

Красавин

Михаил Юрьевич

**НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ НА ОСНОВЕ
МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ ИЗОЦИАНИДОВ.**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук

Москва - 2011

Работа выполнена в НОЦ «Инновационные исследования» ГОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского» и в ЗАО «Исследовательский институт химического разнообразия»

Научный консультант: доктор химических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР и премии Совета Министров СССР, заслуженный изобретатель России Иващенко Александр Васильевич.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор Воскресенский Леонид Геннадьевич

доктор химических наук Балакин Константин Валерьевич

доктор химических наук, профессор Абрамов Игорь Геннадьевич

Ведущая организация: Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

Защита состоится _____ в _____ на заседании диссертационного совета Д 212.203.11 в Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал № 2.

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

Автореферат разослан _____

Ученый секретарь диссертационного совета,

Кандидат химических наук, доцент

В. В. Курилкин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Исследования в области мультикомпонентных реакций изоцианидов (МКРИ) получили наиболее яркое развитие в последние 10-15 лет, прежде всего, благодаря тому, что как инструмент создания новых органических соединений с потенциальной биологической активностью и перспективой быть развитыми в новые лекарственные вещества, они отвечают некоторым важным требованиям. 1) МКРИ - высокопроизводительный метод для комбинаторного синтеза библиотек соединений для биологического скрининга, позволяющий, контролируя «матрицу» используемых реагентов, однозначно контролировать разнообразие конечных продуктов. Кроме того, часто МКРИ характеризуются широкой областью применения в отношении пространства доступных реагентов, что повышает «процент успеха» в реализации комбинаторных синтетических подходов. 2) продукты МКРИ часто обладают совокупностью физико-химических характеристик в диапазоне, определяемых широким понятием *drug-likeness* («сходство с лекарственным веществом»). С точки зрения догм, принятых сегодня в индустрии поиска и разработки лекарственных средств, это – важная и привлекательная особенность МКРИ как метода в целом. Но есть у МКРИ и серьезный недостаток: без проведения серьезных исследований фундаментального характера (в области синтетической органической химии) хемотипное разнообразие продуктов традиционного набора МКРИ (а это реакции Уги и Пассерини) ограничивается линейными пептоидными структурами, с традиционными же для пептидов недостатками (такими как низкая протеолитическая стабильность *in vivo*, низкая оральная биодоступность). Поэтому в последние годы усилия исследователей, занятых в области МКРИ, направлены в основном на разработку новых синтетических стратегий, которые позволили бы, не отказываясь от уникальной реакционной способности изоцианидов, от атом-экономичной, четырехкомпонентной реакции Уги, расширить разнообразие получаемых конечных веществ. Новые синтетические стратегии на основе МКРИ могут включать использование бифункциональных реагентов, замену традиционных для реакции Уги компонентов «суррогатными», осуществление дизайна продуктов реакции Уги таким образом, чтобы открыть возможности для последующей эффективной – хемо- и региоспецифичной – модификации этих продуктов (это так называемые «пост-Уги модификации»). Перечисленные направления как раз и явились предметом исследований, представленных в настоящей работе.

Работа является частью исследований, проведенных в Научно-образовательном центре “Инновационные исследования” Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского” в период 2006-2010 годов 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» и в ЗАО «Исследовательский Институт Химического Разнообразия».

Цель работы. Разработка новых стратегий синтеза важных, с биомедицинской точки зрения, органических веществ на основе использования в МКРИ бифункциональных реагентов и пост-МКРИ модификаций.

Научная новизна. Разработано новое научное направление, раскрывшее потенциал использования в МКРИ бифункциональных реагентов (2-аминоазинов и 2-аминоазолов, ароматических 1,2-диаминов, *o*-аминотиофенола, *o*-аминобензофенонов и др.), «суррогатных» замен традиционным компонентам (ацилгидразинов – вместо аминной компоненты, ароматической аминогруппы – вместо карбоксилат-аниона), а также пост-конденсационных модификаций (циклизация в микроволновом поле, внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера, «внутримолекулярный» синтез пиразолов по Кнорру) продуктов МКРИ.

Предложены надежные методы контроля региоспецифичности протекания реакции Гребке-Блакберна (РГБ), расширена область применения данной реакции.

Предложен новый «конвертируемый изоцианид» (*t*-BuNC) для реакций Уги и Гребке-Блакберна. Реализованы практические стратегии получения неизвестных ранее веществ с использованием конвертируемого характера данного реагента.

С рядом новых бифункциональных реагентов разработаны новые реакции получения азотсодержащих ароматических гетероциклов: хиноксалинов и пиридо[2,3-*b*]пиразинов – из ароматических 1,2-диаминов; имидазо[1,2-*a*]хиноксалинов – двумя последовательными МКРИ; 3,4-дигидрохиназолин-4-олов – из 2-аминобензофенонов и др.

Впервые получены *N*-алкил-*N*'-ацилгидразины по модифицированной гидразо-реакции Уги (ГРУ). Изучена их пространственная структура, направления дальнейшей модификации, синтез замещенных пиразолонов на их основе.

На примере различных кетокислот и 4-[2-(алкилиден)гидразино]-4-бутановой кислоты (полученной в данной работе впервые) была продемонстрирована принципиальная возможность использования бифункциональных реагентов в ГРУ.

Впервые осуществлено получение 5,6-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4,7-дионов и 2,3-дигидропиразино[1,2-*a*]индолов с новым типом замещения через пост-Уги циклизацию под действием микроволнового излучения.

Впервые получены диастереомерно чистые продукты на основе пост-Уги циклизации соединений, содержащих остатки хиральных α -аминокислот.

Впервые использован тиофен в качестве латентного диена для постконденсационной модификации продуктов реакции Уги через внутримолекулярное циклоприсоединение/ароматизацию.

Практическая значимость. В ходе работы синтезировано более 400 новых органических соединений. Продемонстрирована практическая значимость выбранных стратегий для расширения структурного разнообразия продуктов МКРИ и продуктов их дальнейших превращений. Предложены некоторые новые реакции и методы получения важных классов гетероциклических соединений (хиноксалинов, хиназолинов, пиридазинов, пиперазин-2,5-дионов, изоиндолин-1-онов, пиразол-3-онов и др.). Ряд синтезированных соединений проявил значительные уровни биологической активности в ходе первичных испытаний и может рассматриваться в качестве потенциальных объектов для дальнейших доклинических и клинических исследований.

Апробация работы и публикации. По теме диссертации опубликовано 32 статьи в отечественных и зарубежных научных журналах. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на III (Амстердам, 2006) и IV (Екатеринбург, 2009) Международных конференциях по мультикомпонентным реакциям, XIII международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2008), Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), XLI Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии (РУДН, Москва, 2009), Международном симпозиуме по достижениям в синтетической и медицинской химии (Киев, 2009), Всероссийской конференции по органической химии (ИОХ РАН, Москва, 2009), XIII Международной научно-технической конференции

«Научно-технологические химические технологии» (Иваново-Суздаль, 2010), Всероссийской молодежной школе-конференции «Химия под знаком Сигма» (Омск, 2010), Симпозиуме НП «ОрХиМед» «Разработка лекарственных и физиологически активных соединений на основе природных веществ» (Санкт-Петербург, 2010). Кроме того, работа представлялась автором в виде доклада в следующих университетах и исследовательских центрах: Ecole Nationale Supérieure de Techniques Avancées (Париж, Франция, группы Лорана Эль-Каима и Жепинга Жу, 2009), Orion Pharma Medicinal Chemistry Group (Эспоо, Финляндия, 2009), Åbo Academy University (Турку, Финляндия, группа Реко Лейно, 2009), Helsinki University of Technology (Эспоо, Финляндия, группа Ари Коскинена, 2009), GSK Novel Synthetic Methods Symposium (Стивенедж, Великобритания, 2010).

Вклад автора. Определение цели исследований, постановка задач и разработка методов их решения, непосредственное участие во всех этапах выполнения исследований. Описание и интерпретация результатов, формулировка основных выводов работы.

Положения, выносимые на защиту. Новые бифункциональные реагенты для МКРИ и методы синтеза на их основе гетероциклов (хиноксалинов, хиназолинов, пиридазинов, пиперазин-2,5-диононов, изоиндолин-1-ононов, пиразол-3-ононов и др.).

Новые постконденсационные модификации продуктов реакции Уги и родственных МКРИ с участием трет-бутилизотиоцианида и других.

Перспективность МКРИ как способа конструирования не только традиционных пептидомиметических, но и разнообразных гетероциклических соединений: полициклических конденсированных азотсодержащих гетероциклов, хиноксалинов, бензо[1,4]тиазинов, хиназолинов, пиридазинов, пиперазин-2,5-диононов, изоиндолин-1-ононов, пиразол-3-ононов и др.

Структуры диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 381 странице, включает 35 таблиц, 52 рисунка и 100 схем. Список литературы включает 264 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез новых имидазо[1,2-*a*]зинов и имидазо[2,1-*b*]азолов по реакции Грёмке-Блакберна.

Реакция Грёмке-Блакберна (РГБ - 1998) представляет собой взаимодействие 2-аминоазолов(зинов) (**1**) с альдегидами и изоцианидами, приводящее к формированию конденсированных имидазолов **2** (схема 1). Эта реакция – важный представитель мультикомпонентных реакций изоцианидов (МКРИ).

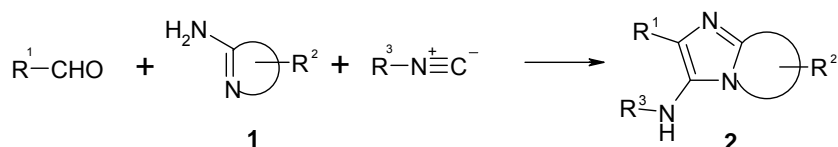


Схема 1

Ряд аспектов данной реакции остается неизученным, в частности: 1) вопросы региоспецифичности данной реакции; 2) ограничения круга аминоазогетероциклов, эффективно вступающих в РГБ; 3) существование «стандартной» методики проведения РГБ, применимой к широкому кругу гетероциклических субстратов; 4) возможности расширения вариантов замещения формируемого в ходе реакции имидазольного ядра, помимо диктуемого доступностью альдегидов и изоцианидов.

Проблема региоспецифичности РГБ стоит довольно остро: довольно часто ожидаемый продукт реакции (например, **3**) образуются в виде трудноразделимой смеси с региоизомером (**4**). С точки зрения механизма это можно объяснить протеканием реакции через два различных аддукта субстрата с альдегидом (**I-1** и **I-2**, соответственно, схема 2).

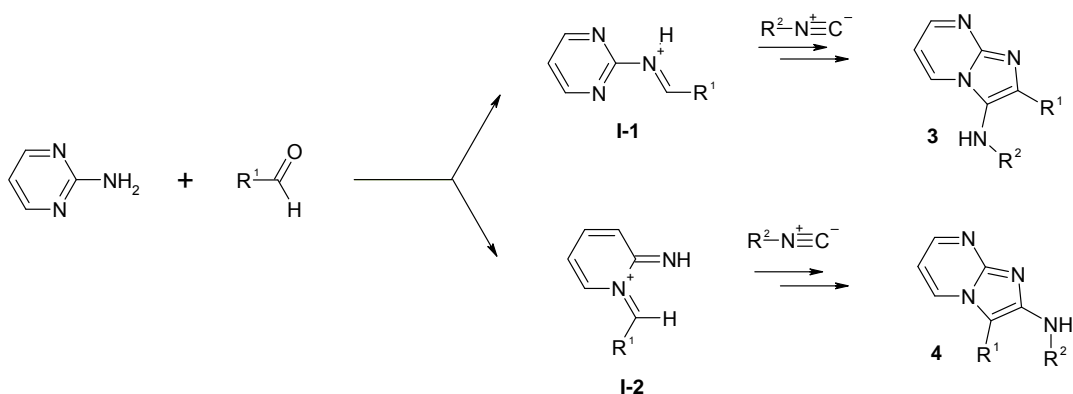


Схема 2

Мы предложили эффективное решение данной проблемы, основанное на предположении о меньшей вероятности образования интермедиата **I-2** в неполярном растворителе. В качестве последнего был выбран толуол, а в качестве необходимого для протекания РГБ кислотного катализатора – NH_4Cl . Действительно, на примере 2-аминопиримидина, нами было показано, что единственными продуктами взаимодействия последнего с рядом альдегидов и изоцианидов были требуемые имидазо[1,2-*a*]пиримидины **3а-о** (схема 3).

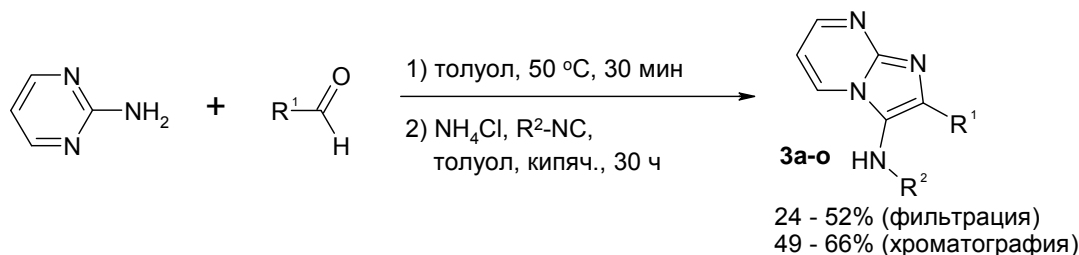


Схема 3

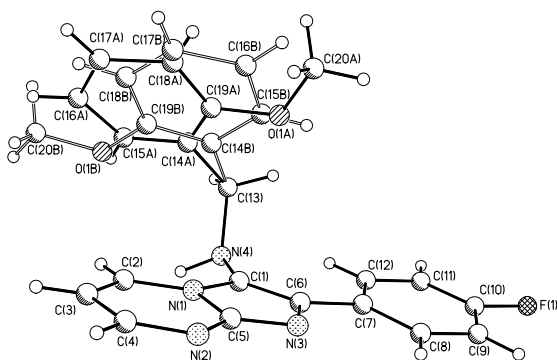


Рис. 1

Примечательно, что региоизомерные продукты **4** совсем не обнаруживались в реакционных смесях методом LCMS, тем самым подтверждая фундаментальную правильность выбора неполярной среды для РГБ. Структура продуктов **3** была подтверждена, на примере одного из соединений ($\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$) методом РСА (рис. 1).

Аналогичный результат был получен также для 2-аминопиридина и аминопиразина, что позволило нашей и другим группам исследователей некоторое время рассматривать разработанный метод проведения РГБ как наиболее предпочтительный.

С ограничениями в отношении определенных аминоазолов как субстратов для РГБ мы впервые столкнулись на примере 3-амино-1,2,4-триазола. В реакции с этим реагентом ароматические альдегиды и алифатические изоцианиды не давали требуемого продукта вообще; использование фенилизотиоцианида (в сочетании с 4-метоксибензальдегидом) привело к <10% выходу целевого конденсированного имидазола. С бензильными же изоцианидами, к нашему

удивлению, реакция протекала гладко, но на воздухе приводила к окисленным (по бензильному положению!) *N*-бензилиден-4*H*-имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазол-6-аминам **5a-j** (схема 4).

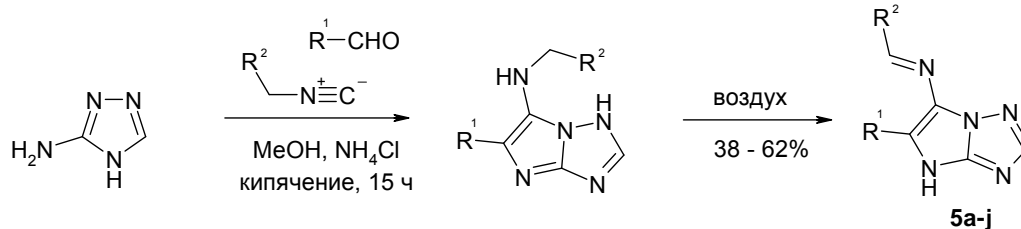


Схема 4

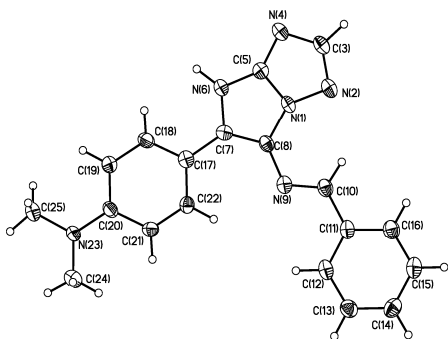
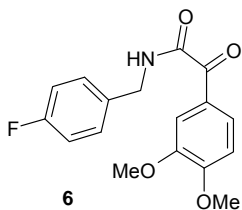


Рис. 2



Структура соединений **5** однозначно подтверждена методом РСА (рис. 2). Эти соединения оказались совершенно инертными в отношении как восстановления (NaBH_4 , MeOH , комн. Т, 18 ч), так и гидролиза в водн. 1:1 HCl (кипячение, 18 ч). Кипячение в более сильной кислоте (35% HClO_4) в течение 30 мин привело к количественной конверсии одного из соединений ($\text{R}^1 = 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{R}^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$) в 2-арил-2-оксоацетамид **6**.

Исследовав данный «проблемный» субстрат для РГБ, мы продолжили апробирование ряда других аминоазолов в этой реакции и столкнулись с неожиданно низкими выходами целевых продуктов в случае замещенных 2-амино-1,3,4-тиадиазолов, 2-амино[1,3]бензотиазолов и 2-амино[1,3]тиазолов. При этом нами был опробован практически весь арсенал методик проведения РГБ, опубликованных на тот момент. Затем нами была предложена новая, более универсальная методика для РГБ, применимая к широкому кругу субстратов (в том числе к аминоазолам, идентифицированным нами как «проблемные»). Она заключается в проведении реакции в присутствии триметилхлорсилана (TMSCl) взятого не только в эквимольном, но и каталитическом количестве, который катализирует реакцию как кислота Льюиса (схема 5).

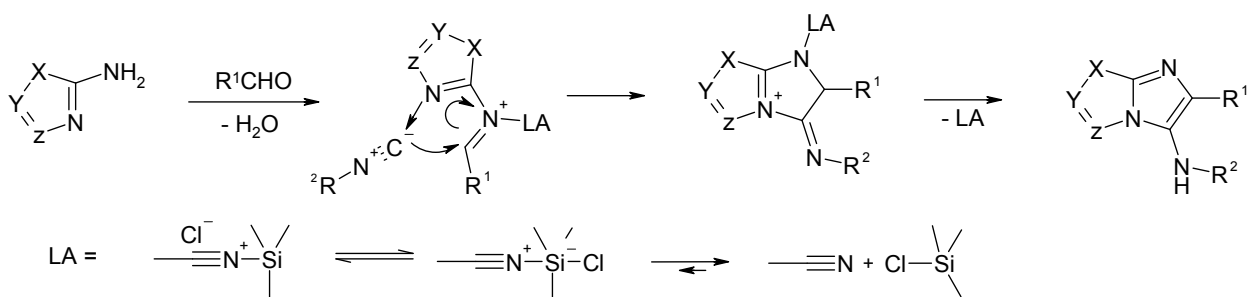


Схема 5

Реакция протекает наиболее эффективно в ацетонитриле, с которым, предположительно, TMSCl дает каталитически более активный комплекс. С использованием данной методики нами был синтезирован ряд новых имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов **7**, имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазолов **8**, имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолов **9**, а также имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазолов **10** (рис. 3).

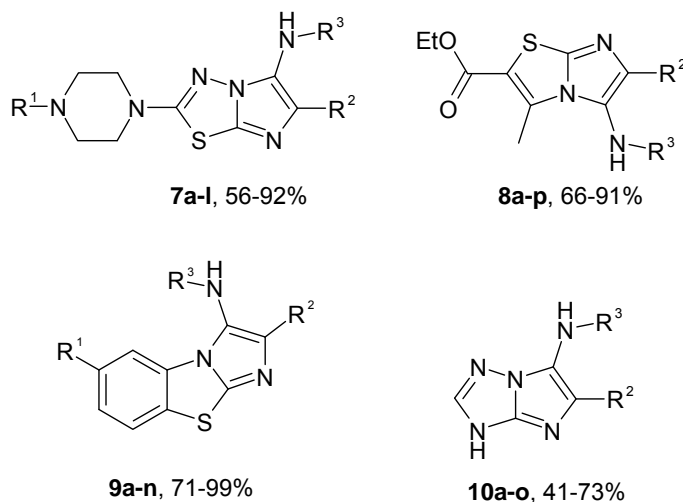


Рис. 3

Отметим, что, как и в случае описанной выше методики проведения РГБ в толуоле (при катализе NH_4Cl), все соединения **7-10** были получены в виде одного региоизомера. Таким образом, методика проведения РГБ в присутствии TMSCl в ацетонитриле объединяет в себе преимущества региоизомерной чистоты образующихся продуктов и универсальность в отношении более широкого круга аминокетероциклических субстратов (включая 2-аминоазины – см. ниже).

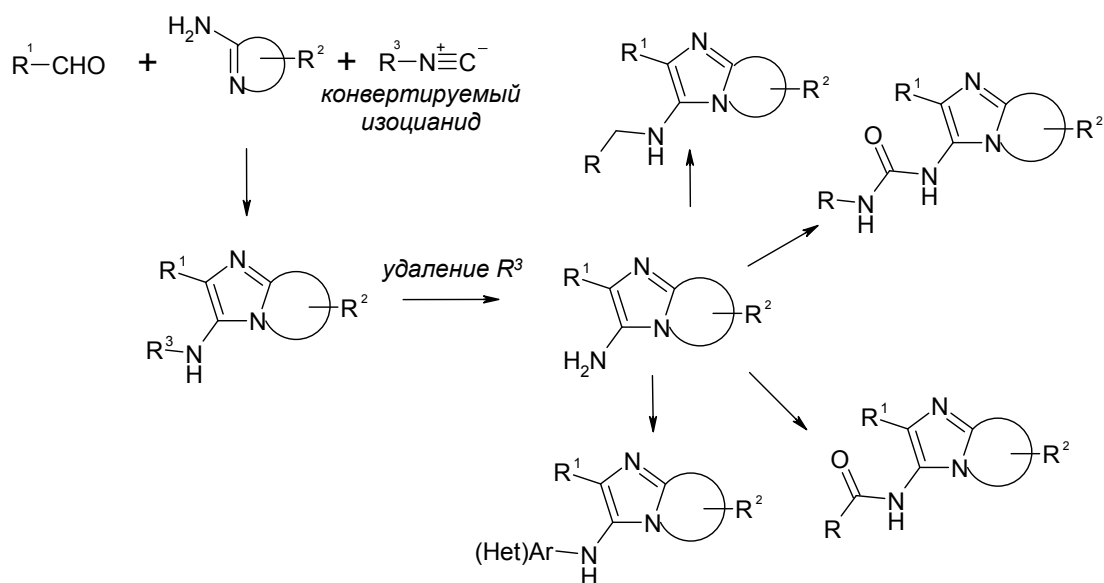


Схема 6

Разнообразие заместителей в продуктах РГБ диктуется разнообразием доступных реагентов (аминозагетероциклов, альдегидов и изоцианидов). Круг доступных альдегидов достаточно широк; проведение РГБ в присутствии $TMSCl$, как было показано, расширяет рабочий диапазон аминозагетероциклических субстратов; однако круг доступных (и химически стабильных) изоцианидов ограничен. Данную проблему решает использование так называемых конвертируемых изоцианидов: будучи введенными в МКРИ (в данном случае – РГБ), они позволяют *конвертировать* в полученных продуктах замещенную аминогруппу в первичную и открывают возможности для дальнейшей модификации последней (схема 6).

Описан только один изоцианид (1,1,3,4-тетраметилбутилизоцианидид или изоцианид Валборского), который проявляет себя в РГБ в качестве конвертируемого реагента (*трет*-алкильная группа удаляется под действием HCl). В нашей работе показано, что дорогостоящий изоцианид Валборского может быть с успехом заменен гораздо более доступным *трет*-бутилизоцианидом.

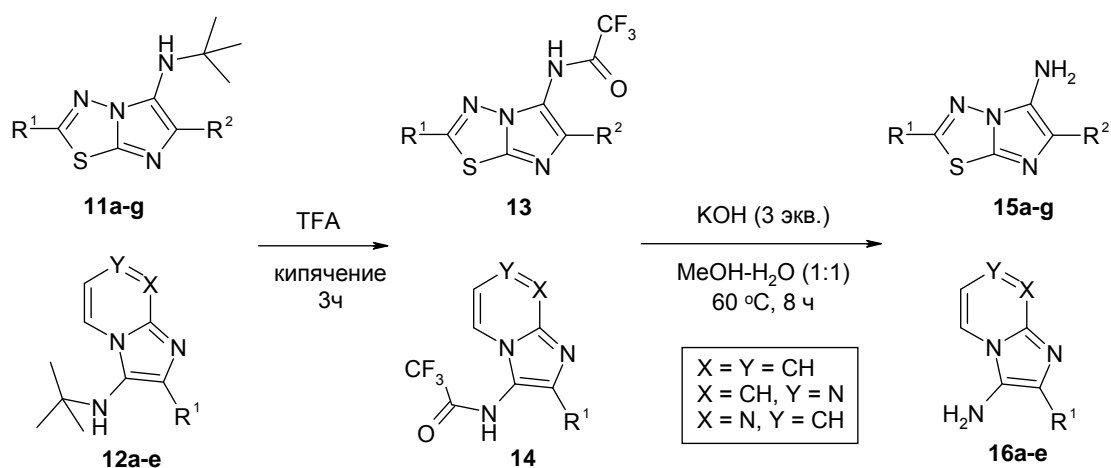
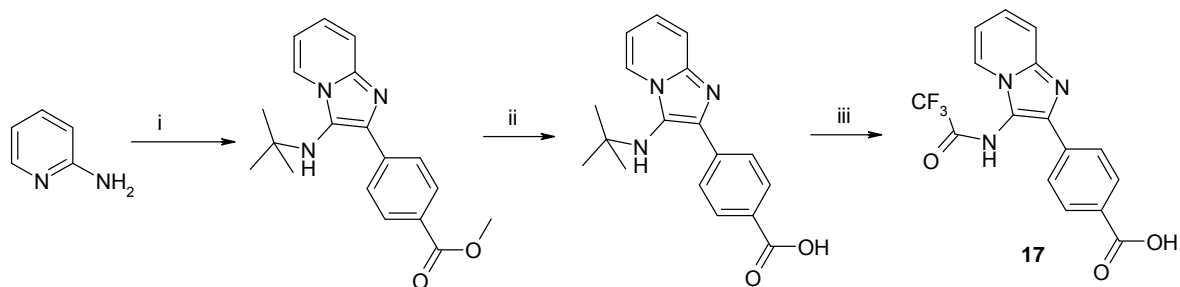


Схема 7

Так, в продуктах РГБ - имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолах **11a-g** и имидазо[1,2-*a*]азидах **12a-e** - *tert*-бутильная группа удаляется кипячением трифторуксусной кислоты (TFA), с промежуточным образованием и последующим гидролизом промежуточных трифторацетамидов (**13** и **14**, соответственно). Целевые первичные амины **15a-g** и **16a-e** были получены с хорошими выходами в расчете на исходный продукт РГБ (схема 7).

Промежуточное образование трифторацетамидов **13-14** является несколько неожиданным, ведь TFA не является хорошим ацилирующим агентом (длительное кипячение **15-16** в TFA не приводит к образованию **13-14**). В диссертации высказываются соображения относительно возможного механизма их образования. Трифторацетильную группу в данном случае можно рассматривать как защитную.



(i) 4-ОНСС₆Н₄СООМе, TMSCl (1экв.), *t*-BuNC MeCN, комн. Т, 16 ч; (ii) водн. KOH (1 экв.), комн. Т, 4 ч; (iii) TFA, кипячение, 3 ч.

Схема 8

Таким образом, нами предложен путь одностадийной замены *tert*-бутиламиногруппы в продуктах РГБ на защищенную аминогруппу. Этот метод легко масштабируем, что иллюст-

рируется проведенным нами синтезом граммовых количеств бензойной кислоты **17** из 2-аминопиридина в 3 стадии с суммарным выходом 62% (схема 8).

Кислота **17** была использована в качестве ключевого билдинг-блока в твердофазном синтезе библиотеки 4-(3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)бензамидов **18**. Синтез проводился на полимере АМЕВА, функционально замещенном набором 14 первичных аминов.

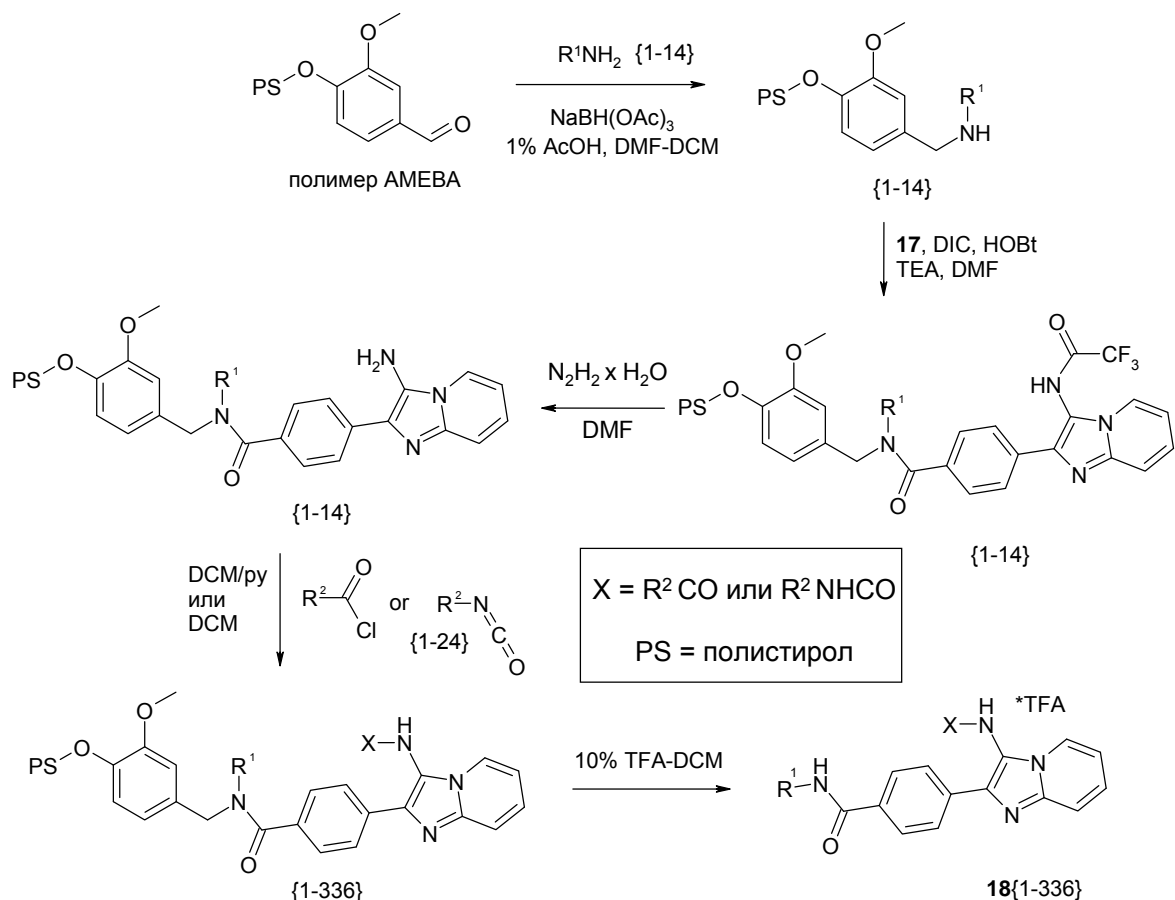
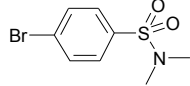
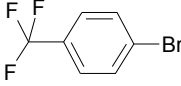


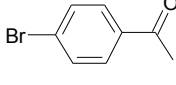
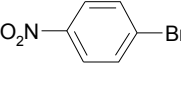
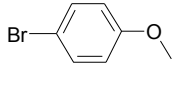
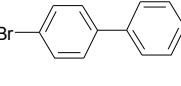

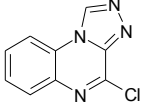
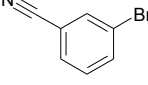
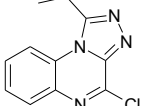
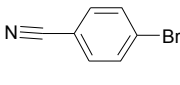

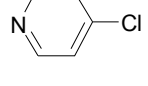



Схема 9

Ацилирование последнего кислотой **17**, удаление трифторацетильной группы гидразингидратом в ДМФА (для лучшей набухаемости полимерного реагента), ацилирование/карбамоилирование первичной аминогруппы с последующей «срезкой» продуктов реакции с полимерной подложки кислотой давало целевые продукты **18** (схема 9) в виде трифторацетатов. В 152 случаях продукты реакции выделялись с >80% чистотой, с суммарным выходом 25-68% в расчете на используемое количество **17** и расчетную загрузку полимерного реагента.

В качестве еще одного направления расширения структурного разнообразия продуктов РГБ, нами впервые предложено арилирование первичных аминов **16** по Бухвальду-Хартвигу (Схема 10).

Таблица 1. Продукты арилирования по Бухвальду-Хартвигу первичных аминов **16d** и **16e**.

Амин	(Het)Ar-Hal	Продукт	Выход, %	Амин	(Het)Ar-Hal	Продукт	Выход, %
16d		19a	72	16d		19i	32
16d		19b	66	16d		19j	67
16d		19c	27	16d		19k	86
16d		19d	<5 ^a	16d		19l	<5 ^a
16d		19e	44	16d		19m	64
16d		19f	53	16d		19n	71
16d		19g	69	16e		19o	82
16d		19h	44	16e		19p	78

^a Выход продукта оценивался методом LC MS, но продукт в чистом виде не выделялся.

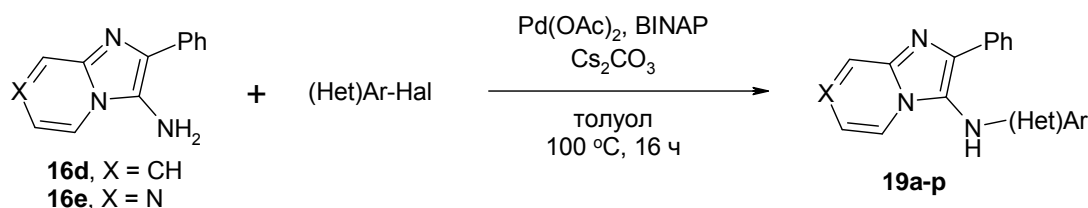


Схема 10

Как видно из таблицы 1, эффективно данная реакция протекает только в случае электрон-дефицитных ароматических галогенидов. Но как раз изоцианиды с такими ароматическими группами являются наиболее труднодоступными! Таким образом, данная методология открывает путь к продуктам РГБ с новыми типами заместителей на аминогруппе. Следует отметить, что реакция арилирования не протекает без палладиевого катализатора и, таким образом, не является прямым ароматическим нуклеофильным замещением.

2. Новые бифункциональные реагенты для мультикомпонентных реакций изоцианидов.

Используемый в РГБ аминоазагетероцикл выступает как бифункциональный реагент (БР), по сути, заменяя и амин, и кабоксилатный нуклеофил, необходимые для протекания прототипа данной МКРИ - реакции Уги. Поскольку использование БР в этих реакциях ведет к циклообразованию, дизайн и использование новых БР для МКРИ – потенциально плодотворная стратегия для создания новых подходов к синтезу гетероциклов.

Нами было установлено, что различные *o*-фенилендиамины **20** вступают в реакцию с альдегидами и изоцианидами (в присутствии HCl), давая 1,4-дигидрохиноксалины **21a-h**. Последние неустойчивы к окислению. Использование 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона (DDQ) в качестве окислителя нацело переводит промежуточные 1,4-дигидрохиноксалины **21a-h** в соответствующие хиноксалины **22a-h** (схема 11).

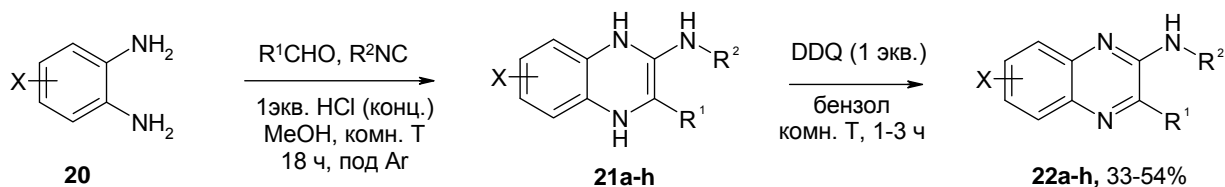


Схема 11

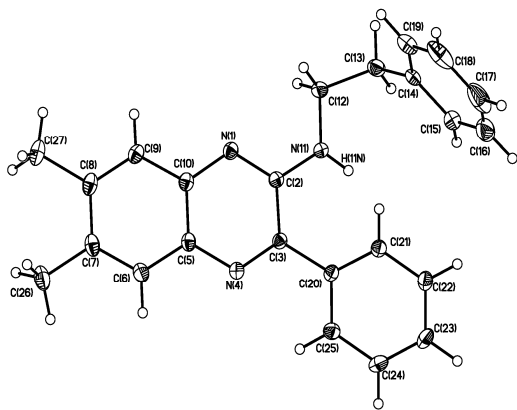


Рис. 4

Строение продуктов реакции подтверждено методом РСА для соединения **22b** ($X = 4,5\text{-Me}_2$, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2$, рис. 4). Данный подход к синтезу хиноксалинов является принципиально новым и представляет собой первый пример (на момент опубликования данных результатов) МКРИ, в которой ароматическая аминогруппа взаимодействует в качестве нуклеофила с изоцианидом.

Промежуточные 1,4-дигидрохиноксалины удается выделить с умеренными выходами, если таковые не могут претерпевать дальнейшего окисления, как в случае соединений **23** и **24** (схема 12).

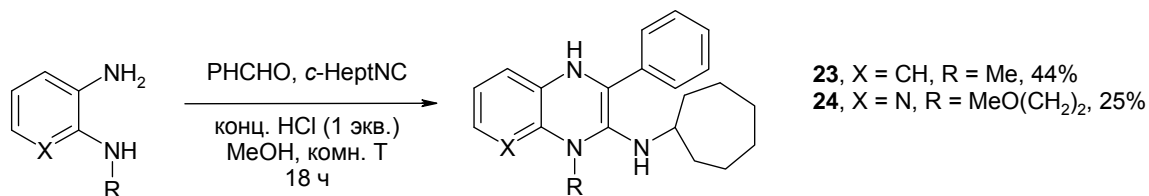


Схема 12

Проведение в атмосфере аргона реакций, представленных на схеме 11, важно потому, что позволяет снизить образование побочных бензимидазолов. Однако формирование имидазольного цикла в окислительных условиях можно использовать и как метод синтеза последних, а также их аза-аналогов.

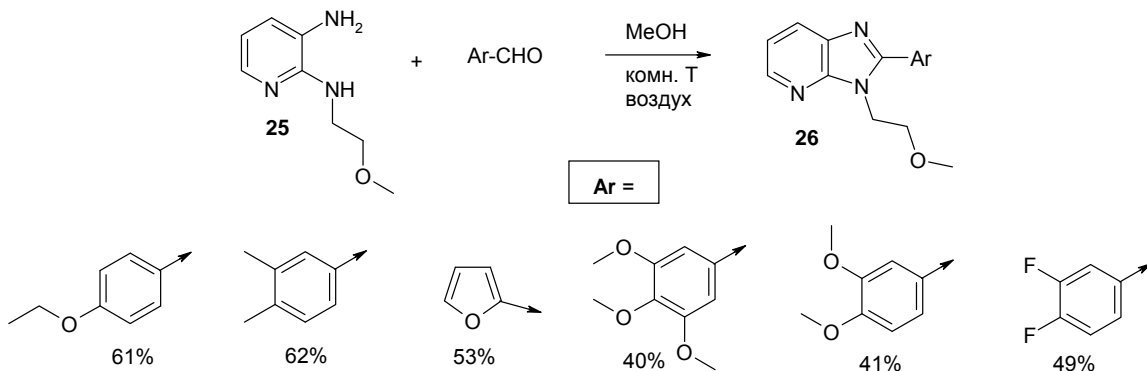


Схема 13

Нами было установлено, что при простом перемешивании на воздухе раствора в метаноле ароматических альдегидов и соединения **25** в течение 12-24 ч с неплохими выходами образуются имидазо[4,5-*b*]пиридины **26** (схема 13). Описанные до сих пор синтезы схожим образом замещенных гетероциклов значительно более трудоемки.

Соединения **27a-c**, по аналогии с продуктами РГБ, могут быть деалкилированы, что приводит к аминам **28a-c** (схема 14).

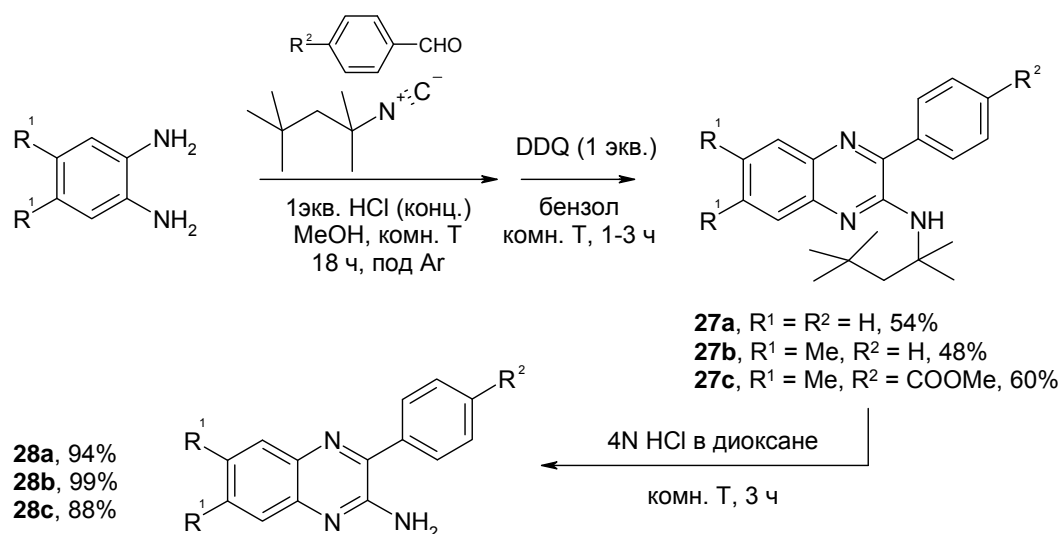


Схема 14

Нами было впервые показано, что 2-аминохиноксалины **28a-c**, полученные по разработанной нами МКРИ, могут также выступать как субстраты для РГБ. Таким образом, сочетая две МКРИ, нам удалось получить неизвестные ранее имидазо[1,2-*a*]хиноксалины **29a-k**, содержащие 4 элемента разнообразия, попарно привносимых в структуру конечного продукта каждой из МКРИ (схема 15).

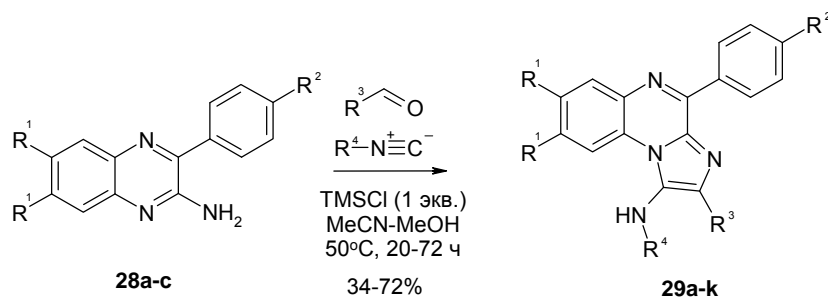


Схема 15

Следует отметить, что в этом случае также успешно применялась разработанная нами методика проведения РГБ (в присутствии TMSCl), которая, как и ожидалось, привела к реги-

оспецифичному протеканию данной реакции. Структура полученного региоизомера подтверждена метом PCA (для **29f**, рис. 5), а также по спектрам NOESY (для **29c**, рис. 6).

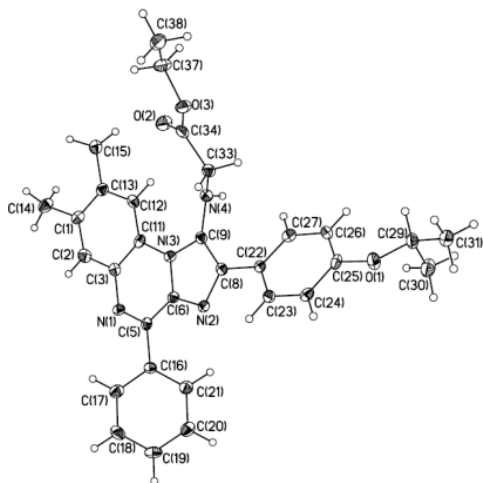


Рис. 5

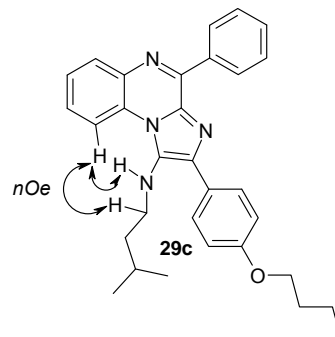


Рис. 6

В реакции с карбонильными соединениями и изоцианидами нами был также использован *o*-аминотиофенол. Однако при катализе HCl (как на схеме 11) ожидаемого образования 3-фенил-4*H*-бензо[1,4]тиазин-2-амин **30** не происходило (схема 14).

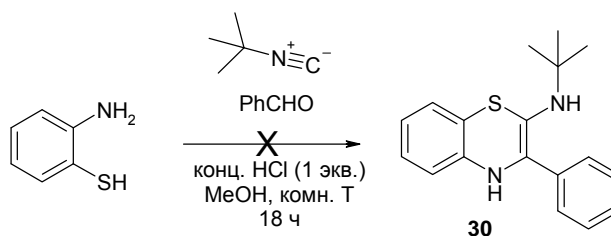


Схема 14

Проведение схожих реакций с предварительным формированием бензотиазолинового аддукта **31**, в присутствии TMSCl (1 экв.) привело к выделению с хорошим выходом соединений с целевым молекулярным весом. Последние, однако, оказались неизвестными ранее 1-(1,3-бензотиазол-3(2*H*)-ил)метаниминами **32**, и лишь в двух случаях удалось получить, в качестве побочного продукта, бензо[1,4]тиазины **33** (схема 15, табл. 2).

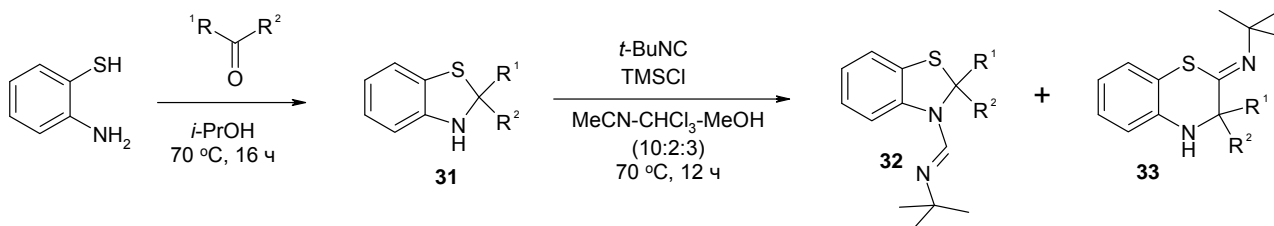


Схема 15

Таблица 2. Продукты реакции бензотиазолинов **31** с *tert*-бутилизоцианидом.

Соединение	R ¹	R ²	Выход 32 (%)	Выход 33 (%)
31-33a	-(CH ₂) ₅ -		66	12
31-33b	-(CH ₂) ₄ -		45	38
31-33c	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		54	--
31-33d	-(CH ₂) ₂ -N(Ac)-(CH ₂) ₂ -		43	--
31-33e	-(CH ₂) ₂ -CH(<i>t</i> -Bu)-(CH ₂) ₂ -		62	5
31-33f	4-MeOC ₆ H ₄	H	70	--
31-33g	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	H	59	--
31-33h	2-MeC ₆ H ₄	H	48	--
31-33i	3-NCC ₆ H ₄	H	63	--
31-33j	3,4-Me ₂ C ₆ H ₃	H	64	--

Соединения строения **32** и **33** легко различимы по характеристичным сигналам в спектре ¹H ЯМР, наши отнесения этих изомерных серий сопоставлены с данными РСА (рис. 5).



Рис. 5

Мы предполагаем, что образование продуктов **32** имеет место в силу способности аминов (в данном случае, вторичных анилинов **31**) давать амидины в реакции с изоцианидами в присутствии кислотных катализаторов. Это – малоизученный тип реакционной способности изоцианидов, который мы не однажды наблюдали в ходе выполнения данной работы.

Таблица 3.

Эксп. №	Катализатор (экв.)	Растворитель	T, °C/время реакции	Содержание продукта, % (LCMS)	Выход, %
1	HCl (0.2)	MeOH	50 °C/24 ч	<20	не выдел.
2	HClO ₄ (0.2)	MeOH	50 °C/24 ч	<20	не выдел.
3	NH ₄ Cl (1.0)	Толуол	110 °C/30 ч	<5	не выдел.
4	TMSCl (1.0)	MeCN	50 °C/16 ч	<20	не выдел.
5	TMSCl (1.0)	MeCN/MeOH	50 °C/16 ч	<20	не выдел.
6	BF ₃ ·OEt ₂ (0.2)	CH ₂ Cl ₂	25 °C/18 ч	~50	18
7	BF ₃ ·OEt ₂ (1.0)	CH ₂ Cl ₂	25 °C/8 ч	~90	73
8	Yb(OTf) ₃ (0.2)	CH ₂ Cl ₂	25 °C/36 ч	~30	не выдел.
9	Yb(OTf) ₃ (1.0)	CH ₂ Cl ₂	25 °C/16 ч	~70	35
10	Zn(OTf) ₂ (0.2)	CH ₂ Cl ₂	25 °C/36 ч	<20	не выдел.
11	Zn(OTf) ₂ (1.0)	CH ₂ Cl ₂	25 °C/18 ч	~50	27

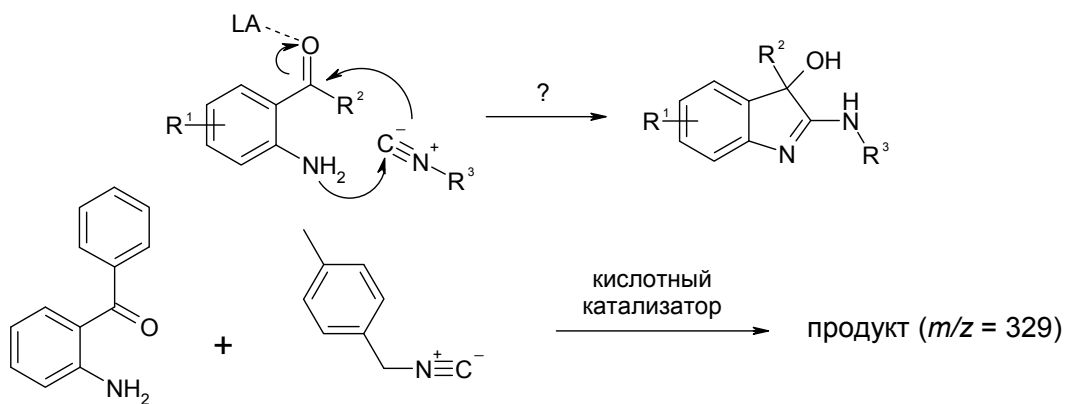


Схема 16

2-Аминобензофенон также рассматривался нами в качестве бифункционального реагента, способного вступать в реакцию Пассерини изоцианидами (схема 16). Данная реакция была протестирована нами в различных условиях (табл. 3) и наилучший выход продукта с целевой молекулярной массой наблюдался в присутствии эквимольного количества BF₃·OEt₂ (эксперимент № 7).

Однако выделенный продукт, согласно данным РСА, оказался 3,4-дигидрохиназолин-4-олом **34** (рис. 6), а не ожидаемым 3*H*-индол-3-олом **35** (последний был также получен встречным синтезом, как показано на схеме 17)!

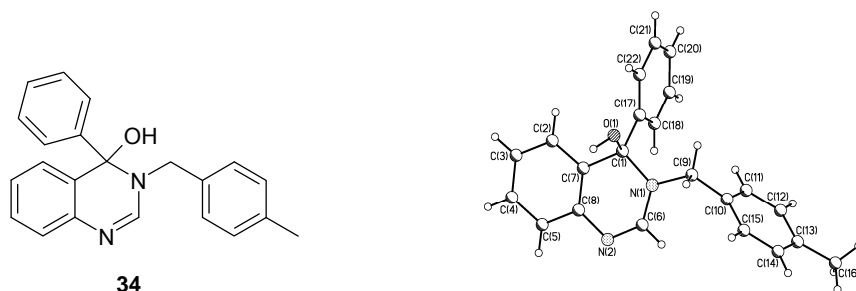


Рис. 6

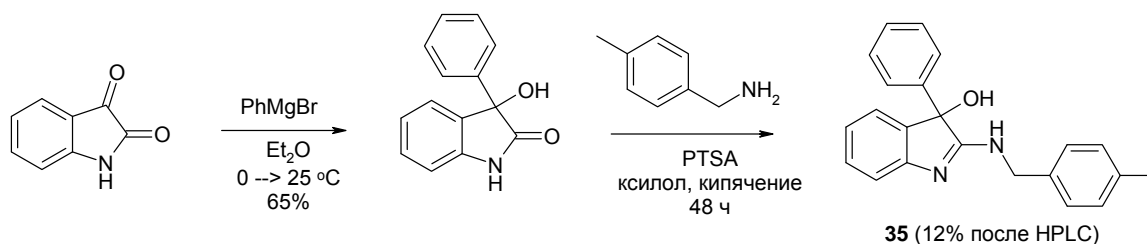


Схема 17

Одним из возможных объяснений образования продукта **34** (а не **35**) в этой реакции могла бы быть перегруппировка последнего в первый (с расширением цикла), вполне вероятная в присутствии эквимолярного количества $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

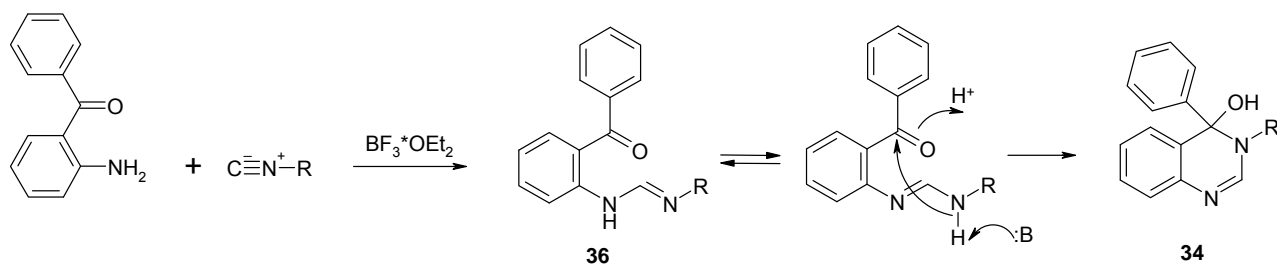


Схема 18

Однако мы полагаем, что наиболее вероятное объяснение заключается, как уже обсуждалось выше, в первоначальном образовании амидинового интермедиата **36** по реакции первичного анилина с изоцианидом (при катализе кислотой Льюиса) и циклизацией последнего в **34** (схема 18).

Правильность этого предположения подтверждается также проведенной нами в этих условиях реакцией этилантранилата с бензилизоцианидом, ведущей, к первоначальному образованию схожего амидинового интермедиата **37**, который при переводе в свободное основание дает хиназолин-4-он **38** (схема 19).

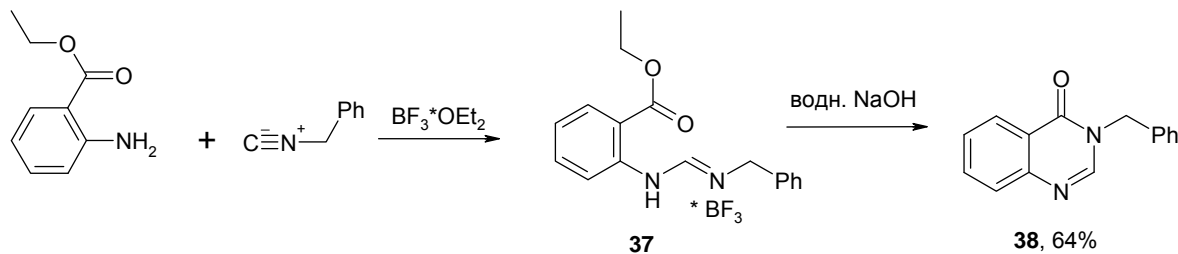


Схема 19

Разработанная нами реакция изоцианидов в 2-аминобензофенонами имеет достаточно общий характер и дает хороший выход соответствующих 3,4-дигидрохиназолин-4-олов, как показано на 14 других примерах (схема 20).

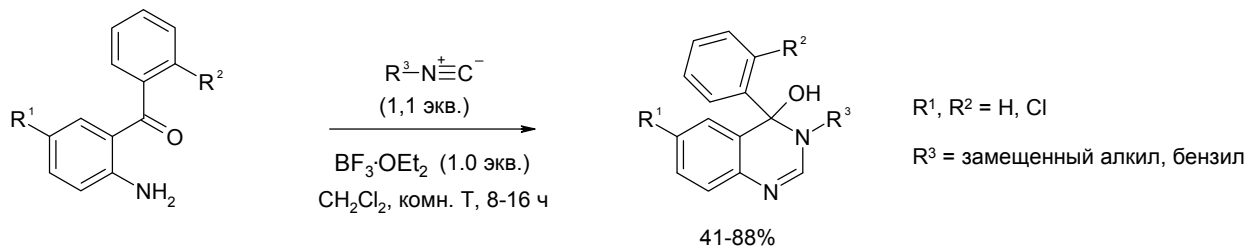


Схема 20

3. Использование *N*-ацил(алкоксикарбонил)гидразинов в качестве компоненты для реакции Уги.

В данном разделе работы мы изучили возможность использования в реакции Уги «монозащищенных» гидразинов вместо традиционного амина. Мы показали, что предварительно подготовленные гидразоны **39** (худшие результаты наблюдаются, если в реакцию вводить соответствующие гидразин и алдегид) в реакции с различными изоцианидами и трифторуксусной кислотой (TFA) дают ожидаемые аддукты **40**. В последних трифторацетильная группа лабильна к действию оснований и может быть нацело удалена обработкой 10% водным K_2CO_3 . Удаления этой группы удастся достичь и без выделения промежуточных соединений **40**, что

позволяет получить с хорошим выходом неизвестные ранее *N*-ацил-*N'*-алкилгидразины **41** (схема 21)

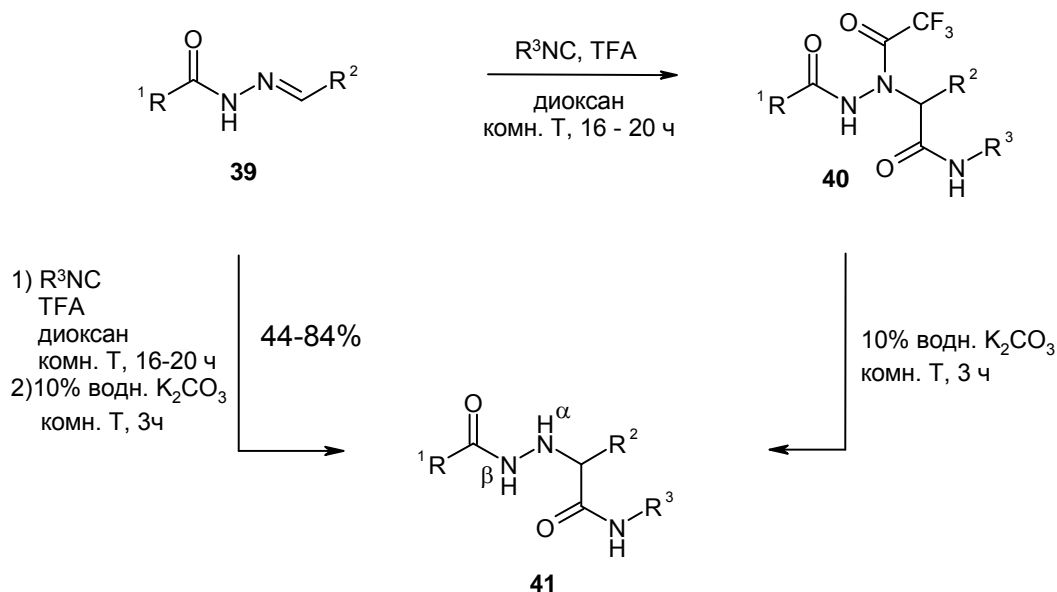


Схема 21

Данная реакция («гидразо-реакция Уги», ГРУ) имеет общий характер и позволяет получать разнообразно замещенные фрагменты **41**. Последние представляют интерес как структурные единицы для малоизученного класса пептидомиметиков – гидразинопептидов. Такие представляют собой не только более устойчивые к протеолизу аналоги природных пептидов, но и рассматриваются как пространственно организованные структуры, содержащие так называемый «гидразино-поворот» (стабилизированный внутримолекулярной водородной связью) (рис. 7). Кроме того, соединения **41** содержат потенциально реакционноспособный атом азота (N^α) что позволяет и дальше модифицировать структуру этих соединений, что найдет применение в оптимизации их биологической активности.

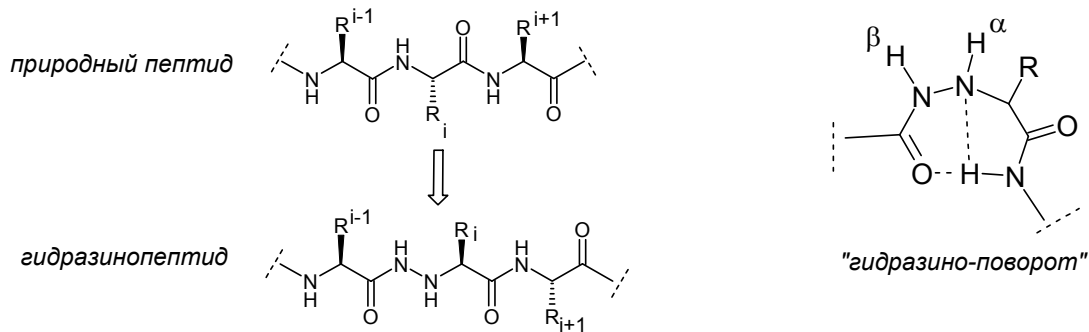


Рис. 7

Следует отметить, что в традиционном для МКРИ метаноле ГРУ приводит к образованию ряда побочных продуктов. Так, еще до слабощелочной обработки реакции, в реакционной смеси детектируются соединения **42** и **43**, вероятный химизм образования которых приведен на схеме 22.

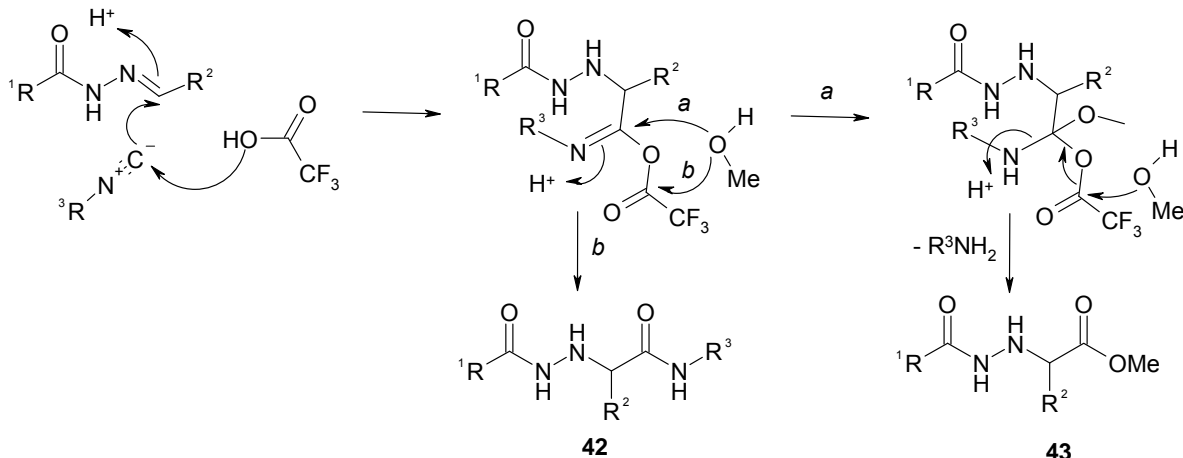


Схема 22

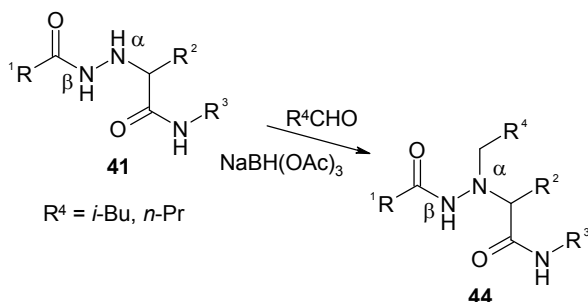


Схема 23

Атом азота N^α , в самом деле, является реакционноспособным и может быть подвержен восстановительному алкилированию алифатическими альдегидами с получением соединений **44** (схема 23). С ароматическими альдегидами данная реакция эффективно не протекает в широком

диапазоне опробованных нами условий.

Мы также изучили, насколько вероятно вовлечение во внутримолекулярные водородные связи гетероатом-связанных атомов водорода в структурах **41** и **44**. Для этого сравнивали изменения химических сдвигов протонов H^1 и H^2 в этих структурах, а также в «фрагментах сравнения» **45** и **46**, при смене растворителя от $CDCl_3$ на $DMCO-d_6$ (последний дает водородные связи с растворенным веществом и вызывает сдвиг изучаемых протонов в слабое поле, по сравнению с таковым в хлороформе). Выяснилось, что в то время как в соединениях **45** и **46** химические сдвиги увеличиваются на ~ 2 м.д. при указанной смене растворителя, протон H^1 в соединениях **44** и протон H^2 в соединениях **41** оказываются к ней нечувствительными (рис. 8)!

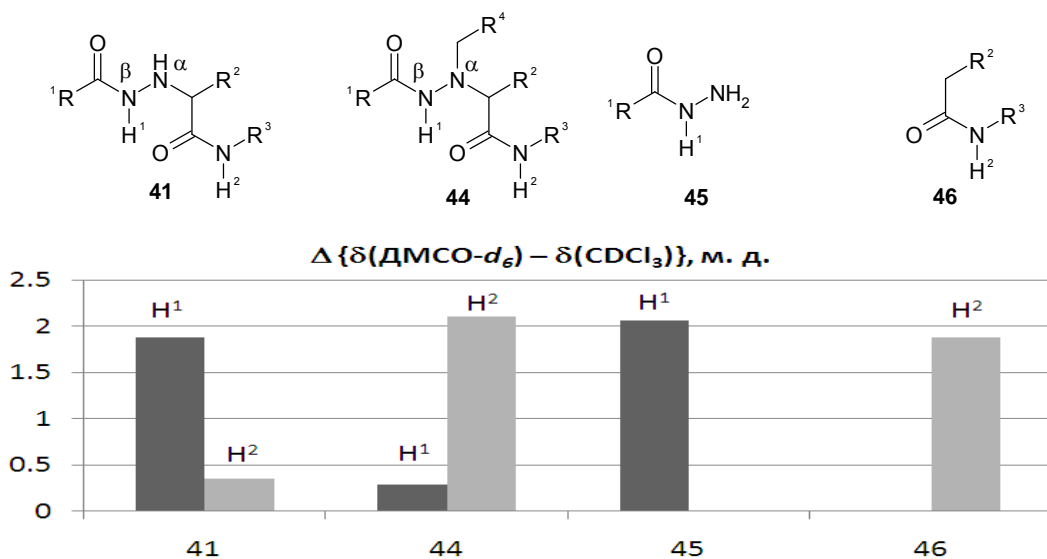


Рис. 8

Это может объясняться вовлечением последних во внутримолекулярную водородную связь, которая не разрушается (либо лишь частично разрушается) при растворении соединений в ДМСО (задачи по измерению силы данных водородных связей мы не ставили). Таким образом, алкилирование атома азота N^α , по видимому, *меняет пространственную структуру* изучаемых гидразинодипептидов.

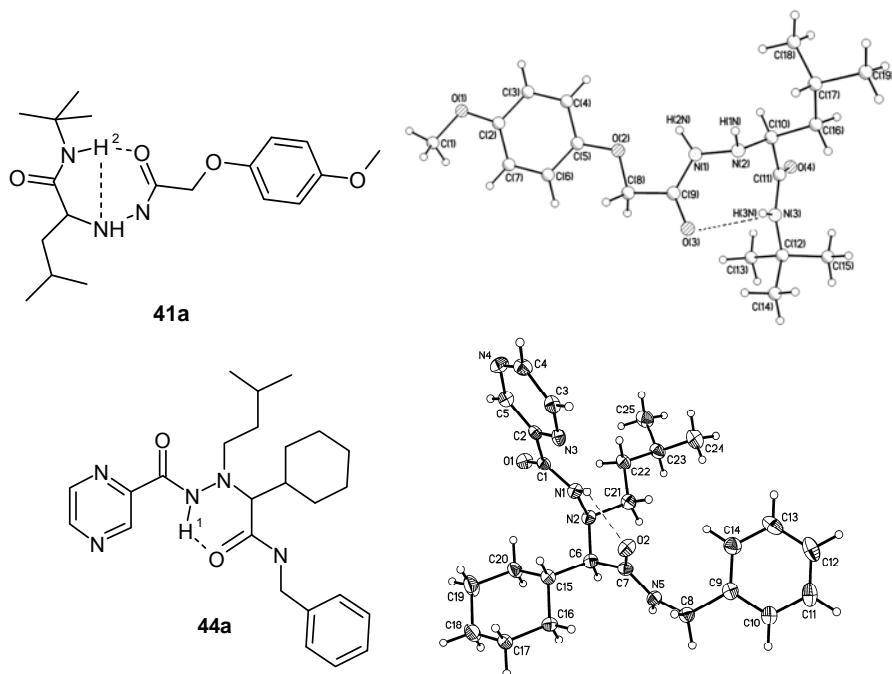


Рис. 9

Данное предположение было подтверждено данными РСА для репрезентативных соединений **41a** и **44a** (рис. 9). Наличие наблюдаемой четкой закономерности в химических сдвигах изучаемых протонов, а также полная переносимость данной картины на кристаллическое состояние – позволяют считать сделанное нами предположение верным.

Мы также показали, что соединения структуры **41** могут вступать во вторую реакцию Уги (по атому азота N^α), давая более сложные пептоидные структуры **47** в виде смесей диастереомеров (в ряде случаев таковые удается разделить). Образование диастереомеров удается избежать, если во второй ГРУ использовать симметричные карбонильные соединения (схема 24).

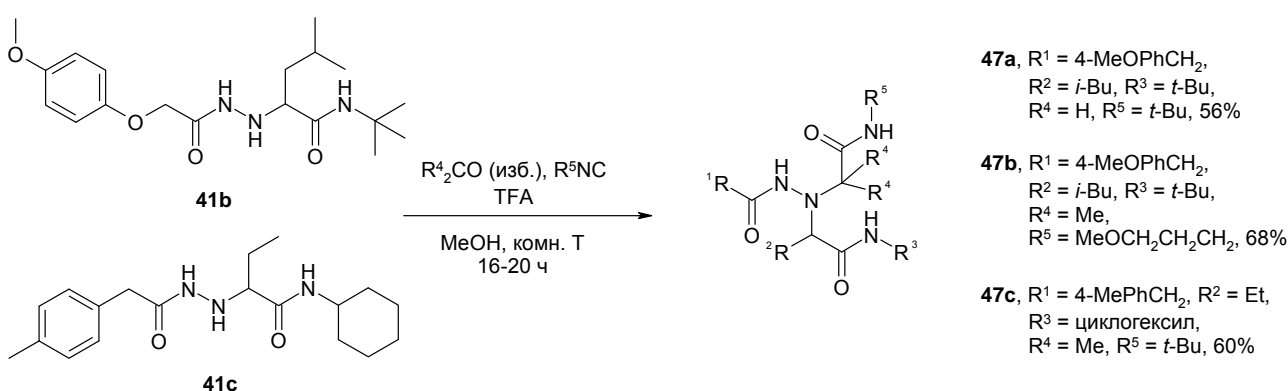


Схема 24

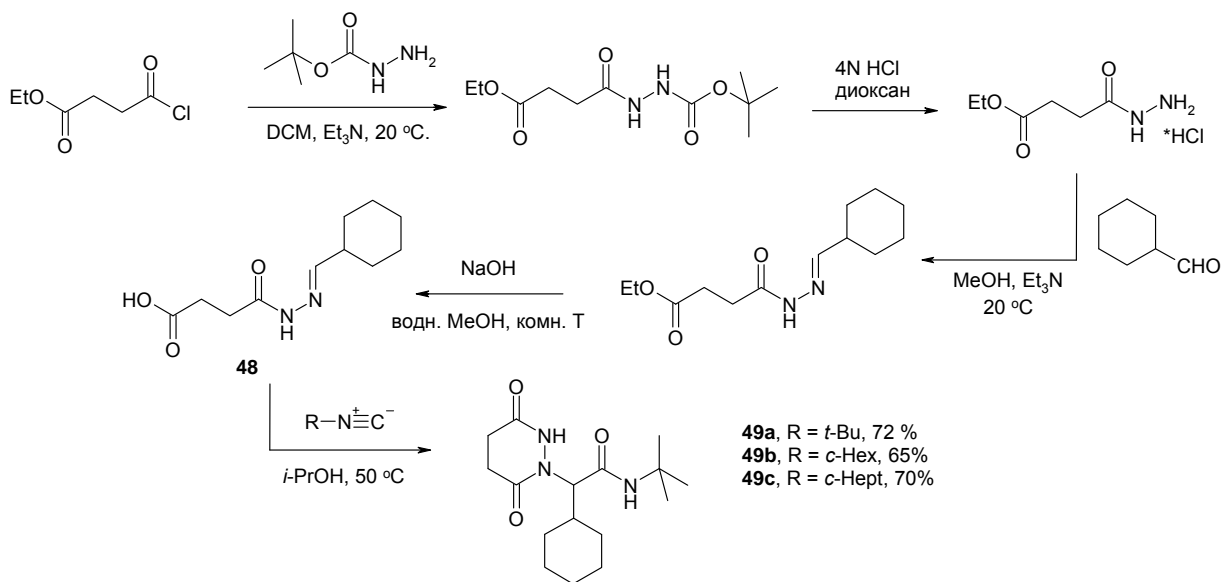


Схема 25

В ГРУ возможно использование бифункциональных реагентов. Нами был синтезирован реагент нового типа (**48**), содержащий в своей структуре и гидразон, и карбоксильную функцию. В реакции с изоцианидами **48**, действительно образует тетрагидропиридазин-3,6-дионы **49a-c**, т. е. реагирует как бифункциональный реагент (схема 25).

В ГРУ вступают различные кетокислоты (также являющиеся бифункциональными реагентами в отношении данной реакции). Так, в разработанных нами условиях, реагенты **50a-e**, взятые в 2-хкратном избытке по отношению к изоцианидам (но эквимольно – по отношению к *N*-алкоксикарбонил гидразинам) дают новые *N*-аминолактамы **51a-v** с отличными выходами (схема 26).

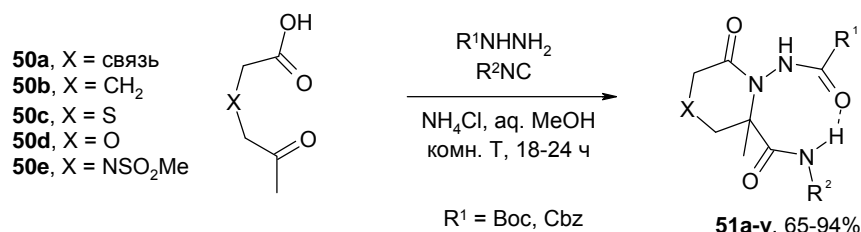


Схема 26

В соединениях **51** присутствует внутримолекулярная водородная связь между атомом кислорода алкоксиакрилонильной группы и вторичной амидной группой. Мы установили это методом ЯМР ¹H (как описано выше), а также подтвердили методом PCA. Данные соединения, таким образом, являются миметиками пролина (*ψ*-Pro) в плане своей способности вносить β-поворот в полипептидную цепь. В данной работе мы также показали возможность интеграции наших новых пролиномиметиков в трипептоидную структуру “BnNHGly-*ψ*-Pro-GlyBoc” **52**, в которой также присутствует упомянутая выше внутримолекулярная водородная связь (схема 27).

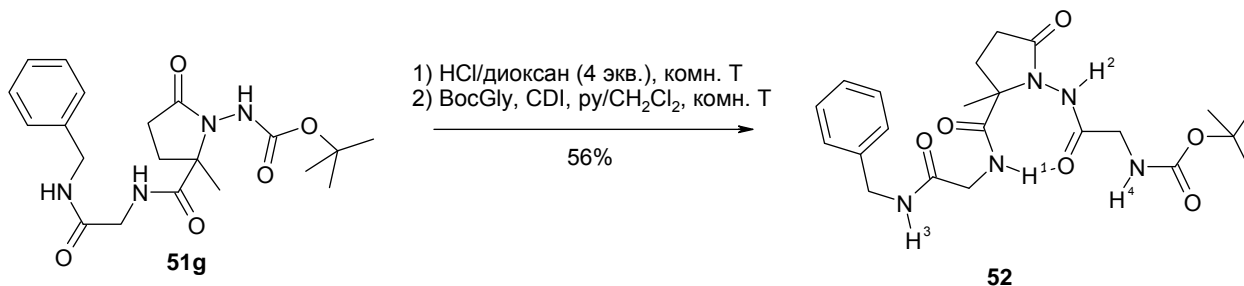


Схема 27

4. Новые направления «пост-Уги» модификаций как метод синтеза азотсодержащих гетероциклов.

Так называемые «пост-Уги» модификации – перспективное направление в современной органической химии, открывающее широкие возможности получения неизвестных ранее гетероциклических систем. Оно заключается в использовании специальным образом функционализированных реагентов в реакции Уги, которые позволили бы, по завершении реакции Уги, осуществить следующее превращение - за счет взаимодействия функциональных групп в составе вновь сформированного по Уги дипептоидного остова. Таковое и ведет, в простейшем случае, к образованию новых циклов или же к более сложным превращениям. Такая стратегия осуществима на практике благодаря общему характеру реакции Уги и совместимости этой реакции с целым рядом ортогонально реакционноспособных функциональных групп. В данной работе нами был разработан целый ряд новых подходов к модификации продуктов реакции Уги, приводящий к неописанным ранее гетероциклическим хмотипам.

Так, использование в дизайне реакции Уги *tert*-бутилизоцианида в сочетании с *1H*-пиразол-3-карбоновыми кислотами **53** приводит к образованию с высокими выходами линейных аддуктов **54** способных к циклизации при микровольном облучении в неизвестные ранее 5,6-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4,7-дионы **55** (схема 28). Следует отметить, что данное превращение невозможно осуществить при обычном нагревании (имеет место осмоление). В реакции циклизации **54**→**55** *tert*-бутилизоцианид, по сути, проявляет себя как конвертируемый изоцианид (см. выше), возможный механизм внутримолекулярной циклизации обсуждается в диссертации.

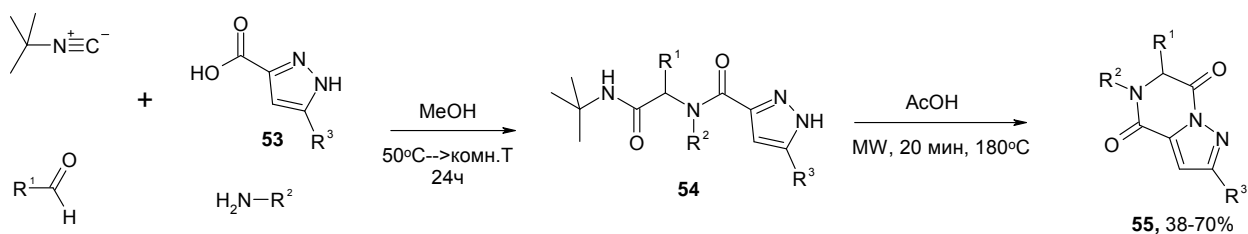


Схема 28

Соединения **55** представляют собой соединения, устойчивые к кислому и щелочному гидролизу в нормальных условиях. Однако они представляют собой, по сути, внутренние пиразолиды карбоновых кислот, и от них, по аналогии с имидазолидами карбоновых кислот,

можно ожидать реакционной способности в отношении к нуклеофильным аминам. Действительно, мы показали, что соединение **55b** легко претерпевает раскрытие вторичными аминами, давая с хорошими выходами неизвестный ранее тип соединений **56a-c** (схема 29). Последние – дипептоидные соединения, схожие по структуре с продуктами реакции Уги, но содержащие третичную концевую амидную группу.

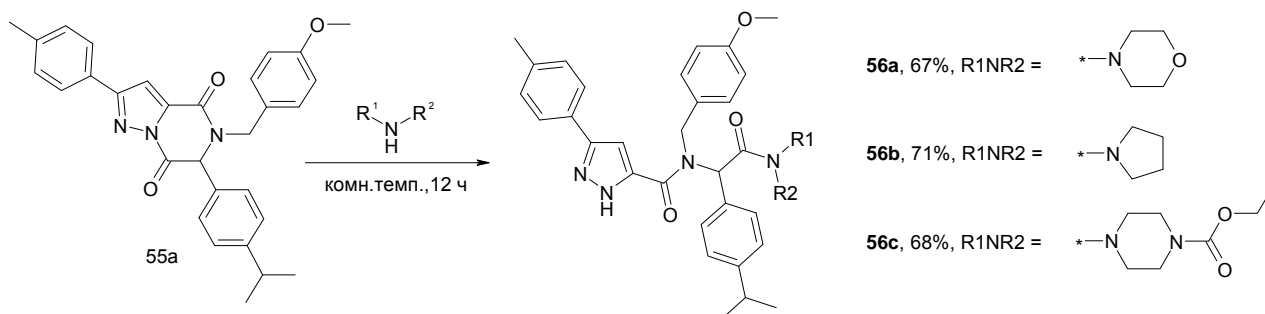


Схема 29

Помимо *1H*-пиразол-3-карбоновых кислот **53**, мы изучили целый ряд других азолкарбоновых кислот. К сожалению, большинство пятичленных азотсодержащих гетероциклов (пиррол, имидазол, индол, триазол) оказались инертными в изучаемой циклизации.

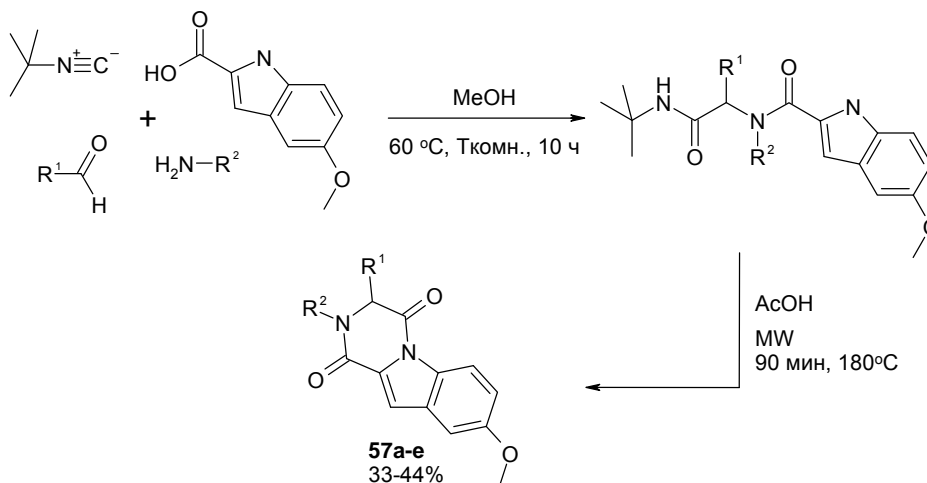


Схема 30

Только в одном случае, при использовании 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты нам удалось – с умеренным выходом и при более длительном облучении в микроволновом поле – получить продукты такой циклизации – неизвестные ранее 2,3-дигидропиразино[1,2-*a*]индолы **57a-e** (схема 30). Последние также оказались инертными к раскрытию вторичными аминами.

Индольное ядро оказалось менее инертным в отношении циклизации на сложноэфирную группу. Так, продукты **58** реакции Уги с участием этилпирувата и индол-2-карбоновых

кислот эффективно и с высокими выходами дают 2,3-дигидропиразино[1,2-*a*]индолы **59a-q** (схема 31).

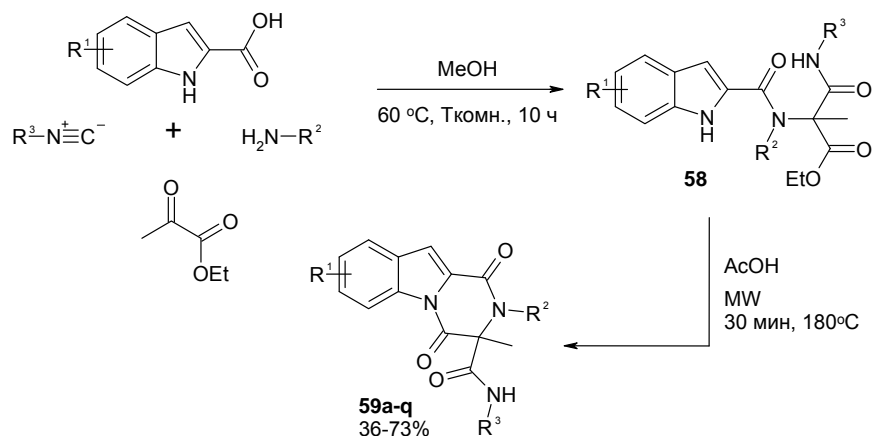


Схема 31

Реакция протекает хемоселективно и не затрагивает концевую амидную группу в **58**, поэтому конечные соединения содержат в своей структуре три элемента разнообразия (остатки индол-2-карбоновой кислоты, амина и изоцианида).

Далее нами была исследована возможность использования в реакции Уги хиральных α-аминокислот и получения соответствующих пиперазин-2,5-дионов циклизацией продуктов такой реакции, по аналогии с пиразин- и индол-2-карбоновыми кислотами.

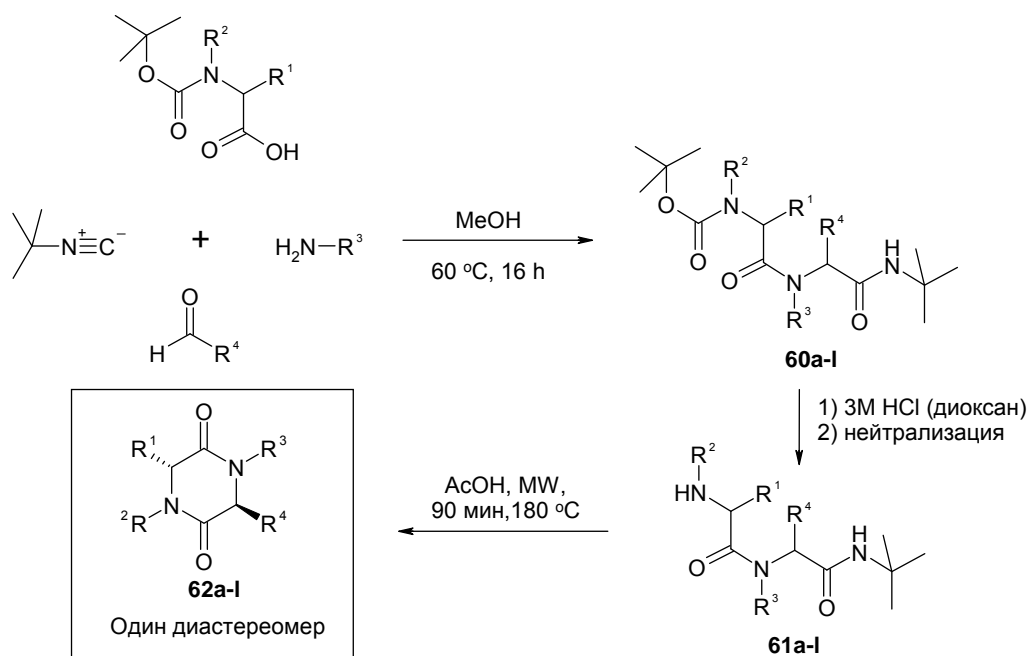


Схема 32

Нами были синтезированы 12 Вос-защищенных продуктов реакции Уги **60a-I** на основе 7 различных хиральных α -аминокислот (как рацемических, так и оптически чистых). После удаления Вос-защиты 3М раствором HCl в диоксане, промежуточно образующиеся (по данным LCMS) амины **61a-I** были введены в реакцию циклизации. Последняя протекала довольно гладко в течение 90 мин при 180 °С и приводила к образованию – в виде одного транс-диастереомера! – целевых пиперазин-2,5-дионов **62a-I** (схема 32).

Соединения **62a-I** были получены с хорошими выходами (39-52% в расчете на 3 стадии). Измерение оптической активности соединений, полученных на основе энантимерно чистых α -аминокислот, показало отсутствие какого-либо оптического вращения. Очевидно, в ходе их синтеза проходила рацемизация.

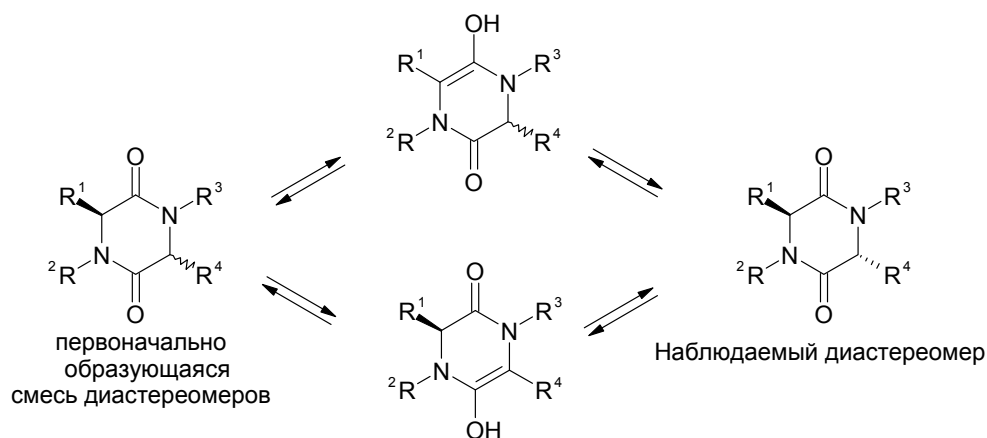


Схема 33

Рацемизация может иметь место в результате енолизационного равновесия, которое существует в растворе ледяной уксусной кислоты, чем, скорее всего, и объясняется образование в результате пост-Уги циклизации только одного диастереомера (схема 33).

Мы сравнили энергии минимизированных конформаций *цис*- и *транс*-изомеров соединений **62a-I** методом MM2 (с помощью программы ChemBio3D (Ultra) v. 11.0). Существенной разницы в значениях энергии отмечено не было, что неудивительно в силу в целом плоского характера пиперазин-2,5-дионового цикла. Однако в некоторых случаях наблюдается более низкое (на >20 ккал/моль) значение энергии минимальной конформации для *транс*-изомера, что согласуется с данными NOESY (Рис. 10).

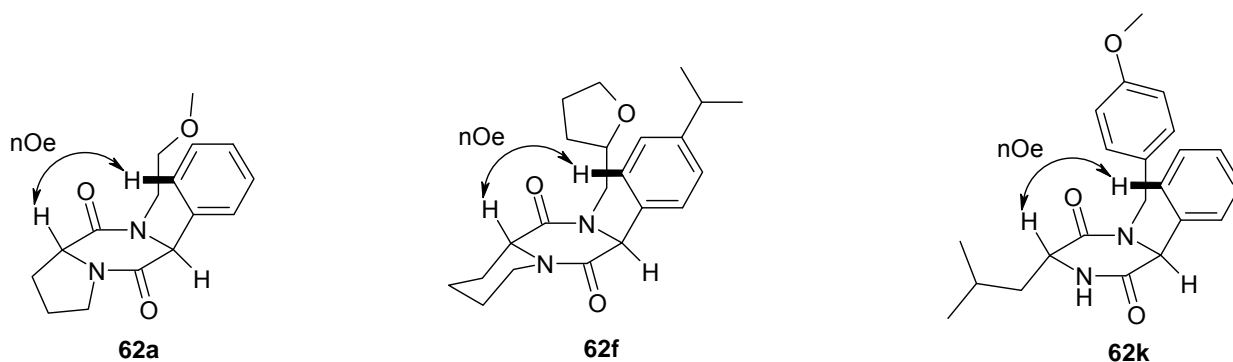


Рис. 10

В данной работе нами также были изучены возможности использования внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера (IMDA) в качестве пост-Уги модификации, а также дальнейшие превращения продуктов IMDA (в частности, ароматизация последних).

Одним из структурных фрагментов, способных вступать в IMDA, является тиофен-*S*-оксид. Трудность использования последнего как партнера в IMDA заключается в том, чтобы избежать его «переокисления» в тиофен-*S,S*-диоксид, который значительно более инертен в отношении циклоприсоединения и часто просто остается в реакционной смеси в качестве побочного продукта.

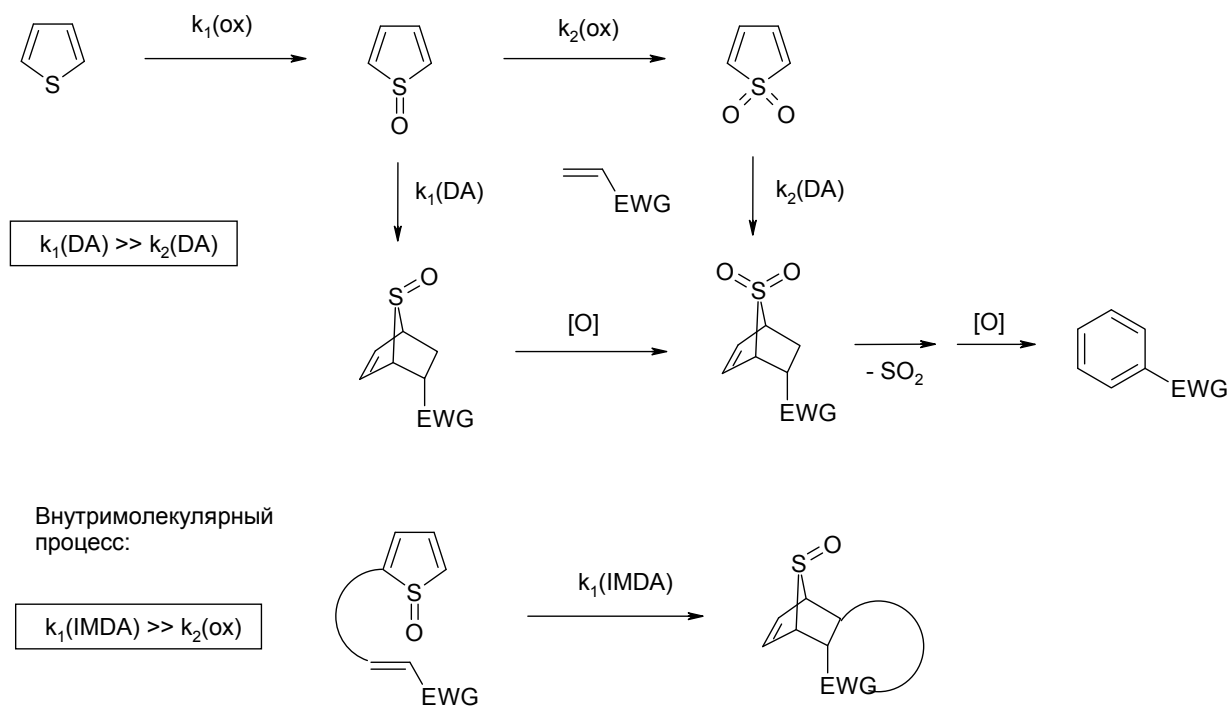


Схема 34

Однако мы предположили, что скорость *внутримолекулярного* циклоприсоединения может быть достаточно высока, и тогда конкуренция с непродуктивным (в отношении целевого направления реакции) образованием тиофен-*S,S*-диоксида будет минимальной (схема 34).

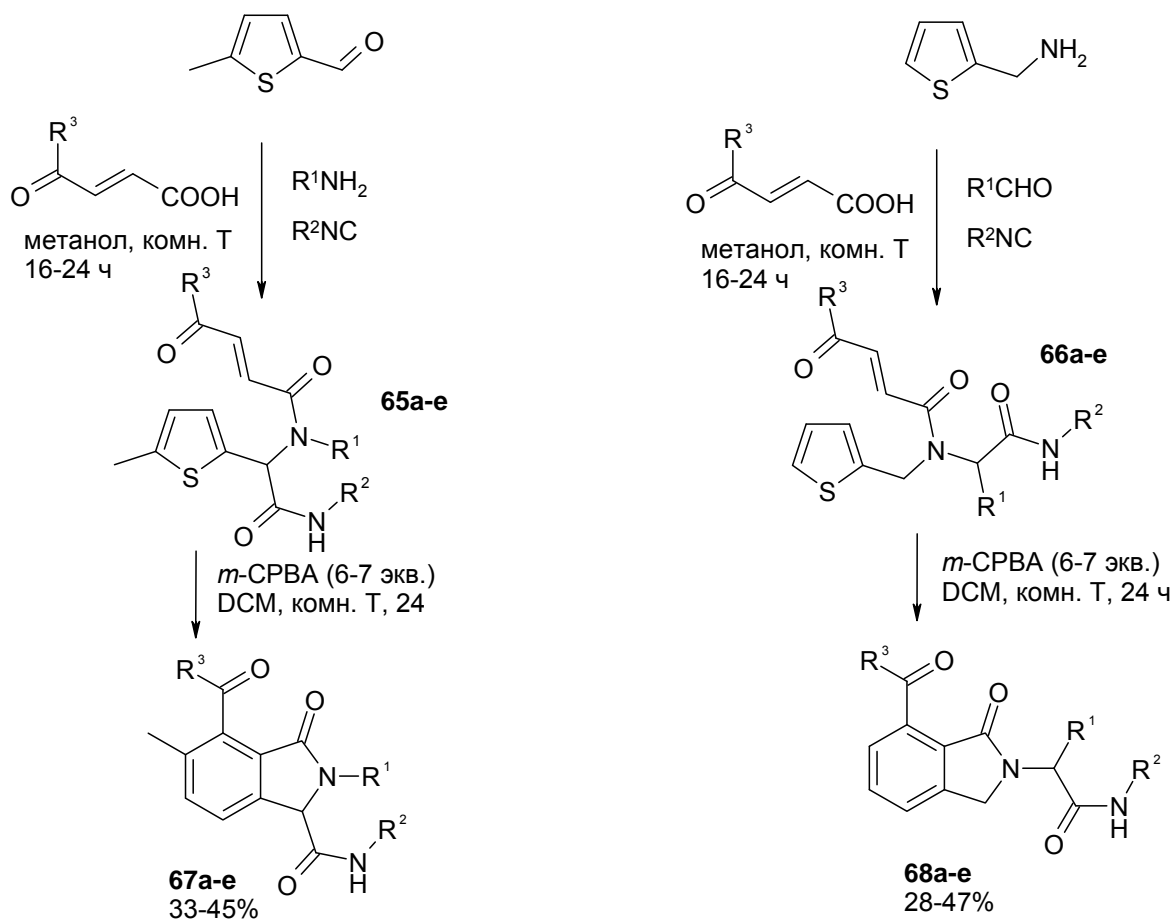


Схема 35

В самом деле, когда продукты реакции Уги с участием либо 5-метилтиофен-2-карбальдегида (в качестве карбонильной компоненты) – **65a-e**, либо 2-аминометилтиофена (в качестве аминной компоненты) – **66a-e**, были получены (по данным LCMS) и, без дальнейшей очистки, окислены избытком *m*-хлорпербензойной кислоты (*m*-CPBA), конечные ароматизованные продукты (**67a-e** и **68a-e**, соответственно) были выделены с удовлетворительными выходами, в расчете на взятое для реакции Уги количество реагентов! (Схема 35).

Следует отметить, что в обоих случаях в реакционной смеси не присутствовали, согласно данным LCMS, побочные продукты, содержащие тиофен-*S,S*-диоксид (т. е. **69** и **70**, рис.11).

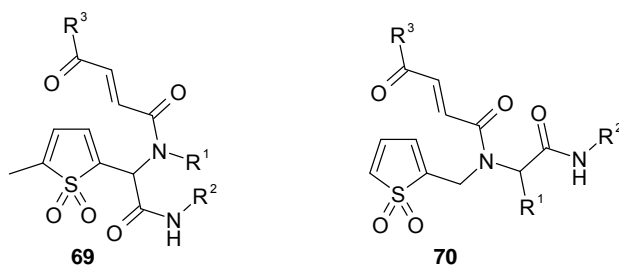


Рис. 11

Разработанный нами синтез неописанных ранее изоиндолин-1-онов **67-68** является чрезвычайно простым, с точки зрения практического исполнения. Однако с точки зрения механизма, образование этих соединений из предшественников **65-66** включает, по нашим представлениям, следующие процессы: окисление → внутримолекулярное циклоприсоединение → окисление → элиминирование SO_2 → ароматизацию. Таким образом, мы имеем здесь крайне важный пример использования имеющейся информации об относительных скоростях конкурирующих процессов в дизайне новых тандемных превращений.

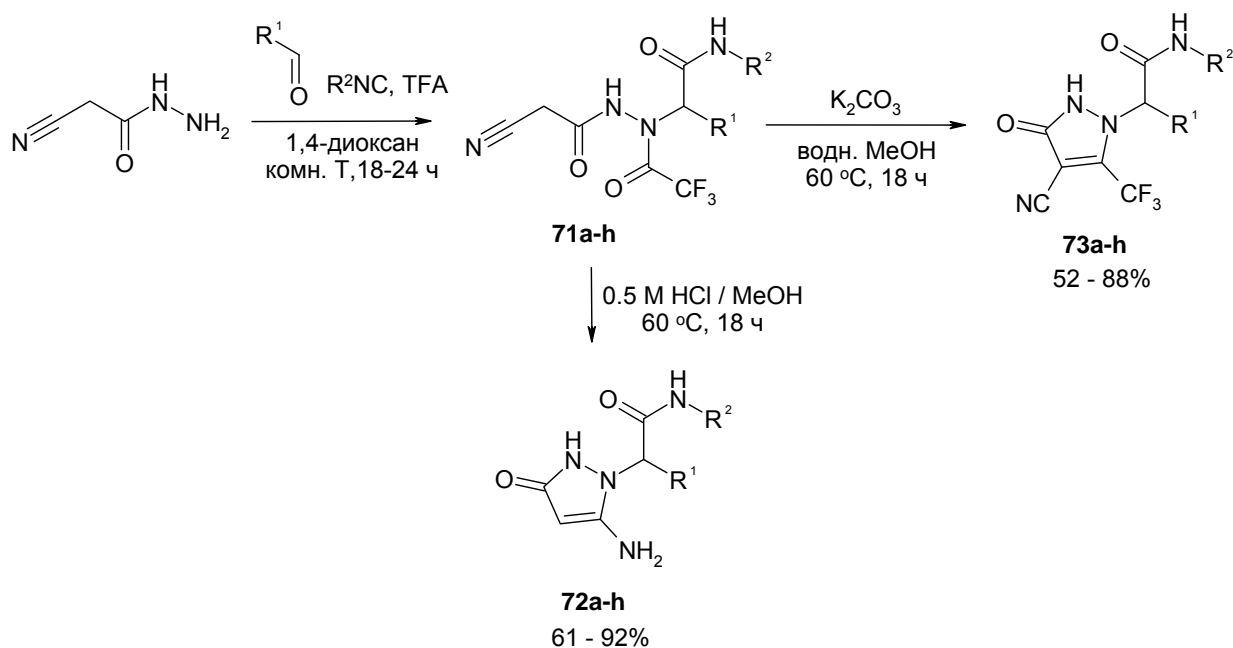


Схема 36

И наконец, нами было установлено, что продукты ГРУ **71a-h**, полученные с участием гидразида цианоуксусной кислоты и трифторуксусной кислоты, способны претерпевать совершенно различные пост-Уги превращения в условиях гидролиза, в зависимости от кислотности среды. Так, при нагревании в водном метаноле в слабокислых условиях образуются пиразол-3-

оны **72a-h** (формально, продукты внутримолекулярной реакции Кнорра), а в слабощелочных – неописанные ранее пиразол-3-оны **73a-h** (схема 36).

Мы полагаем, что с точки зрения механизма, образование **73** определяется депротонированием С-Н-кислой метиленовой группы в щелочных условиях. В диссертации обсуждаются детали предполагаемого механизма описанных превращений.

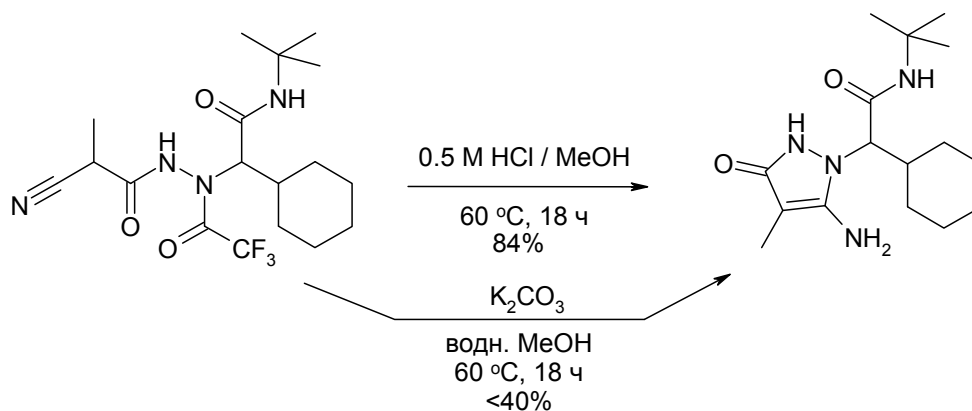


Схема 37

Отметим, что даже минимальное замещение при метиленовой группе приводит к образованию только структур типа **72**, как в кислых, так и щелочных условиях (схема 37). Достаточно интересно примечательным является химическое поведение в этих условиях соединения **74**. Щелочная обработка этого соединения приводит к снятию трифторацетильной группы и к циклизации по Кнорру с образованием спироциклического имида **75**.

В то же время в кислых условиях происходит раскрытие циклопропанового цикла и образуется 2-хлорэтильное производное **76** (схема 38).

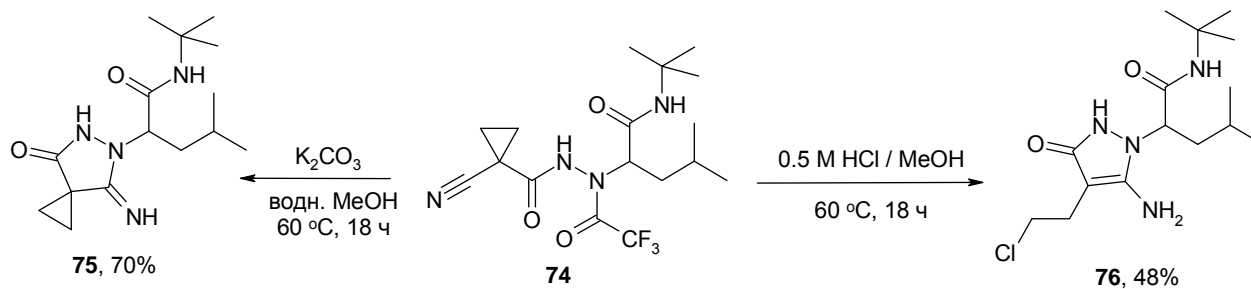


Схема 38

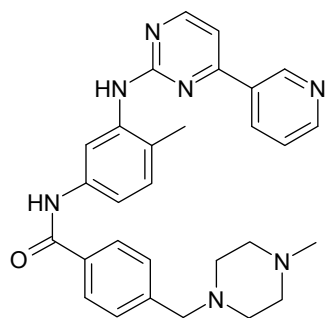
5. Биологическая активность соединений, полученных в настоящей работе.

Антипролиферативная активность. Новые соединения, полученные в настоящей работе были протестированы на антипролиферативную активность. Тестирование проводилось в отношении клеточных линий рака DLD-1 (аденокарцинома прямой кишки), DU-145 (карцинома мозга) и T-47D (опухоль молочной железы). В концентрации 30 мкМ соединения **59o** и **59n** показали наибольшую антипролиферативную активность на всех трех клеточных линиях, выраженную в величинах процента ингибирования клеточного роста (таблица 4).

Таблица 4

№	Клеточная линия		
	DLD-1	DU-145	T-47D
59n	48	77	61
59o	45	67	70

Было показано, что соединения **59n-o** при той же концентрации приводят к сравнимому (в процентном выражении) ингибированию ABL-киназы, одной из важнейших киназ, регулирующих клеточную пролиферацию и дифференциацию. Таким образом, эти вещества могут служить перспективными кандидатами для разработки противораковых препаратов. Конечно, ингибиторное действие в отношении ABL-киназы этими веществами – заметно слабее, чем, например, клинически используемым препаратом Иматиниб (рис.12).



Иматиниб
ABL IC₅₀ = 0.6 мкМ

Рис. 12

Однако в нашем случае мы имеем с представителями нового хемотипа, ингибиторного в отношении данной важной (и клинически валидированной!) мишени. Дальнейшая медицинско-химическая оптимизация данного химического класса будет направлена как раз на улучшение активности и физико-химических характеристик новых лекарственных кандидатов (выходит за рамки данного исследования).

Ингибиторы металлоэнзимов. Нами было также установлено, что соединения **8a**, **8c** и **8p** являются эффективными ингибиторами бис-марганцевых [(Mn²⁺)₂] ферментов с измерен-

ными значениями $IC_{50} < 10$ мкМ (кривые ингибирования фермента аргиназы приведены на рис. 13).

Аналоги этих имидазо[2,1-*b*]тиазолов в настоящее время изучаются с точки зрения разработки на их основе лекарственных кандидатов для лечения гипертонии и других сердечно-сосудистых расстройств. Их ингибиторная активность в отношении аргиназы сравнима с таковой для соединения А1Р (рис. 14), которое показало эффективность *in vivo* в модели воспаления дыхательных путей.

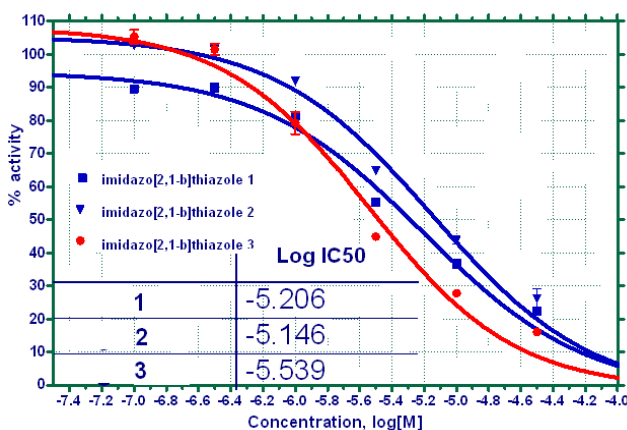


Рис. 13

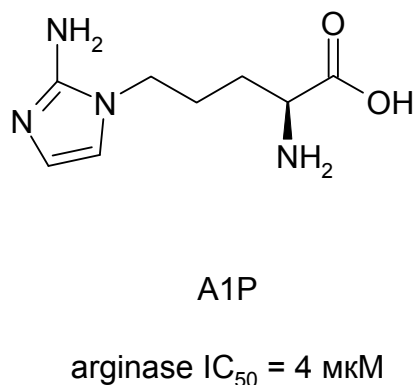


Рис. 14

Противотуберкулезная активность. Поиск и разработка новых препаратов для лечения туберкулеза – крайне важная задача. Новые формы туберкулеза часто оказываются резистентными к имеющимся препаратам, и в отсутствии препаратов нового поколения, являются неизлечимыми. Некоторые из соединений **41**, **43**, **44** (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. Как видно из табл. 5, где данные

по противотуберкулезной активности и цитотоксичности приведены при концентрациях, выраженных в мкг/мл, все 6 соединений оказались практически нецитотоксичными и обладают выраженной селективной активностью в отношении туберкулезного штамма H37Rv. Примечательно, что одно соединение (**43b**) 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.

Таблица 5

№	Концентрация, мкг/мл (33 мкмоль/л)	% ингибирования роста <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	% цитотоксичности (HEK293)
41a	11,1	20,6	0
41b	12,1	23,1	9
44a	14,4	22,9	0
43a	9,6	31,7	0
43b	8,3	<u>59,4</u>	2
43c	8,3	26,2	0

Таким образом, ряд синтезированных в данной работе соединений также является представителями перспективных новых хемотипов для разработки противотуберкулезных препаратов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ВЫВОДЫ.

1. Для реакции Гребке-Блакберна предложены методы надежного контроля региоспецифичности, а также установлено, что проведение реакции в присутствии эквимольных количеств TMSCl существенно расширяет область применения данной реакции и позволяет считать данный реагент универсальным активатором ее субстратов.
2. Впервые в широкую практику МКРИ введен новый тип конвертируемого реагента – *трет*-бутилизотиоцианид. Показано, что для реакции Гребке-Блакберна, его использование позволяет существенно расширить структурное разнообразие продуктов реакции, имидазо[1,2-*a*]азинов и имидазо[2,1-*b*]азолов.

3. Показано, что ароматическая аминогруппа способна выступать в качестве эффективного нуклеофила в МКРИ: на основе ароматических 1,2-диаминов и *o*-аминобензофенонов реализованы принципиально новые подходы к синтезу хиноксалинов и хиназолинов. При этом, в отличие от ароматической аминогруппы, другие нуклеофильные группы – фенольная и тиофенольная – не являются эффективными нуклеофилами для МКРИ.
4. Найдены примеры взаимодействия ароматических аминов с изоцианидами напрямую, с образованием амидинов и дальнейшим формированием гетероцикла, что позволяет считать данную реакционную способность самостоятельным направлением химии изоцианидов, требующей дальнейшего развития.
5. Показана возможность использования продуктов ГРУ в дальнейших модификациях по реакционноспособному атому азота (реакции восстановительного алкилирования и второй ГРУ). Впервые продемонстрировано наличие «гидразиноповорота» в гидразинодипептидных структурах, а также чувствительность пространственной структуры к типу замещения гидразинового фрагмента.
6. Установлено, что в ГРУ могут применяться бифункциональные кетокислоты и неизвестные ранее гидразонсодержащие карбоновые кислоты. Показано, что их использование в ГРУ ведет к образованию гетероциклических структур с новым типом замещения. С использованием данной стратегии синтезирован и изучен новый тип миметиков пролина.
7. Показана возможность использования продуктов ГРУ с участием гидразида α -цианоуксусной кислоты как субстратов для «внутримолекулярного» синтеза пиразол-3-онов по Кнорру. При этом установлено, что в щелочных условиях реакция идет по иному пути, ведущему к образованию пиразол-3-онов с неописанным ранее типом замещения.
8. Установлено, что продукты реакции Уги, содержащие остатки 1*H*-пиразол-3-карбоновых, индол-2-карбоновых кислот, а также α -аминокислот (в сочетании с остатком конвертируемого *трет*-бутилизоцианида) способны вступать в эффективную внутримолекулярную циклизацию в ледяной уксусной кислоте под действием микроволнового излучения. При этом эффективно образуются полизамещенные пиперазин-2,5-дионы. Для продуктов реакции Уги с участием хиральных α -аминокислот показана возможность получения диастереомерно чистых продуктов.

9. Впервые разработано направление пост-Уги модификаций, основанное на последовательности «реакция Уги – внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера – ароматизация» с участием тиофен-*S*-оксидов в качестве диена.
10. Синтезирован широкий круг новых потенциально биологически активных гетероциклических и пептидомиметических соединений. Для ряда синтезированных соединений обнаружена антипролиферативная и противотуберкулезная активность, установлена способность ингибировать ферментативную активность аргиназы.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации основных результатов докторской диссертации:

1. Ilyin A. P., Trifilenkov A. S., Kurashvili I. D., Krasavin M., Ivachtchenko A. V. One-Step Construction of Peptidomimetic 5-Carbamoyl-4-sulfonyl-2-piperazinones. // *J. Comb. Chem.* – 2005. – Vol. 7. – P. 360-363.
2. Krasavin M., Kobak V. V., Bondarenko T. Y., Kravchenko D. V. Preparation of 1-Alkyl-2-aryl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines from 2-alkylamino-3-aminopyridines and Aromatic Aldehydes Using Air As an Oxidant. // *Heterocycles.* – 2005. – Vol. 65. - P. 2189-2194.
3. Parchinsky V. Z., Shuvalova O., Ushakova O., Kravchenko D. V., Krasavin, M. Multi-component reactions between 2-aminopyrimidine, aldehydes and isonitriles: the use of a nonpolar solvent suppresses formation of multiple products. // *Tetrahedron Lett.* - 2006. - Vol. 47. - P. 947-951.
4. Parchinsky V. Z., Koleda V. V., Ushakova O., Kravchenko D. V., Krasavin, M. Air-oxidized Products of Multi-component Reactions between 3-amino-1,2,4-triazole, aromatic aldehydes and isonitriles. // *Tetrahedron Lett.* - 2006. - Vol. 47. - P. 6891-6894.
5. Parchinsky V. Z., Koleda V. V., Ushakova O., Talismanova T. D., Kravchenko D. V., Krasavin, M. Practical Outcome of Azaphthalimide Reduction at Various Temperatures. // *Lett. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 3. – P. 379-383.
6. Ilyi, A. P., Loseva M. V., Vvedensky V. Y., Putsykina E. B., Tkachenko S. E., Kravchenko D. V., Khvat A. V., Krasavin M. Y., Ivachtchenko A. V. One-Step Assembly of Carbamoyl-Substituted Heteroannulated [1,4]Thiazepines. // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71. – P. 2811-2819.

7. Krasavin M. Complexity-Enhancing Acid-Promoted Rearrangement of Tricyclic Products of Tandem Ugi 4CC/Intramolecular Diels-Alder Reaction. / Ilyin A., Kysil V., Krasavin M. et al. // *J. Org. Chem.* – 2006. - V. 71. - 25. - p. 9544-9547.
8. Krasavin M., Parchinsky V. Z. Expedient Entry into 1,4-Dihydroquinoxalines and Quinoxalines via a Novel Variant of Isocyanide-based MCR. // *Synlett.* – 2008. – №5. – P. 645-648.
9. Krasavin M., Tsiurulnikov S., Nikulnikov M., Kysil V., Ivachtchenko A. V. Poorly reactive 5-piperazin-1-yl-1,3,4-thiadiazol-2-amines rendered as valid substrates for Groebke-Blackburn type multi-component reaction with aldehydes and isocyanides using TMSCl as a promoter. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. - Vol. 49. - P. 5241-5243.
10. Krasavin M., Konstantinov I. O. Minimizing Side Reactions in Classical Pyrazole Synthesis from β -Oxonitriles: The Use of Acetylhydrazine. // *Lett. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 5. – P. 594-598.
11. Sandulenko Y., Komarov A., Rufanov K., Krasavin M. Greater variety in Groebke-Blackburn-type 3-arylaminoimidazo[1,2-*a*]azines accessed via Pd-catalyzed arylation of a primary amine precursor. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. - Vol. 49. - P. 5990-5993.
12. Krasavin M., Tsiurulnikov S., Nikulnikov M., Sandulenko Y., Bukhryakov K. *Tert*-butyl isocyanide revisited as a convertible reagent in the Groebke-Blackburn reaction. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. - Vol. 49. - P. 7318-7321.
13. Krasavin M., Nikulnikov M., Tsiurulnikov S., Kysil V., Ivachtchenko A. V. *Tert*-Butyl Isocyanide as Convertible Reagent in Ugi Reaction: Microwave-Assisted Preparation of 5,6-Dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazine-4,7-diones. // *Synlett.* – 2009. – № 2. – P. 260-262.
14. Krasavin M., Shkavrov S., Parchinsky V., Bukhryakov K. Imidazo[1,2-*a*]quinoxalines Accessed via Two Sequential Isocyanide-based Multicomponent Reactions. // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74. - P. 2627-2629.
15. Sandulenko Y., Komarov A., Krasavin M. Development of privileged Groebke-Blackburn-type 4-(3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)benzoic acid core into a combinatorial library on solid phase. // *Lett. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 6. – P. 491-495.
16. Tsiurulnikov S., Nikulnikov M., Kysil V., Ivachtchenko A., Krasavin M. Streamlined access to 2,3-dihydropyrazino[1,2-*a*]indole-1,4-diones via Ugi reaction followed by microwave-assisted cyclization. // *Tetrahedron Lett.* – 2009. - Vol. 50. - P. 5529-5531.
17. Krasavin M., Busel A., Parchinsky V. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -promoted reaction of isocyanides with *o*-aminobenzophenones. // *Tetrahedron Lett.* – 2009. - Vol. 50. - P. 5945-5950.

18. Красавин М. Ю., Шкавров С. В., Ильин А. П., Кравченко Д. В., Атрощенко Ю. М. Получение имидазо[1,2-*a*]хиноксалина из 1,2-диаминобензола последовательными мультикомпонентными реакциями с участием изонитрилов. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2009. – Т. 52. – № 8. – С. 24-27.
19. Красавин М. Ю., Бушкова Е. Е., Парчинский В. З., Дорогов М. В. Синтез N-ацил-N'-алкилгидразинов по модифицированной реакции Уги. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2009. – Т. 52. – № 10. – С. 11-15.
20. Красавин М. Ю., Бушкова Е. Е., Парчинский В. З., Дорогов М. В. Дальнейшая модификация N-ацил-N'-алкилгидразинов, синтезируемых по модифицированной реакции Уги. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2009. – Т. 52. – № 10. – С. 15-19.
21. Tsirulnikov S., Kysil V., Ivachtchenko A. V., Krasavin M. Trimethylsilyl chloride as a promoter for the Groebke-Blackburn Reaction: preparation of imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazoles. // Synth. Commun. – 2010. – Vol. 40. – P. 111-119.
22. Krasavin M., Parchinsky V., Shumsky A., Konstantinov I., Vantskul A. Proline-like β -Turn Mimics Accessed via Ugi Reaction Involving Monoprotected Hydrazine Inputs. // Tetrahedron Lett. – 2010. - Vol. 51. - P. 1367-1370.
23. Krasavin M., Bushkova E., Parchinsky V., Shumsky A. Hydrazinopeptide Motifs Synthesized via the Ugi Reaction: an Insight into the Secondary Structure. // Synthesis. – 2010. – № 6. – P. 933-942.
24. Krasavin M., Bushkova E., Parchinsky V. Efficient entry into hydrazinopeptide-like structures via sequential Ugi reactions. // Mol. Diversity. – 2010. – Vol. 14. – P. 493-499.
25. Nikulnikov M., Shumsky A., Krasavin M. Convenient Preparation of Diastereomerically Pure, Diversely Substituted Piperazine-2,5-diones from *N*-protected α -Amino Acids. // Synthesis. – 2010. – № 15. - P. 2527-2532.
26. Lakontseva E., Krasavin M. Diversity-oriented Pyrazol-3-one Synthesis Based on Hydrazinodipeptide-like Units Prepared via the Ugi Reaction. // Tetrahedron Lett. – 2010. - Vol. 51. - P. 4095-4099.
27. Krasavin M., Parchinsky V. Thiophene-containing products of the Ugi reaction in oxidation-triggered IMDA/aromatization cascade: a facile access to 3-oxoisindolines. // Tetrahedron Lett. – 2010. – Vol. 51. – P. 5657-5661.

28. Tsirolnikov S., Dmitriev D., Krasavin M. *o*-Aminothiophenol in Reactions with Carbonyl Compounds and Isocyanides: A Word of Caution. // *Synlett*. – 2010. – № 13. - P. 1935-1938.
29. Иващенко А.В., Иваненков Я.А., Кисиль В.М., Красавин М.Ю., Ильин А.П. Многокомпонентные реакции изоцианидов в синтезе гетероциклов. // *Усп. Химии*. – 2010. – Т. 79. - С. 861-893.
30. Красавин М.Ю., Никульников М.М. Циклизация продуктов реакции Уги с участием индол-2-карбоновой кислоты под действием микроволнового излучения. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. – 2010. – Т. 53. – № 4. - С. 51-53.
31. Красавин М.Ю., Лаконцева Е.Е. Противотуберкулезная активность моно- и диалкилпроизводных гидразидов пирозин- и пиридин-4-карбоновых кислот. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. – 2010. – Т. 53. – № 5. - С. 28-30.
32. Красавин М.Ю., Цырульников С.А. Получение этиловых эфиров замещенных имидазо[1,2-*b*]тиазолкарбоновых кислот по реакции Гребке-Блакберна. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. – 2010. – Т. 53. – № 6. - С. 18-21.

Публикации в сборниках тезисов научных конференций:

33. Ilyin A. P., Kysil V., Zamaletdinova, A., Kurashvili I., Ivachtchenko A. V., Krasavin M. New Skeletal Rearrangement of Tandem U-MCR-DA Reaction Products. // 3rd International Conference Multi-Component Reactions and Related Chemistry, 9-13 July 2006, Amsterdam. - Programme and Abstract Book. - P. 92.
34. Цырульников С.А., Кисиль В.М., Иващенко А. В., Красавин М.Ю. Крупномасштабный синтез новых *N*-Алкил-1'*H*-*N*-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-3'-аминов. // XXI международная научно-техническая конференция "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии". г. Уфа, 14-16 октября 2008 г. – Тез. докл. – С. 27-29.
35. Цырульников С.А., Кисиль В.М., Иващенко А. В., Красавин М.Ю. Крупномасштабный синтез спироциклических 2-Амино-3,4-дигидрохиноксалин-6-карбоновых кислот. // XXI международная научно-техническая конференция "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии". г. Уфа, 14-16 октября 2008 г. – Тез. докл. – С. 32-34.
36. Цырульников С.А., Никульников М. М., Красавин М.Ю. Трет-бутилизоцианид как ковертируемый реагент в реакции Гребке-Блакберна. // XXI международная научно-техническая конференция "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии". г. Уфа, 14-16 октября 2008 г. – Тез. докл. – С. 37-39.

37. Цырульников С.А., Никульников М. М., Красавин М.Ю. Триметилхлорсилан как эффективный промоутер реакции Гребке-Блакберна. // XXI международная научно-техническая конференция "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии". г. Уфа, 14-16 октября 2008 г. – Тез. докл. – С. 50-51.
38. Красавин М.Ю., Бушкова Е.Е., Парчинский В.З. Продукты реакции Уги с участием ацидгидразинов, альдегидов и трифторуксусной кислоты: «азапептоидные» темплейты для дальнейшей модификации. // Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» Кисловодск, 3-8 мая 2009 г. – Сб. материалов - С. 279-280.
39. Красавин М.Ю., Бушкова Е.Е., Парчинский В.З. Синтез новых псевдопептидных структур на основе ацилгидразинов двумя последовательными реакциями Уги. // XLI Всероссийская конференция по проблемам математики, информатики, физики и химии. 20-24 апреля 2009 г. Тезисы и доклады Секции Химии. – Москва . - Росс. Ун-т Дружбы Народов. - 2009. - С. 113-115.
40. Krasavin M., Tsiurulnikov S. Continued Evidence for the utility of TMSCl as a Promoter for the Groebke-Blackburn Reaction: Preparation of Imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazoles. // 4th International Conference "Multi-Component Reactions and Related Chemistry". Ekaterinburg, 24-28 May, 2009. - Book of Abstracts – PS. 20.
41. Krasavin M., Bushkova E., Parchinsky V. Products of Ugi Reaction between Acid Hydrazides, Aldehydes, and Isocyanides with Added Diversity // 4th International Conference "Multi-Component Reactions and Related Chemistry". Ekaterinburg, 24-28 May, 2009. - Book of Abstracts – S. 8.
42. Krasavin M., Nikulnikov M. Convertible Products of Ugi Reaction Involving Azole Carboxylic Acids and tert-Butyl Isocyanide. // 4th International Conference "Multi-Component Reactions and Related Chemistry". Ekaterinburg, 24-28 May, 2009. - Book of Abstracts – PS. 18.
43. Krasavin M., Shkavrov S., Parchinsky V., Bukhryakov K. Applications of Quinoxaline Synthesis via Isocyanide-based MCR. // 4th International Conference "Multi-Component Reactions and Related Chemistry". Ekaterinburg, 24-28 May, 2009. - Book of Abstracts – PS. 19.
44. Krasavin M., Bushkova E., Parchinsky V. Systematic Diversity-oriented Synthesis Based on Ugi Reaction Products. // 4th International Conference "Multi-Component Reactions and Related Chemistry". Ekaterinburg, 24-28 May, 2009. - Book of Abstracts – PS. 21.

45. Krasavin M. Novel hydrazinopeptide beta-turn mimics accessed via isocyanide-based multicomponent reactions. // International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry. Kiev, 23-27 August, 2009. - Program and Book of Abstracts. - P038.
46. Красавин М.Ю., Цырульников С.А., Кисиль В.М., Иващенко А. В. Синтез производных дигидробензотиазинов по реакции *o*-аминотиофенолов с карбонильными соединениями и изонитрилами. // Всероссийская конференция по органической химии. Москва, ИОХ РАН. 25-30 октября 2009 г. - Тезисы и доклады. - С. 234.
47. Красавин М.Ю., Лаконцева Е.Е. Неожиданные превращения цианоацетилгидразидов, синтезируемых по реакции УГИ. // XIII Международная научно-техническая конференция «Наукоемкие химические технологии». Иваново-Суздаль, 29 июня-2 июля 2010 г. – Тез. докл. - С. 244.
48. Красавин М.Ю., Никульников М.М. Синтез новых пиперазин-2,5-дионов на основе природных аминокислот и их аналогов. // XIII Международная научно-техническая конференция «Наукоемкие химические технологии». Иваново-Суздаль, 29 июня-2 июля 2010 г. – Тез. докл. - С. 245.
49. Красавин М.Ю., Лаконцева Е.Е. Синтез разнообразных пиразолонов на основании продуктов гидразо-Уги реакции. // Всероссийская молодежная школа-конференция «Химия под знаком Сигма». г. Омск, 16-24 мая 2010 г. – Тез. докл. - С. 312.
50. Красавин М.Ю., Никульников М.М. Диастереомерно чистые пиперазин-2,5-дионы на основе природных аминокислот. // Всероссийская молодежная школа-конференция «Химия под знаком Сигма». г. Омск, 16-24 мая 2010 г. – Тез. докл. - С. 313.
51. Красавин М.Ю., Никульников М.М. Использование природных аминокислот в синтезе диастереомерно чистых пиперазин-2,5-дионов. // Симпозиум НП «Орхимед» «Разработка лекарственных и физиологически активных соединений на основе природных веществ». г. Санкт-Петербург, 14-18 июня 2010 г. – Сб. материалов. - С. 328.
52. Красавин М. Ю. Продукты реакции гидразо-Уги в синтезе гетероциклов и пептидомиметиков. III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста. Москва, 18-21 октября 2010 – Сб. материалов. - У-29.

Красавин Михаил Юрьевич (Россия)

Новые синтетические стратегии на основе мультикомпонентных реакций изоцианидов.

Разработан ряд синтетических направлений, решающих задачу расширения хемотипного разнообразия продуктов мультикомпонентных реакций изоцианидов (МКРИ) и продуктов их модификации. Использован ряд новых бифункциональных реагентов для МКРИ, суррогатных замен традиционным компонентам реакции Уги, предложены различные способы пост-Уги модификаций, приводящих к новым гетероциклическим системам. Для ряда соединений установлена разнообразная биологическая активность (антипролиферативная, противотуберкулезная, ингибиторная в отношении металлоэнзимов).

Mikhail Y. Krasavin (Russia)

New Synthetic Strategies Involving Isocyanide-based Multicomponent Reactions

A number of synthetic avenues have been developed aimed at achieving greater chemotype diversity of isocyanide-based multicomponent reaction (IMCR) products as well as products of their subsequent modification. A number of bifunctional reagents for IMCR and surrogate replacements for the traditional Ugi reaction components have been proposed and successfully used. Several new strategies for post-Ugi modification have been realized and resulted in novel heterocyclic systems. For a number of newly synthesized compounds, associated biological activities (such as antiproliferative, antitubercular, and inhibitory toward metalloenzymes) have been discovered.