



004611898

На правах рукописи

ЛАКОНЦЕВА
ЕКАТЕРИНА ЕВГЕНЬЕВНА

**РЕАКЦИЯ УГИ С УЧАСТИЕМ АЦИЛГИДРАЗИНОВ:
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ В ДИЗАЙНЕ
ПЕПТИДОМИМЕТИКОВ И СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва-2010

Работа выполнена в Научно-образовательном центре “Инновационные исследования” Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского”

Научный руководитель

кандидат химических наук
Красавин Михаил Юрьевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Обухова Татьяна Александровна

доктор химических наук, профессор
Воскресенский Леонид Геннадьевич

Ведущая организация:

Казанский государственный технологический университет

Защита диссертации состоится «16» октября 2010 г. в 15 часов 30 минут на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д. 212.203.11 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном библиографическом центре Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «10» сентября 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета
кандидат химических наук, доцент



Курилкин В. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. До середины 1990-х годов разнообразные синтетические приложения реакции Уги систематически исследовались, в основном, школой открывателя реакции Ивара Уги. Однако прочное вхождение высокопроизводительного скрининга в инструментарий фармацевтической индустрии и осознание уникальной способности этой мультикомпонентной реакции (МКР) служить надежным, контролируемым и плодотворным источником разнообразных низкомолекулярных, дипептоидных соединений, дало новый толчок исследованиям в области реакции Уги и МКР изоцианидов вообще. Помимо первичных и вторичных аминов (одного из четырех компонентов реакции Уги), в реакции могут использоваться замещенные и незамещенные гидразины. Несмотря на то, что такая возможность была продемонстрирована еще в 1961 году, серьезного развития реакция Уги такого типа не получила. При широком диапазоне известных на сегодняшний день применений продуктов реакции Уги как синтонов в гетероциклическом синтезе, подобная стратегия практически не реализована для продуктов «гидразо-Уги» реакции («гидразо-Уги-МКР»). Кроме того, последние содержат гидразинопептидную связь и потенциально могут использоваться как синтоны для дизайна малоизученного типа пептидомиметиков – гидразинопептидов. Возможности конструирования таковых с помощью реакции Уги практически не изучены. Таким образом, предпринятые в настоящей работе исследования являются актуальными как с точки зрения развития синтетических методов на основе МКР, с позиции возможного использования таковых в синтезе новых биологически активных соединений.

Работа является частью исследований, проведенных в Научно-образовательном центре “Инновационные исследования” ГОУ ВПО “Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского” в период 2006-2010 годов по заказу ОАО “Исследовательский Институт Химического Разнообразия”, ООО “Интеллектуальный Диалог” и в рамках Государственного контракта № 02.740.11.0092 «Проведение комплексных научных исследований по разработке методов синтеза и получению новых органических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью и являющихся перспективными

кандидатами для создания лекарственных средств» (Заказчик – Министерство образования и науки РФ).

Цели работы. Показать возможность применения гидразо-Уги МКР для синтеза и варьирования структуры гидразинопептидных фрагментов. Установить пути дальнейшей модификации их структуры по реакционноспособному атому азота и возможности проведения на их основе строй реакции Уги. Изучить пространственную структуру синтезированных гидразинопептидных фрагментов с целью проверки наличия в них так называемого «гидразино-поворота». Показать возможности использования полученных гидразинсодержащих структур в конструировании пиразолонового ядра. Показать возможность использования бифункциональных реагентов в гидразо-Уги-МКР. Исследовать биологическую активность новых соединений.

Научная новизна и практическая значимость работы. Впервые осуществлен синтез гидразинопептидных фрагментов по реакции Уги. На их основе впервые осуществлен синтез N^α -алкилпроизводных, в том числе по второй реакции Уги. Показана возможность исследования пространственной структуры гидразинопептидных фрагментов методом 1H ЯМР, с хорошей корреляцией с данными РСА. Впервые показано наличие «гидразино-поворота» в коротких гидразинодипептидных фрагментах. Показана возможность применения продуктов гидразо-Уги-МКР в синтезе гетероциклов, а также возможность использования в этой реакции бифункциональных реагентов. Осуществлен синтез и биологическое тестирование ряда N -ацил- N' -алкилгидразинов на специфическую противотуберкулезную активность.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 6 статей в научных журналах. Отдельные части работы были доложены на XLI Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии (Москва, РУДН, 2009), IV Международной конференции «Multi-Component Reactions and Related Chemistry» (Екатеринбург, 2009), Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009) и других (см. список литературы).

Положения, выносимые на защиту:

- Синтез *N*-ацил-*N'*-алкилгидразинов по гидразо-Уги МКР, их дальнейшая модификация.
- Особенности пространственной структуры гидразинодипептидных структур в зависимости от замещения при *N'*.
- Применение продуктов гидразо-Уги МКР в синтезе пиразолонов.
- Использование бифункциональных реагентов в гидразо-Уги МКР.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, трех глав (Обзор литературы, Обсуждение результатов, Экспериментальная часть), основных выводов работы и списка литературы (84 источника). Работа содержит 9 таблиц, 81 схему и 18 рисунков.

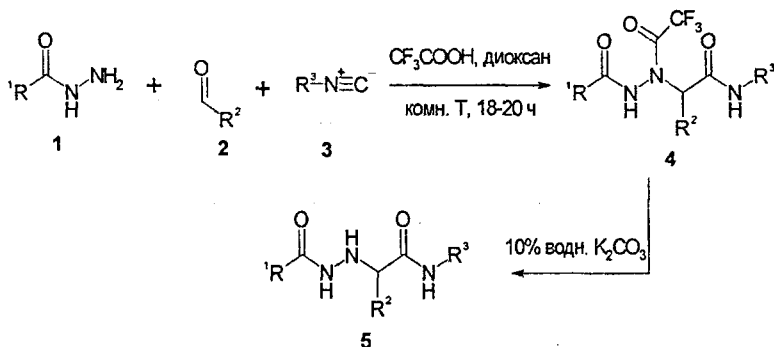
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакция ацилгидразинов с карбонильными соединениями, изоцианидами и трифторуксусной кислотой.

Нами было обнаружено, что в качестве карбоксильной компоненты в гидразо-Уги-МКР может эффективно использоваться трифторуксусная кислота. Простое смешивание эквимолярных количеств ацилгидразина **1**, алифатического альдегида **2**, изоцианида **3** и трифторуксусной кислоты в диоксане приводило к образованию в качестве основного продукта ожидаемого *N*-ацил-*N'*-алкил-*N'*-трифторацетилгидразина **4**. При добавлении в реакционную смесь 10% водного раствора поташа перед выделением продукта реакции приводило к частичному снятию трифторацетильной группы и образованию *N*-ацил-*N'*-алкилгидразина **5** (Схема 1).

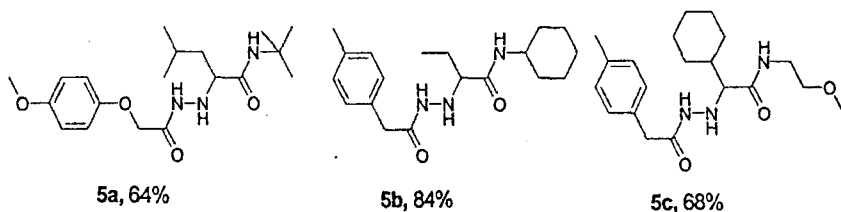
N,N'-дизамещенные гидразины **5** представляют значительно большее практическое значение, так как содержат потенциально реакционноспособный атом азота, который превращает такие гидразинсодержащие структуры в ценный класс билдинг-блоков для дизайна пептидомиметических структур (*гидразинопептидов*, которые представляют собой частный случай *псевдопептидов*).

Схема 1



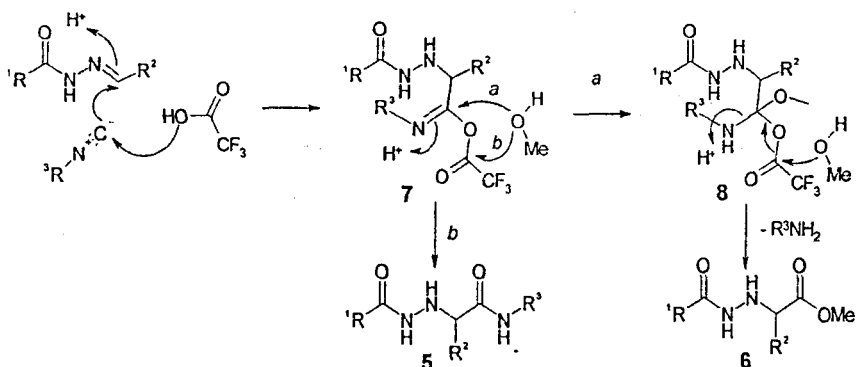
Более длительная (1-3 ч) обработка реакционной смеси 10% водным раствором поташа приводит к полному снятию трифторацетильной группы и получению не описанных ранее гидразинов 5, содержащих в своей структуре три элемента разнообразия R^1 , R^2 , R^3 , а также свободный атом азота - потенциальный сайт для дальнейшей модификации таких псевдопептидных структур. Примеры полученных соединений представлены на рис. 1. Структуры всех новых соединений подтверждены спектрами ^1H ЯМР и ^{13}C , чистота и идентичность их дополнительно подтверждена данными LCMS.

Рис. 1



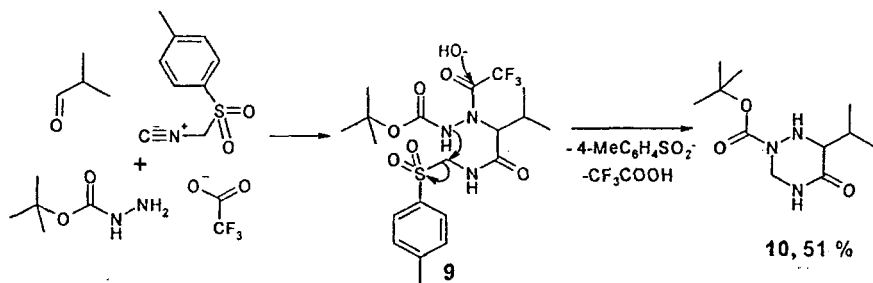
Опробованное нами проведение реакции в метаноле (традиционном для реакции Уги растворителе) приводит к образованию в качестве побочных продуктов (до 20%) метиловых эфиров 6 (схема 2), а также приводит к частичному снятию трифторацетильной группы (т. е. к образованию 5) еще до щелочной обработки реакции. Таким образом, диоксан является наиболее подходящим растворителем для проведения данной реакции.

Схема 2



Механизм образования побочных метиловых эфиров 6 неясен. Нуклеофильность метанола вряд ли достаточна для прямого метанолиза амидной функции продуктов 4 или 5. Скорее всего, слабонуклеофильный метанол взаимодействует с *O*-трифторацетилиминоэфирной функцией первоначального аддукта четырехкомпонентной реакции 7 с образованием ортоамидного интермедиата 8. Последний, при миграции трифторацетильной группы на атом азота (так называемой перегруппировке Мамма) или прямом метанолизе теряет амин R^3NH_2 и дает наблюдаемый сложный эфир 6. Иминоэфир 7 может также напрямую, без щелочной обработки реакции, давать наблюдаемый продукт 5 при взаимодействии с метанолом (Схема 2).

Схема 3



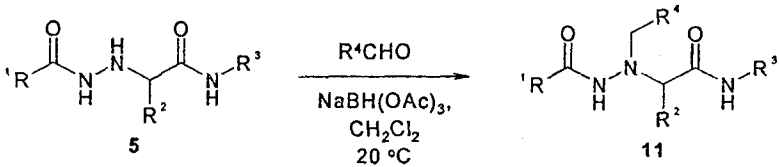
Стоит отметить неожиданное образование продукта 10 в реакции *N*-(*tert*-бутотксикарбонил)гидразина с 2-метилпропаналем, тозилметилизоцианидом (TosMIC) и трифторуксусной кислотой после слабощелочной обработки реакци-

онной смеси. Примечательно, что циклизация при этом происходит на более *N*-кислый атом азота с образованием шестичленного цикла, а не на более нуклеофильный (в нейтральных условиях) соседний атом азота (схема 3). Структура продукта **10** однозначно доказано спектрами COSY, HMBC и HSQC.

2. Дальнейшая модификация *N*-ацил-*N'*-алкилгидразинов по нуклеофильному атому азота.

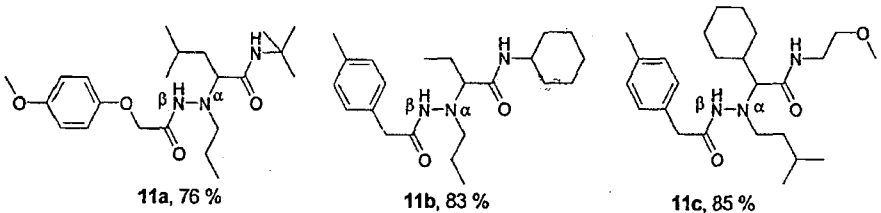
В данном разделе настоящей работы нами была изучена возможность использования свободного атома азота для дальнейшей модификации продуктов гидразо-Уги-МКР **5**. Было показано, что *N*-ацил-*N'*-алкилгидразины **5** вступают в реакцию восстановительного алкилирования с алифатическими альдегидами в дихлорметане, под действием триацетоксиборгидрида натрия в качестве восстановителя (Схема 4). Реакция протекает нацело за 18-24 ч и продукты восстановительного алкилирования **11a-c** (полученные из соединений **5a**, **5b** и **5c**, соответственно; рис. 2) >90%-ной чистоты выделяются с высокими выходами.

Схема 4

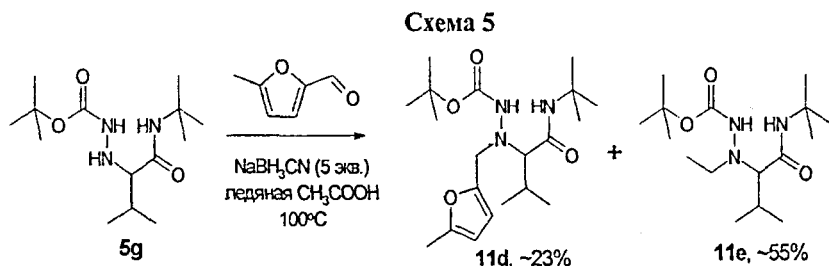


Синтезированные здесь *N*^α-алкил-*N*^β-ацил производные амидов α-гидразиноксилот не описаны в литературе. Дополнительные примеры продуктов восстановительного *N*^α-алкилирования продуктов гидразо-Уги-МКР будут обсуждаться в разделе 3.

Рис. 2

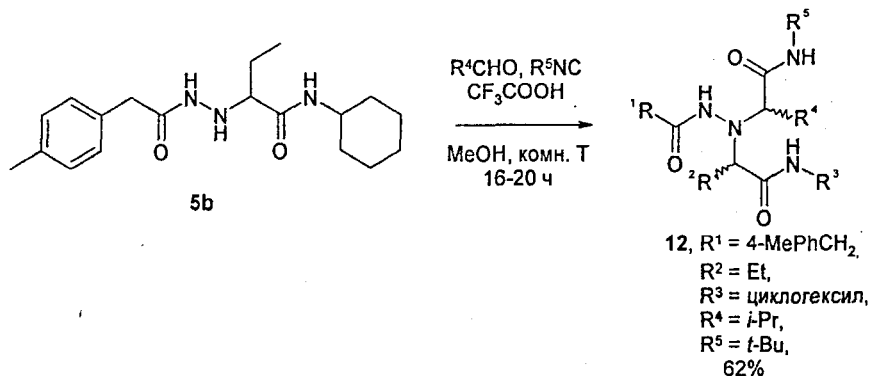


Примечательно, что в данных условиях реакция восстановительного алкилирования не идет с ароматическими альдегидами. Лишь в одном случае (схема 5), в реакции **5g** с 5-метилфурфуолом и 5-кратным избытком NaBH_3CN в уксусной кислоте удалось получить трудноразделимую смесь продуктов **11d-e** (продукты были идентифицированы, а их выход оценен по данным LCMS анализа реакционной смеси).



Последние 10 лет интенсивно ведется поиск возможностей сочетания двух и более последовательных МКР так, чтобы продукт одной МКР являлся субстратом для следующей и т.д. В этом случае, с каждой последующей МКР, значительно возрастает сложность продукта и разнообразия заместителей в нем.

Схема 6

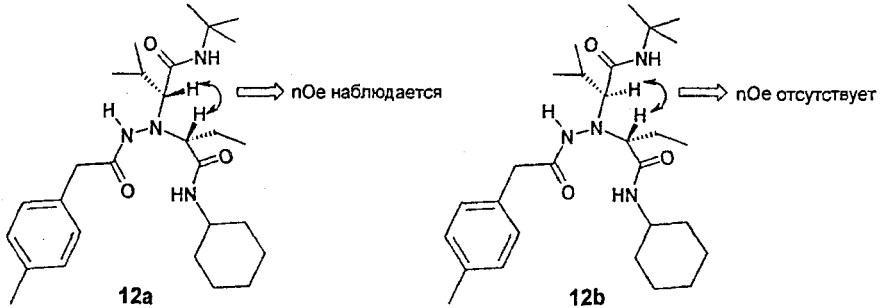


В данной работе мы продемонстрировали (на примере **5b**), что продукты гидразо-Уги-МКР способны в свою очередь, вступать в реакцию Уги (схема 6). При этом, поскольку в качестве карбонильной компоненты во второй реакции

Уги используется альдегид (кроме HCHO), образуется новый стереоцентр. Соответственно, продукт **12** был получен в виде смеси диастереомеров (1:1).

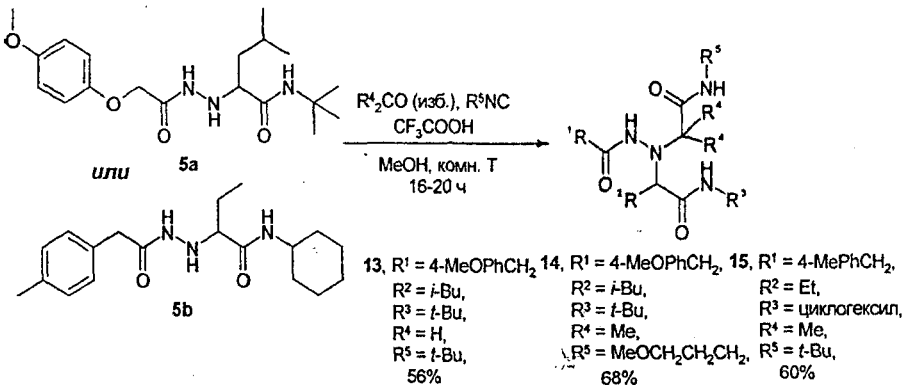
Смесь диастереомеров **12** была успешно разделена методом ВЭЖХ, и относительная стереохимия каждого из диастереомеров (**12a** и **12b**) была отнесена на основании спектров NOESY (рис. 3).

Рис. 3



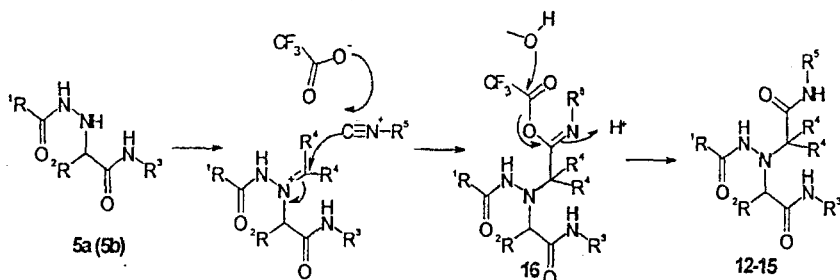
Образования диастереомеров не происходит, если во второй реакции Уги использовать симметричные карбонильные компоненты. Так, при использовании избытка ацетона или параформальдегида, по реакции Уги с соединениями **5a** и **5b** были получены соединения **13-15** (схема 7).

Схема 7



Мы предполагаем, что с точки зрения механизма, реакция Уги с участием 5 схожа с традиционной реакцией Уги, с той лишь разницей, что карбоксильный компонент (в нашем случае, трифторуксусная кислота) не входит в состав продукта реакции и выступает в качестве «теневого партнера» этой, по-прежнему четырех компонентной реакции (схема 8).

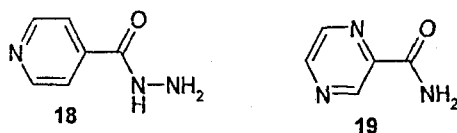
Схема 8



3. Дизайн, синтез и биологическое тестирование новых ацилгидразинов с противотуберкулезной активностью.

Стандартные противотуберкулезные препараты, которые применяются на сегодняшний день в клинической практике – этамбутол, изониазид (18), пиазинамид (19), рифампицин – не решают задачу противодействия резистентному туберкулезу; назрела острая необходимость в поиске новых веществ, обладающих противотуберкулезной активностью, и разработке на их основе новых препаратов.

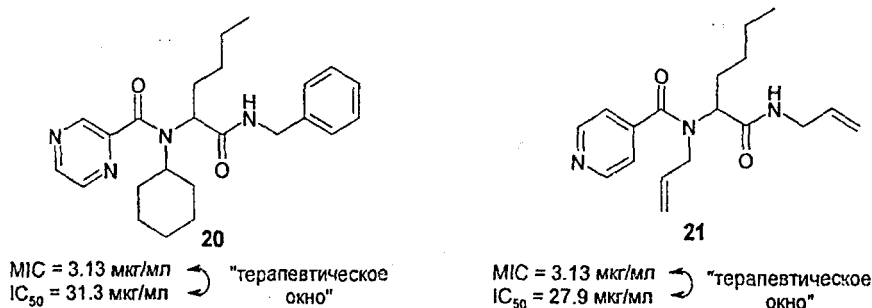
Рис. 4



Известны также соединения диамидной структуры (например, 20 и 21), синтезируемые по реакции Уги, включающие в качестве концевых остатков фрагменты изониазида (18) и пиазинамида (19), соответственно (рис. 5). Эти соединения показали существенную минимальную ингибиторную активность (МИС) в отношении бактериального штамма *M. tuberculosis* H37Rv и при этом значитель-

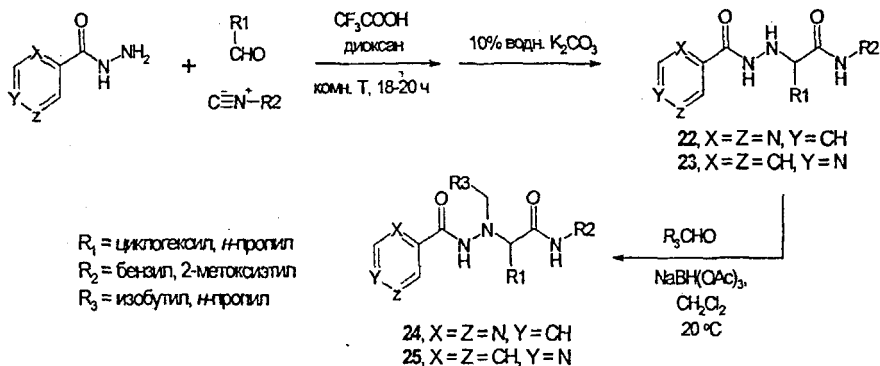
ное «терапевтическое окно» относительно цитотоксичности (последняя – IC_{50} - измерялась на клетках почечного эпителия VERO) (рис. 5).

Рис. 5



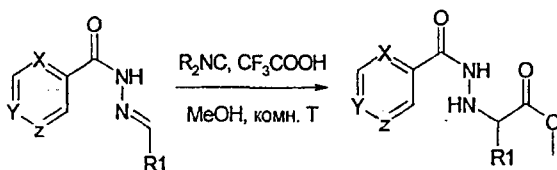
Мы предприняли синтез гидразиновых аналогов противотуберкулезных соединений 20, 21 (22 – 25, схема 9).

Схема 9



Когда вышеуказанные 6 гидразо-Уги-МКР были проведены в метаноле, в 3-х случаях удалось с низким выходом выделить наблюдаемые нами ранее в реакционных смесях метиловые эфиры 26а-с (схема 10).

Схема 10



26a, X = Z = N, Y = CH, R₁ = циклогексил (13%)

26b, X = Z = N, Y = CH, R₁ = н-пропил (14%)

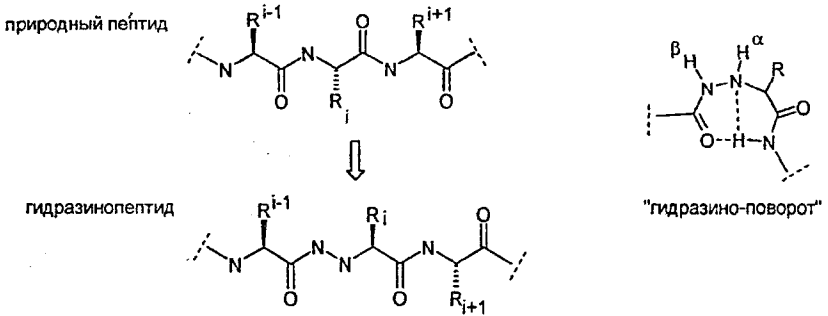
26c, X = Z = CH, Y = N, R₁ = н-пропил (24%)

Соединения 22, 23, 24, 25, 26 (всего 22 соединения) были протестированы при концентрации 33 мкмоль/л на способность подавлять рост бактериальной культуры *M. tuberculosis* H37Rv, с использованием рифампицина в качестве контроля. Биологическое тестирование проводили в ФГУН ГНЦ Прикладной микробиологии и биотехнологии (п. Оболensk Московской области). В то время как рифампицин показал 75%-ное подавление роста бактериальной культуры при данной концентрации, для 6-ти из 22-х вновь протестированных соединений этот показатель был в диапазоне 22,9 – 59,4%. Эти 6 соединений были отобраны и протестированы при той же концентрации на цитотоксичность на эмбриональных почечных клетках HEK293. Все 6 соединений оказались практически нецитотоксичными и обладают выраженной селективной активностью в отношении туберкулезного штамма H37Rv. Примечательно, что одно соединение (26b) будучи практически нецитотоксичным при концентрации 8,3 мкг/мл ($IC_{50} \gg 10$ мкг/мл), ингибирует рост бактериальной культуры на 59,1% ($MIC \ll 10$ мкг/мл), что при данной концентрации сравнимо с действием рифампицина.

4. Исследование пространственной структуры синтезированных N-ацил N²-алкилгидразинов и продуктов их модификации.

Синтезированные в настоящей работе N-алкил-N²-ацилгидразины – простейшие представители гидразинодипептидов. В последних присутствует уникальный элемент пространственной структуры, известный как «гидразиноповорот» (рис. 6).

Рис. 6



В данном разделе диссертации мы предприняли попытку изучить синтезированные нами гидразинопептиды и продукты их N^α -алкилирования с точки зрения пространственной структуры через детектирование внутримолекулярных водородных связей в этих соединений методом ЯМР спектроскопии и последующую корреляцию найденных закономерностей с данными рентгеноструктурного анализа.

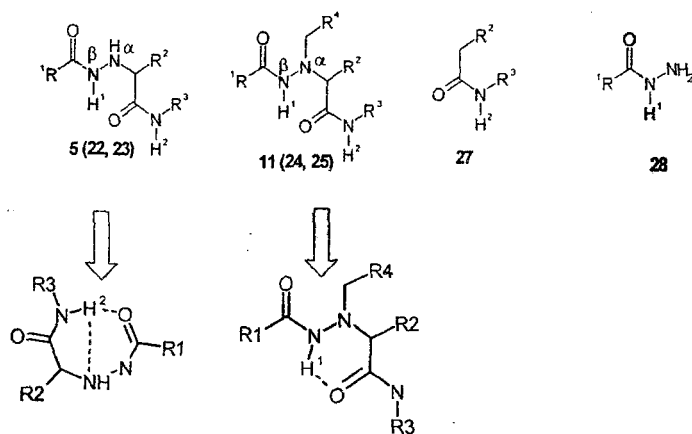
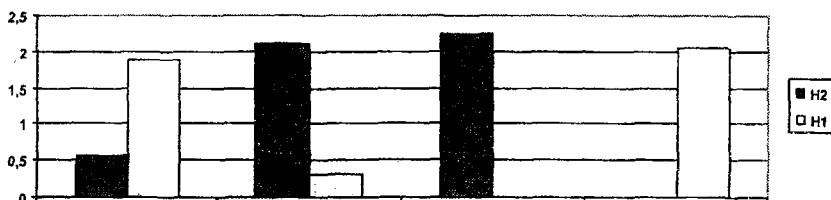
Было проведено сравнение изменений в химических сдвигах протонов H^1 и H^2 (которые, как мы предполагали, могли участвовать в образовании водородных связей), вызванных в спектрах ЯМР ^1H соединений 5, 11, 22 - 25 сменой растворителя с $\text{DMSO-}d_6$ (способного выступать как акцептор водородных связей от растворенного вещества) на CDCl_3 , с теми же изменениями в спектрах специально синтезированных фрагментов сравнения 27 - 28 (заместители $\text{R}^1\text{-R}^3$ в которых те же, что и в сравниваемых гидразинопептидах) (рис. 7).

Как видно из рис. 7, $\text{DMSO-}d_6$ (по сравнению с CDCl_3) в равной степени вызывает сдвиг в более слабое поле (в среднем на ~ 2 м. д.) более кислых, амидных протонов фрагментов 27 - 28. Примерно такое же влияние растворителя испытывает в структурах 5 (22, 23) протон $N^\beta\text{-H}^1$, однако протон $N\text{-H}^2$ в этих же структурах оказывается значительно менее чувствительным к смене растворителя. Это может объясняться тем, что протон $N\text{-H}^2$ в 5 (22, 23) вовлечен во внутримолекулярную водородную связь! Для N^α -алкилированных соединений 11 (24, 25) ситуация обращается, что заставляет нас сделать вывод, что в этих структу-

рах имеет место другой, нежели в 5 (22, 23), тип внутримолекулярной водородной связи.

Рис. 7

Δ (CDCl₃ → *d*₆-DMSO), м. д.



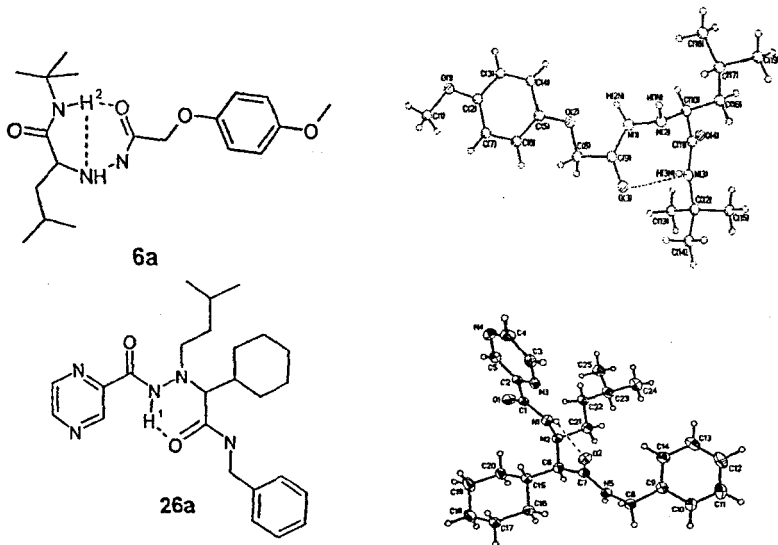
Эти выводы полностью подтвердились, когда нам удалось получить данные РСА для представителей обоих рядов соединений (5а и 25а, соответственно). В самом деле, соединение 5а принимает типичную конформацию «гидразиноповорота», в то время как этот элемент вторичной структуры не наблюдается в 25а (рис. 8).

Эти наблюдения также прекрасно согласуются с расчетами по методу MM2 (ChemBio3D (Ultra) v. 11.0).

Проведенные здесь наблюдения в отношении пространственной структуры синтезированных нами соединений могут иметь большое значение в дизайне

подходящих гидразинопептидных замен природным пептидам, в том числе с учетом пространственной структуры последних.

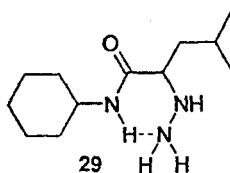
Рис. 8



5. Использование *N*-ацил-*N'*-алкилгидразинов в синтезе гетероциклов.

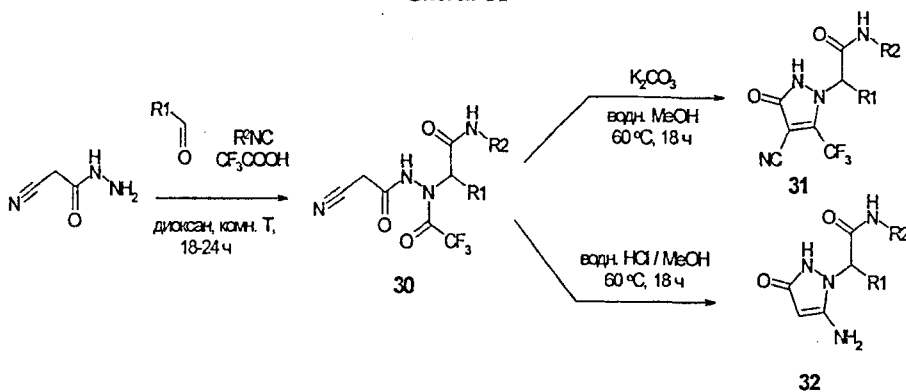
Использование замещенных гидразинов как партнеров в конденсации с 1,3-дикарбонильными соединениями, β -оксоэфиром и β -оксонитрилами – классический способ конструирования пиразольного ядра. Однако нами было показано, что изучаемые нами *N*-ацил-*N'*-алкилгидразины и особенно их деацилированные производные (например, 29) – довольно инертны в подобных конденсациях. Это несколько неожиданно, но может объясняться, помимо стерической затрудненности, существованием в структурах типа 29 внутримолекулярной водородной связи (рис. 9).

Рис. 9



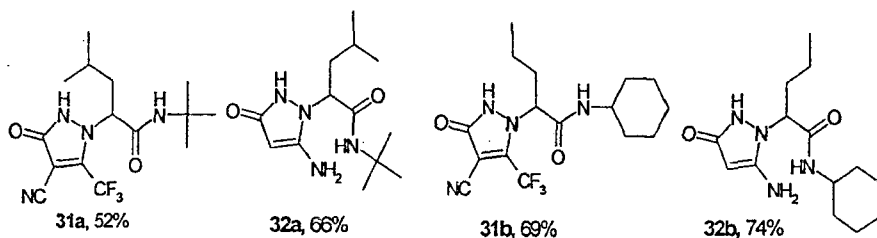
Гидразид цианоуксусной кислоты вступает в гидразо-Уги-МКР с альдегдами и изоцианидами, давая ожидаемые продукты **30** (схема 11).

Схема 11



Однако при слабощелочной обработке продуктов **30**, которая ранее приводила лишь к удалению трифторацетильной группы, происходило образование с высоким выходом неописанных ранее 1-алкил-3-оксо-5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-пирозол-4-карбонитрилов **31**. При этом нагревание **30** в разбавленной соляной кислоте как раз приводит к детрифторацетилированию и образованию ожидаемых в результате циклизации 5-амино-1-алкил-1,2-дигидро-3*H*-пирозол-3-онов **32** (схема 11). Примеры продуктов **31** – **32** представлены на рис. 10.

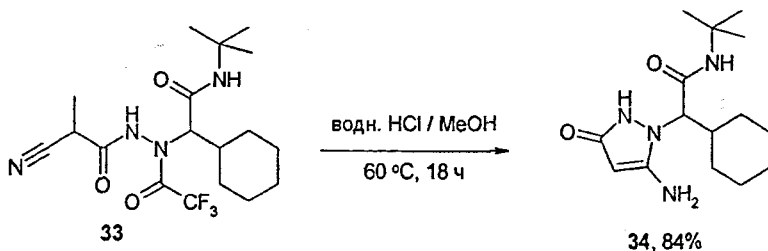
Рис. 10



Заметим, что введение даже метильного заместителя в α -положение к цианогруппе полностью перекрывает возможность циклизации в структуры типа **31**.

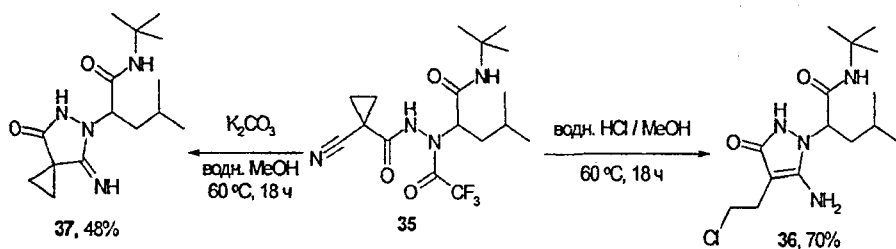
Так, соединение **33** в кислых условиях по-прежнему дает аминопиразолон **34** (схема 12), а щелочных – сложную смесь продуктов (включая тот же **34**).

Схема 12



Интересный результат был получен при нагревании в разбавленной соляной кислоте соединения **35**: в этом случае происходит раскрытие трехчленного цикла и образуется 2-хлорэтильное производное **36**. В щелочных условиях из **35**, как и в предыдущем случае, образуется смесь продуктов, включая выделенный с умеренным выходом 7-имино-6-алкил-5,6-дiazаспиро[2.4]гептан-4-он **37** (схема 13).

Схема 13



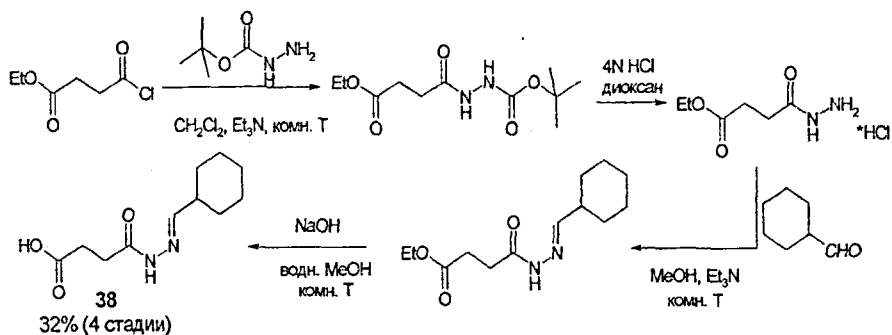
Структуры всех синтезированных соединений подтверждены данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , данными LCMS, а также (для отдельных ключевых соединений) соотнесены с корреляционными спектрами COSY, HMBC, HSQC.

6. 4-[2-(Циклогексилметил)гидразино]-4-оксобутановая кислота как бифункциональный реагент в реакции с изоцианидами.

Объединение двух реакционноспособных функций для реакции Уги в структуре одного – бифункционального – реагента создает условия для циклообразо-

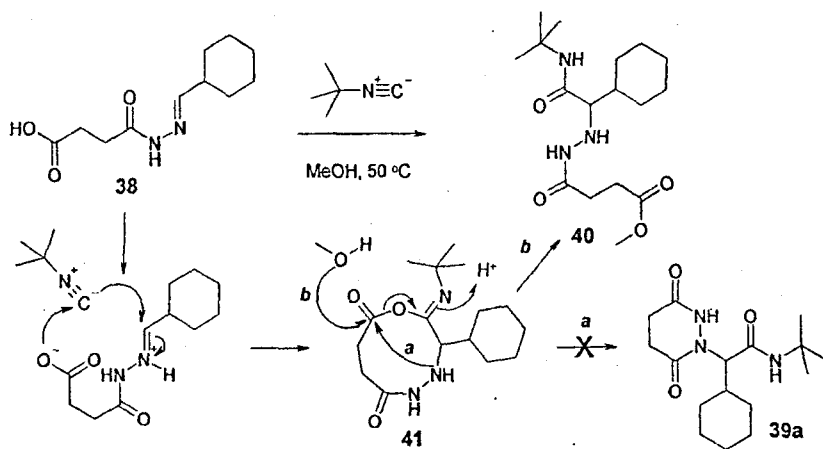
вания. Такая стратегия с успехом использовалась для традиционной реакции Угги и являлась плодотворным источником новых гетероциклических систем. Однако для гидразо-Угги-МКР бифункциональные реагенты до сих пор не применялись.

Схема 14



Для демонстрации принципиальной возможности использования бифункциональных реагентов в изучаемой здесь реакции нами был проведен синтез 4 [2-(циклогексилметил)гидразино]-4-оксобутановой кислоты (38) как примера реагента, в котором присутствуют и гидразон, и карбоксильная функция и к тому же они разделены линкером достаточной длины для того, чтобы «внутримолекулярное» взаимодействие с изоцианидом было эффективным (схема 14).

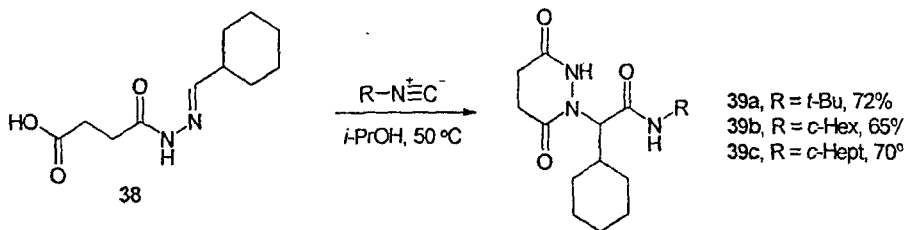
Схема 15



Когда кислота **38** была введена в реакцию с *t*-BuNC в метаноле (традиционный растворитель для реакции Уги), в реакционной смеси, вопреки ожидания, образовался не 1-алкилтетрагидропиридазин-3,6-дион **39a**, а метиловый эфир **40**. Образование **40** можно объяснить нуклеофильностью метанола, который препятствует перегруппировке Мамма в первоначально образующемся аддукте реакции Уги **41** (схема 15).

Нежелательная реакционная способность растворителя была подавлена использованием изопропанола, в котором нами успешно были синтезированы примера 1-алкилтетрагидропиридазин-3,6-дионов **39a-c** (схема 16).

Схема 16



Выводы:

1. Впервые осуществлен синтез по гидразо-Уги МКР *N*-ацил-*N'*-алкилгидразинов. Установлен ряд ограничений применимости данной реакции.
2. Осуществлена модификация синтезированных гидразинодипептидных аналогов по реакции восстановительного алкилирования и второй реакции Уги. Получен новый тип пептидомиметических структур с разветвлением к *C*-концу.
3. Продемонстрировано наличие у новых гидразинодипептидов, содержащих фрагменты пиразинкарбоновой и пиридин-4-карбоновой кислот, заметной специфической противотуберкулезной активности.
4. Исследована пространственная структура 24 синтезированных гидразинодипептидов методом ЯМР ^1H и РСА. Наличие «гидразино-поворота» в коротких гидразинодипептидных структурах продемонстрировано впервые.
5. Найдено эффективное применение в синтезе пиразолонов продуктов гидразо-Уги МКР, полученных на основе гидразида цианоксусной кислоты. Показа-

но, что дальнейшее превращение таких продуктов в щелочных и кислых условиях ведет к разным типам пиразолонов. Предложен и предварительно протестирован механизм их образования.

6. На примере неизвестной ранее 4-[2-(циклогексилметил)гидразино]-4-оксобутановой кислоты показана возможность эффективного использования бифункциональных реагентов в гидразо-Уги-МКР.

Публикации, отражающие основное содержание работы:

1. Бушкова (Лаконцева) Е.Е. Синтез *N*-ацил-*N'*-алкилгидразинов по модифицированной реакции Уги. / Красавин М.Ю., Бушкова Е.Е., Парчинский В.З., Дорогов М.В. // Изв. Вузов, Химия и Химическая Технология. – 2009. – Т. 52. Вып. 10. С. 11-15.
2. Бушкова (Лаконцева) Е.Е. Дальнейшая модификация *N*-ацил-*N'*-алкилгидразинов, синтезируемых по модифицированной реакции Уги. / Красавин М.Ю., Бушкова Е.Е., Парчинский В.З., Дорогов М.В. // Изв. Вузов, Химия и Химическая Технология. – 2009. – Т. 52. Вып. 10. С. 15-19.
3. Bushkova (Lakontseva) E. Hydrazinopeptide motifs synthesized via the Ugi reaction: an insight into the secondary structure. / Krasavin M., Bushkova E., Parchinsky V., Shumsky A. // Synthesis. – 2010. – № 6. – pp. 933-942.
4. Bushkova (Lakontseva) E. Efficient entry onto hydrazinopeptide-like structures via sequential Ugi reactions. / Bushkova E., Parchinsky V., Krasavin M. // Mol. Diversity. – 2010. – DOI: 10.1007/s11030-009-9200-6. Дата публикации 09.11.2009.
5. Лаконцева Е.Е. Противотуберкулезная активность моно- и диалкилпроизводных гидразидов пиразин- и пиридин-4-карбоновых кислот. / Лаконцева Е.Е., Красавин М.Ю. // Изв. Вузов, Химия и Химическая Технология. – 2010. – Т. 53. – 2010. – Т. 53. Вып. 5. С. 28-30.
6. Lakontseva E.E. Diversity-oriented pyrazole synthesis based on hydrazinodipeptide-like units synthesized via the Ugi reaction. / Lakontseva E.E., Krasavin M. // Tetrahedron Lett. – 2010. – 51 – p. 4095-4099.
7. Бушкова (Лаконцева) Е.Е. Продукты реакции Уги с участием ацилгидразинов, альдегидов и трифторуксусной кислоты: «азапептоидные» темплеты для дальнейшей модификации. / Бушкова Е.Е., Парчинский В.З., Красавин М.Ю. //

Материалы Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» Кисловодск, 3-8 мая 2009 г. С. 279-280.

8. Бушкова (Лаконцева) Е.Е. Синтез новых псевдопептидных структур на основе ацилгидразинов двумя последовательными реакциями Уги. / Бушкова Е.Е., Парчинский В.З., Красавин М.Ю. // Тезисы докладов ХLI Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии. 20-24 апреля 2009 г. Тезисы и доклады Секции Химии. М.: Росс. Ун-т Дружбы Народов, 2009. С. 113-115.

9. Bushkova (Lakontseva) E. Products of Ugi reaction between acid hydrazides, aldehydes, and isocyanides with added diversity. / Krasavin M., Bushkova E., Parchinsky V. // Тезисы докладов IV международной конференции "Multi-Component Reactions and Related Chemistry". г. Екатеринбург, 24-28 мая 2009 г. – S. 8.

10. Bushkova (Lakontseva) E. Systematic diversity-oriented synthesis based on Ugi reaction products. / Bushkova E., Parchinsky V., Krasavin M. // Тезисы докладов IV международной конференции "Multi-Component Reactions and Related Chemistry". г. Екатеринбург, 24-28 мая 2009 г. – PS. 21.

11. Лаконцева Е.Е. Синтез разнообразных пиразолонов на основе продуктов гидрозо-Уги реакции. / Лаконцева Е.Е., Красавин М.Ю. // Тезисы докладов Всероссийской молодежной школе-конференции «Химия под знаком Сигма». г. Омск, 16-24 мая 2010 г. – С. 312.

12. Лаконцева Е.Е. Неожиданные превращения цианоацетилгидразидов, синтезируемых по реакции Уги. / Лаконцева Е.Е., Красавин М.Ю. // Тезисы докладов XIII Международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии». г. Иваново-Суздаль, 29 июня-2 июля 2010 г. – С. 244.

Лаконцева Екатерина Евгеньевна (Россия)

«Реакция Уги с участием ацилгидразинов: практические приложения в дизайне пептидомиметиков и синтезе гетероциклов»

Впервые осуществлен синтез по гидразо-Уги МКР *N*-ацил-*N'*-алкилгидразинов. Это – представители малоизученного класса пептидомиметиков – гидразинопептидов. Показана возможность дальнейшей модификации этих соединений по реакции восстановительного алкилирования, а также по второй реакции Уги. Изучены закономерности пространственной структуры гидразинодипептидов в растворе методом ^1H ЯМР. Впервые показано наличие так называемого «гидразиноповорота» в этих коротких пептоидных фрагментах, а также изменения пространственной структуры при *N*-алкилировании. Проведен дизайн, синтез и биотогическое тестирование гидразинопептидных фрагментов, для некоторых из них обнаружена специфическая противотуберкулезная активность. Применяя ост-кондесационную модификацию и используя бифункциональные реагенты, оказана возможность синтеза гетероциклических структур при помощи или на снове продуктов гидразо-Уги реакции.

Lakontseva, Ekaterina Evgenyevna (Russia)

“The Ugi reaction of acylhydrazines:

practical applications in peptidomimetic design and synthesis of heterocycles”

-Acyl-*N'*-alkylhydrazines were synthesized via the hydrazo-Ugi reaction for the first time. These are relatively understudied peptidomimetic structures – hydrazinopeptides. These compounds could be further modified via reductive alkylation and a second Ugi reaction. Secondary structure (with notable regularities) of the compounds synthesized was studied using ^1H NMR spectroscopy. Consistent presence of so-called ‘hydrazino-urn’ in these short peptoid fragments was noted for the first time. Marked changes in the secondary structure were established upon *N*-alkylation. A series of hydrazinopeptide fragments was designed, synthesized and underwent biological testing. For some compounds, a specific antitubercular activity was discovered. Using post-condensation and bifunctional reagent approaches, several heterocyclic structures were synthesized using either the hydrazino-Ugi reaction itself or its products as templates.

Подписано в печать 14.09.2010

Формат 60x92/16. Объем 1 п.л.

Тираж 100 экз. Заказ № 232

ГОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический
университет им. К. Д. Ушинского»

150000, Ярославль, ул. Республиканская, 108

Типография ГОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический
университет им. К.Д. Ушинского»

150000, Ярославль, Которосльская наб., 44