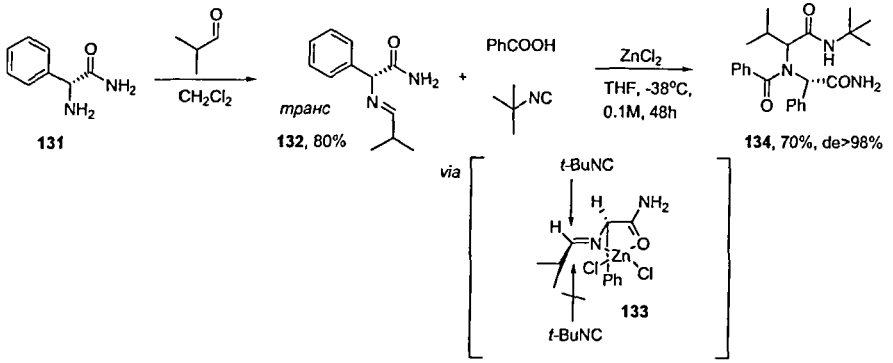
№	Кислота Льюиса	Условия	de[a]
1	$Yb(OTf)_2$, 0.1eq.	THF, -30°C, 0.1M	~77%
2	$BF_3{*}Et_2O$, 1eq.	THF, -30°C, 0.1M	Не идет
3	$NiCl_2$, 1eq.	THF, -30°C, 0.1M	Не идет
4	$Al(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$, 1 eq.	THF, -30°C, 0.1M	Не идет
5	$Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$, 1eq	THF, -30°C, 0.1M	Не идет
6	$MgCl_2$, 1eq.	THF, -30, 0.1M	Не идет
7	$Zn(OTf)_2$, 1eq.	THF, -30°C, 0.1M	~89.5%
8	$ZnBr_2$, 1eq.	THF, -30°C, 0.1M	~93%
9	$ZnCl_2$, 1eq.	THF, -30°C, 0.1M	~94%
10	**$ZnCl_2$, 1eq.**	**THF, -38°C, 0.1M**	**~96%**

[a] de было определено с помощью ГХМС и ЯМР

С целью улучшения стереоселективности мы продолжили поиск хирального темплата среди производных фенилглицина. Мы нашли, что проведение реакции Уги с использованием α-*D*-фенилглицинамида **131** позволиляет провести модельную реакцию со стереоселективностью до 98% de и высоким выходом (схема 16).

Исходя из литературных данных и данных ЯМР спектроскопии, мы предположили, что высокая стереоселективность обусловлена образованием промежуточного комплекса имина с $ZnCl_2$ **133**, в котором подход изонитрила с одной из сторон затруднен, и продукт **134** образуется в виде одного диастереомера Мы предполагаем, что более высокая селективность при использовании α-*D*-фенилглицинамида **131** (по сравнению с α-*D*-фенилглицинолом **128**) обусловлена более жесткой структурой промежуточного комплекса **133** из-за присутствия в молекуле амидной группы (схема 16).

Схема 16. Фенилглицинамид **131** – новый хиральный темплат для реакции Уги



Таким образом, мы показали, что α-*D*-фенилглицинол и α-*D*-фенилглицинамид являются эффективными хиральными темплатами для проведения стереоселективной реакции Уги: реакция с ними протекает с высокими выходами и стереоселективностью до 98% de.

Выводы

1. Изучена реакция Уги с 2-замещенными циклическими иминами. Показано, что в случае 5- и 6- членных иминов происходит образование целевых производных аминокислот, а 7- членные имины не приводят к целевым продуктам. На основе реакции разработан новый простой, эффективный и универсальный метод синтеза 2-замещенных производных пролина и гомопролина, а также дипептидов на их основе.

2. Исследована реакция Пассерини с CF_3-карбонильными соединениями. На основе реакции разработан новый эффективный подход к синтезу CF_3-оксикислот и CF_3-депсипептидов. Показано, что реакция может быть использована для синтеза хиральных депсипептидов, в том числе аналогов природных соединений.

3. Впервые изучена реакция Уги с CF_3-карбонильными соединениями. Выявлены особенности поведения CF_3-карбонильных соединений и показано, что реакция более эффективно протекает с участием CF_3-иминов. Предложен новый подход к синтезу CF_3-дипептидов.

4. Показано, что реакция Уги также протекает с циклическими полифторзамещенными иминами, содержащими 5-, 6- или 7- членный цикл. На основе реакции осуществлен синтез дипептидов, содержащих остаток CF_3-пролина или его 6- и 7- членных гомологов.

5. *Впервые исследованы особенности и стереохимия реакции тио-Уги.* Показано, что стереохимия реакции тио-Уги противоположна стереохимии реакции Уги. На основе полученных тиоамидов разработан двухстадийный метод синтеза производных 2-аминоалкилимидазола, в том числе и в диастереоселективном варианте.

6. *На основе реакции Уги с длинноцепочечными диизонитрилами,* содержащими 6, 7, 8, 10 или 12 CH_2-групп, предложен новый подход к синтезу искусственных рибонуклеаз, позволяющий синтезировать соединения с широким кругом заместителей.

7. Предложены новые перспективные хиральные амины для проведения диастереоселективной реакции Уги: α-*D*-фенилглицинол и α-*D*-фенилглицинамид. Показано, что проведение реакции Уги с использованием этих темплатов в присутствии кислоты Льюиса ($ZnCl_2$) позволяет получать продукты со стереоселективностью до 98% de.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

1. **Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Balenkova, E. S. "The Ugi Reaction With 2-substituted Cyclic Imines. Synthesis of Substituted Proline and Homoproline Derivatives" // *Tetrahedron*, 2006, *62*, 5992-5930.**
2. **Gulevich, A. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. "The First Example of The Diasteroselective Thio-Ugi Reaction: Synthesis of Chiral Imidazole Derivatives" // *J. Org. Chem.* 2007, *72*, 7878-7885.**
3. **Gulevich, A. V.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Röschenthaler, G.-V.; Nenajdenko, V. G. "The Ugi Reaction with CF_3-carbonyl Compounds: Effective Synthesis of α- Trifluoromethyl Amino Acid Derivatives" // *Tetrahedron*, 2008, *64*, 11706–11712.**
4. **Gulevich, A. V.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Röschenthaler, G.-V.; Nenajdenko, V. G. "Efficient Multicomponent Synthesis of α-Trifluoromethyl Proline, Homoproline, and Azepan Carboxylic Acid Dipeptides" // *Synlett*, 2009, 403-406.**
5. **Gulevich, A. V.; Shpilevaya, I. V., Nenajdenko, V. G. "The Passerini Reaction with CF_3-carbonyl compounds: Multicomponent Approach to Trifluoromethyl-Depsipeptides" // *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 3801-3808.**

6. Гулевич, А.В.; Баленкова, Е.С.; Ненайденко, В. Г. "Реакция Уги с 2-замещенными циклическими имнами" // *Тезисы докладов Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию А. Н. Коста,* Москва, 17-21 октября **2005.** Тезисы докладов, С-151.

7. Гулевич, А.В.; Баленкова, Е.С.; Ненайденко, В. Г. "Первый пример диастереоселективной реакции тио-Уги: синтез хиральных производных имидазола" // *V Всероссийская Конференция: Современные проблемы органической химии.* Новосибирск, 5-9 июня **2007**. Тезисы докладов, С-133.

8. Gulevich, A.V., Balenkova, E.S., Röschenthaler, G.-V., Nenajdenko, V. G. "First Example of the Ugi Reaction with Polyfluorocarbonyl Compounds: Novel Synthetic Approach to Fluorine-containing Amino Acids" // *15th European Symposium on Fluorine Chemistry, Prague, July 25-20* **2007**. Book of Abstracts, P-208.

9. Гулевич, А. В., Баленкова, Е. С., Ненайденко, В. Г. "Новые бифункциональные реагенты в реакции Уги" // *XXVIII Менделеевский Съезд по общей и прикладной химии.* Москва, 23-28 сентября **2007.** Тезисы докладов, С-187.

10. Nenajdenko V. G., Gulevich A. V. "New Polifunctional Reagents for Isocyanide-Based Multicomponent Reactions" // *4th International Conference in Multicomponent reactions and Related Chemistry.* Ekaterinburg, Russia, **2009**. Book of Abstracts, I-9.

11. Gulevich A. V.; Nenajdenko V. G. "Isocyanide-Based Multicomponent Reactions with CF_3-Carbonyl Compounds" // *4th International Conference in Multicomponent reactions and Related Chemistry.* Ekaterinburg, Russia, **2009**. Book of Abstracts, PS10.

Подписано в печать 22.10.09
Формат 60x88 1/16. Объем 1 п.л.
Тираж 120 экз. Заказ № 871
Отпечатано в ООО «Соцветие красок»
119991 г.Москва, Ленинские горы, д.1
Главное здание МГУ, к. А-102