

**Иванцова Полина Михайловна**

Функционализированные 5-арилпирролидин-2-карбоксилаты: олигомеризация, перегруппировки, органокаталитические свойства

Шифр специальности – 02.00.03 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

Е-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

«23» сентября 2020 года

Дата приема к защите

«30» сентября 2020 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

«30» сентября 2020 года

На правах рукописи



**Иванцова Полина Михайловна**

**Функционализированные 5-арилпирролидин-2-карбоксилаты:  
олигомеризация, перегруппировки, органокаталитические свойства**

02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Москва – 2020

Работа выполнена на кафедре органической химии и на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

Научный руководитель: доктор химических наук  
**Кудрявцев Константин Викторович**  
ведущий научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории молекулярной фармакологии  
(ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации)

Официальные оппоненты: доктор химических наук  
**Балакин Константин Валерьевич**  
ведущий научный сотрудник Научно-образовательного центра фармацевтики  
(ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»)

доктор химических наук  
**Коршун Владимир Аркадьевич**  
главный научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярного дизайна и синтеза  
(ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН)

Ведущая организация: Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова»

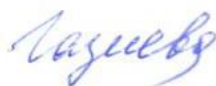
Защита состоится «02» декабря 2020 г. в 11.00 на заседании диссертационного совета Д 002.222.02 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте <http://zioc.ru/>.

Автореферат разослан «14» октября 2020 года.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991 г. Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 002.222.01  
доктор химических наук



Г.А.Газиева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Новые органические соединения представляют значительный интерес для создания на их основе инновационных лекарственных препаратов, воздействующих на перспективные биологические мишени. Однако не все структурные классы органических соединений обладают одинаковой привлекательностью для целей создания лекарств с точки зрения современных представлений и концепций медицинской химии, а также требований ведущих фармацевтических компаний, которые базируются на результатах анализа большого массива структурных данных макромолекулярных биологических мишеней и процессах по разработке лекарственных средств на основе низкомолекулярных органических соединений. Некоторые структурные фрагменты встречаются в молекулах лекарственных препаратов и/или соединениях-лидерах значительно чаще остальных, что позволило сформулировать в медицинской химии концепцию *привилегированных структур* (privileged structures). Разработки новых методов синтеза и химических модификаций соединений, содержащих привилегированные структуры, являются актуальными прикладными задачами современной органической химии. Присутствие в биологически активных низкомолекулярных соединениях стереогенных центров требует применения эффективных методов асимметрического органического синтеза для получения целевых соединений. В последние годы интенсивно развиваются органокалитические методы синтеза сложных хиральных химических соединений, позволяющие избежать загрязнения активных фармацевтических ингредиентов компонентами металлсодержащих катализаторов. Выявление новых органокалитических процессов, в том числе многокомпонентных, представляют собой важные современные направления развития органической химии.

**Цель и задачи.** Цель диссертационного исследования состояла в разработке новых синтетических методов, в том числе асимметрических, позволяющих проводить направленное и эффективное получение ранее не известных органических соединений, содержащих структурные фрагменты привилегированных структур – 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты и 1*H*-бензо[*b*]азепина, и исследовании биологической и каталитической активностей синтезированных соединений.

Для достижения заявленной цели решались следующие задачи:

- направленный синтез библиотеки функционализированных мономерных и олигомерных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты;
- изучение антипролиферативной активности синтезированных соединений по отношению к клеточным линиям гормонорезистентного рака простаты и установление соотношений структура-активность;
- исследование каталитической активности мономерных и олигомерных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в асимметрических реакциях образования C–C связей, проходящих с образованием енаминного интермедиата;
- изучение реакционной способности производных 5-(*орто*-галогенарил)пирролидин-2-карбоновой кислоты в условиях реакции Ульмана.

**Научная новизна.** В диссертационной работе впервые получены оптически активные β-пролиновые олигопептиды с числом мономерных звеньев 5-арилпирролидин-2-карбоксилата от семи до десяти и изучено их конформационное поведение в растворе методами спектроскопии кругового дихроизма, ЯМР-спектроскопии и расчётными методами. Определено влияние абсолютной конфигурации стереоцентров, арильных и *N*-концевых заместителей в β-пролиновых дипептидах на их антипролиферативную активность по отношению к клеткам гормонорезистентного рака простаты. Впервые изучены каталитические свойства β-пролиновых олигопептидов в реакциях асимметрического образования C–C связей и обнаружен эффект влияния заместителей в арильном фрагменте производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты на

энантио- и хемоселективность процессов. Разработан новый эффективный метод синтеза функционализированных бензо[*b*]азепинов, в том числе оптически активных, с помощью реакции Ульман-подобного аннелирования *орто*-галогензамещенных 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов.

**Практическая значимость.** В работе с использованием квантово-механических расчетов изучены три основных степени свободы, которыми обладает  $\beta$ -пролиновый олигопептидный молекулярный каркас, а именно различие между *E,Z*-конфигурациями пептидной связи, конформационные переходы пирролидинового кольца и вращение вокруг связи  $C^\beta-C(O)$  (диздральный угол  $\psi$ ). Получены трехмерные модели конформационных изомеров  $\beta$ -пролиновых тетрапептида, пентапептида и октапептида.

Экспериментально установлено влияние абсолютной конфигурации стереоцентров и арильных и *N*-концевых заместителей в  $\beta$ -пролиновых дипептидах на ингибирование роста клеток рака предстательной железы PC-3 и DU145.

Изучена органокаталитическая активность ряда синтезированных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в асимметрических реакциях Михаэля и Биджинелли. Установлена взаимосвязь между строением  $\beta$ -пролинового органокатализатора и энантио- и хемоселективностью в конкурирующих реакциях Михаэля и трехкомпонентной циклизации.

В диссертационной работе разработан новый метод получения замещенных бензо[*b*]азепин-2-карбоксилатов из 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов. Получен новый класс бензазепинов – 4-нитробензо[*b*]азепин-2-карбоксилаты.

**Положения, выносимые на защиту.** Синтез новых коротких (до четырех звеньев в цепи) и длинноцепочечных (до десяти звеньев в цепи) альтернированных  $\beta$ -пролиновых олигопептидов упорядоченного строения методом циклоприсоединительной олигомеризации. Существование специфической вторичной структуры указанных  $\beta$ -пролиновых олигопептидов в растворе.

Антипролиферативная активность к клеточным линиям рака простаты PC-3 и DU145  $\beta$ -пролиновых дипептидов зависит от абсолютной конфигурации стереоцентров и природы арильных и *N*-концевых заместителей.

$\beta$ -Пролиновые олигопептиды катализируют асимметрические реакции Михаэля и Биджинелли. Метод влияния на хемоселективность взаимодействия между  $\beta$ -нитростиролом, бензойной кислотой и циклогексаноном путем введения галогенового заместителя в *орто*-положение арильного заместителя 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов.

Новый метод синтеза функционализированных бензо[*b*]азепинов посредством реакции Cu(I)-катализируемого Ульман-подобного аннелирования *орто*-галогензамещенных 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов.

**Личный вклад автора.** Автор принимал непосредственное участие в определении направлений работ. Автором проведены анализ научно-технических источников информации и планирование работ; выполнены все синтетические эксперименты; осуществлено руководство проектами и участие в проектах по теме исследования, результаты которых вошли в диссертацию; обобщены полученные результаты, в том числе подготовлены материалы для публикаций по теме диссертации.

**Апробация работы.** Апробация диссертационной работы проведена в виде восьми докладов на следующих российских и международных профильных конференциях: XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии, Екатеринбург, РФ (2016); 5th Bordeaux Symposium on Foldamers, Бордо, Франция (2016); Третьем междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике, Севастополь, Крым, РФ (2017); Четвертом междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике, Новый свет, Крым, РФ (2018), Пятой междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», Судак, Крым, РФ

(2019), *Шестой междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии»*, Нижний Новгород, РФ (2020).

**Публикации.** Основные результаты диссертационного исследования изложены в 4<sup>х</sup> статьях в периодических научных изданиях, индексируемых в Web of Science и SCOPUS, и в 8<sup>ми</sup> тезисах устных и постерных докладов на конференциях, симпозиумах и съездах российского и международного уровней.

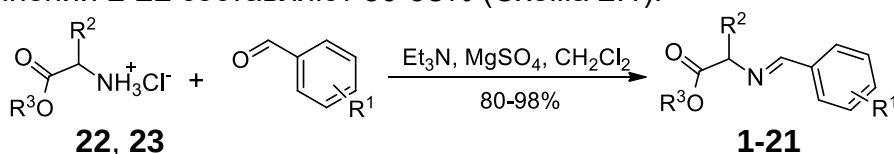
**Источники финансирования.** Выносимые на защиту результаты получены при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) по проектам №№ 11-03-91375-СТ\_а, 12-03-92005-ННС\_а, 16-33-00574-мол\_а. В последнем проекте автор выполнял функции руководителя проекта. В 2018-2019 г.г. работа выполнялась при поддержке стипендии Президента Российской Федерации (№ СП-1278.2018.4), в 2020 г. при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ) по проекту № 20-15-00258.

**Структура и объём работы.** Диссертация изложена на 199 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка цитированной литературы, содержит 55 таблиц, 25 схем и 51 рисунок.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Глава 1.** Рассмотрены синтез, структурные особенности и биологическая активность β-пролиновых олигопептидов, состоящих из структурных фрагментов 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты (5-arylpyrrolidine-2-carboxylic acid, 5-APCA). Обобщены литературные данные об органокаталитических свойствах производных 5-APCA и приведены методы их получения.

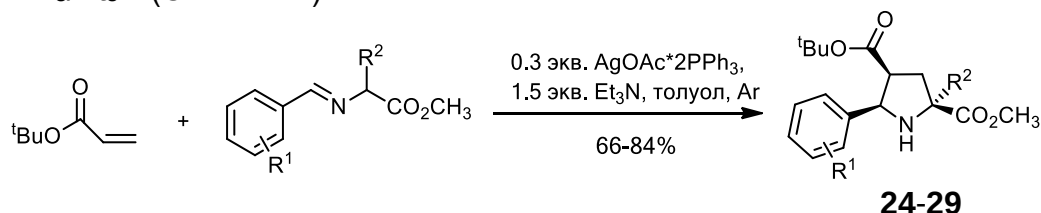
**Глава 2.** В диссертационной работе изучались синтетическое применение и биологическая активность производных 5-APCA. Синтез замещенных 5-APCA для дальнейшей модификации проводили с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (1,3-DC) азометиновых илидов и различных акрилатов. Исходные иминоэфиры **1-21** для генерации дипольной компоненты реакции 1,3-DC получали из гидрохлоридов эфиров глицина и аланина **22, 23** и замещенных бензальдегидов. Выходы соединений **1-21** составляют 80-98% (Схема 2.1).



**R<sup>1</sup>:** H (**1, 16**); 2-Br (**2, 17**); 3-Br (**3**); 4-Br (**4**); 2-F (**5**); 3-F (**6**); 4-F (**7**); 2-Cl (**8, 18**); 3-Cl (**9**); 2-CF<sub>3</sub> (**10**); 2-I (**11, 19**); 3-I (**12**); 4-I (**13**); 2-CH<sub>3</sub> (**14**); 2,6-дихлор (**15**); 2-I-4,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**20, 21**); **R<sup>2</sup>:** H (**1-16, 20, 22**); CH<sub>3</sub> (**17-19, 21, 23**); **R<sup>3</sup>:** CH<sub>3</sub> (**1-15, 17-21, 22, 23**); <sup>t</sup>Bu (**16**).

Схема 2.1

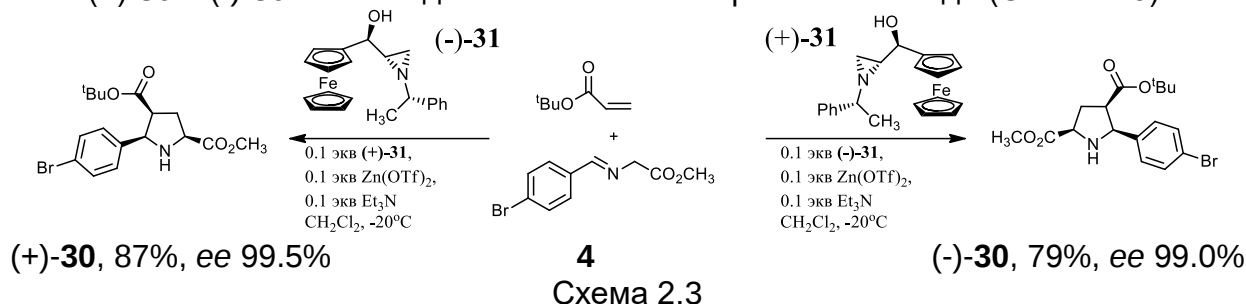
Рацемические 5-APCA **24-29** были получены с помощью реакции 1,3-DC *трет*-бутилакрилата и азометиновых илидов, генерируемых из соответствующих иминоэфиров. Катализ указанного превращения осуществлялся при помощи системы AgOAc•2PPh<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N (Схема 2.2).



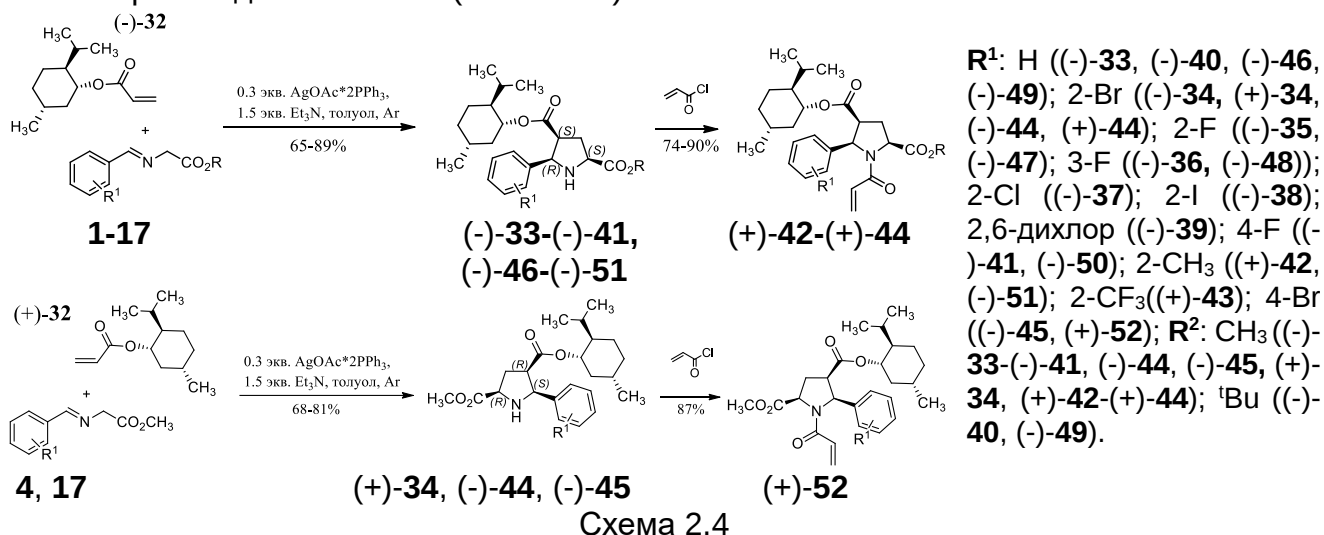
**R<sup>1</sup>:** 2-Br (**24, 26**); 2-Cl (**27**); 2-I (**28**); 2-I-4,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**25, 29**); **R<sup>2</sup>:** H (**24, 25**); CH<sub>3</sub> (**26-29**).

Схема 2.2

Также был проведен синтез энантиомерной пары *пара*-бромзамещенных 5-АРСА (+)-**30**, (-)-**30** с использованием асимметрической каталитической реакции 1,3-DC *т*реп-бутилакрилата и иминоэфира **4** под действием образующегося *in situ* комплекса Zn(II) и хиральных азиридинокрбинолов (-)-**31**, (+)-**31**. После дробной перекристаллизации из гексана (+)-**30** и (-)-**30** были выделены в энантиомерно чистом виде (Схема 2.3)\*.



Далее в качестве исходных соединений для получения оптически активных 5-АРСА и их акриламидов (-)-**33**-(-)-**41**, (+)-**34**, (+)-**42**-(+)-**44**, (-)-**44**, (-)-**45**, (-)-**46**-(-)-**51**, (+)-**52** были использованы *L*-ментилакрилат (-)-**32** и *D*-ментилакрилат (+)-**32** – энантиомерно чистые диполярофилы для 1,3-DC. В данном случае реакция 1,3-DC протекает со стопроцентной диастереоселективностью с образованием одного диастереомерно чистого производного 5-АРСА (Схема 2.4).



Далее были получены дипептиды (+)-**53**, (-)-**53** (ee>99.0%) в результате 1,3-DC оптически активных акриламидов (+)-**54**, (-)-**54** и иминоэфира **4**. Затем (+)-**53**, (-)-**53** были трансформированы в энантиомерные пары амидов (+)-**55**-(+)-**57**, (-)-**55**-(-)-**57**. Амиды (+)-**56**, (-)-**56** и (+)-**57**, (-)-**57** были получены путем реакции *N*-ацилирования дипептидов (+)-**53**, (-)-**53** пропионилхлоридом и хлорангидридом циклопропанкарбоновой кислоты соответственно (Схема 2.5, Схема 2.6).

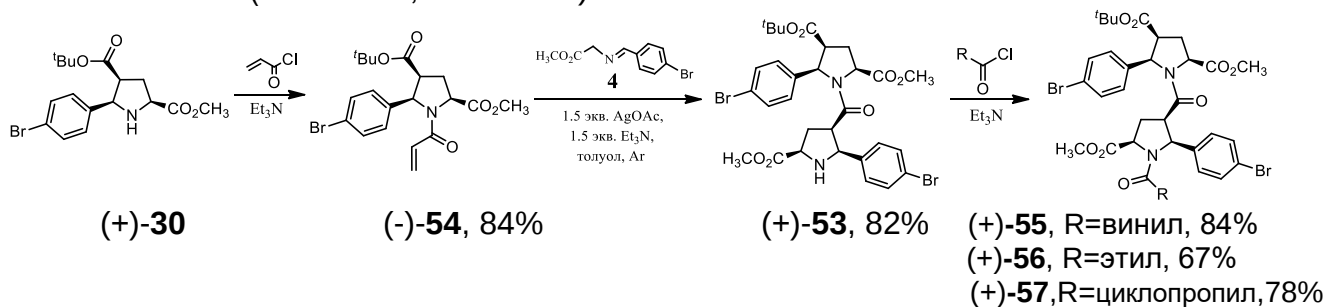


Схема 2.5

\* Здесь и далее для энантиомерно чистых/оптически активных соединений перед их порядковыми номерами обязательно указан знак поляриметрического вращения (+) или (-). В случае рацемических соединений дополнительные символы перед номером соединения не приводятся либо указан знак (±), и структурная формула отражает относительную конфигурацию стереогенных центров.

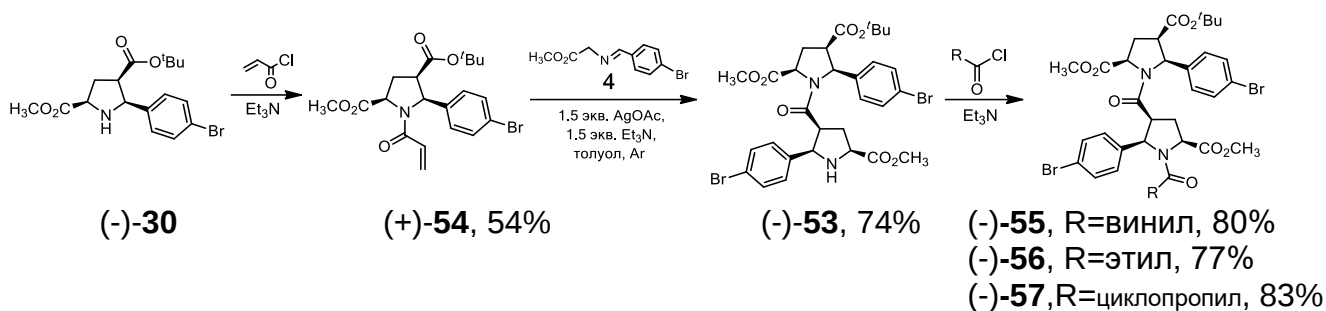
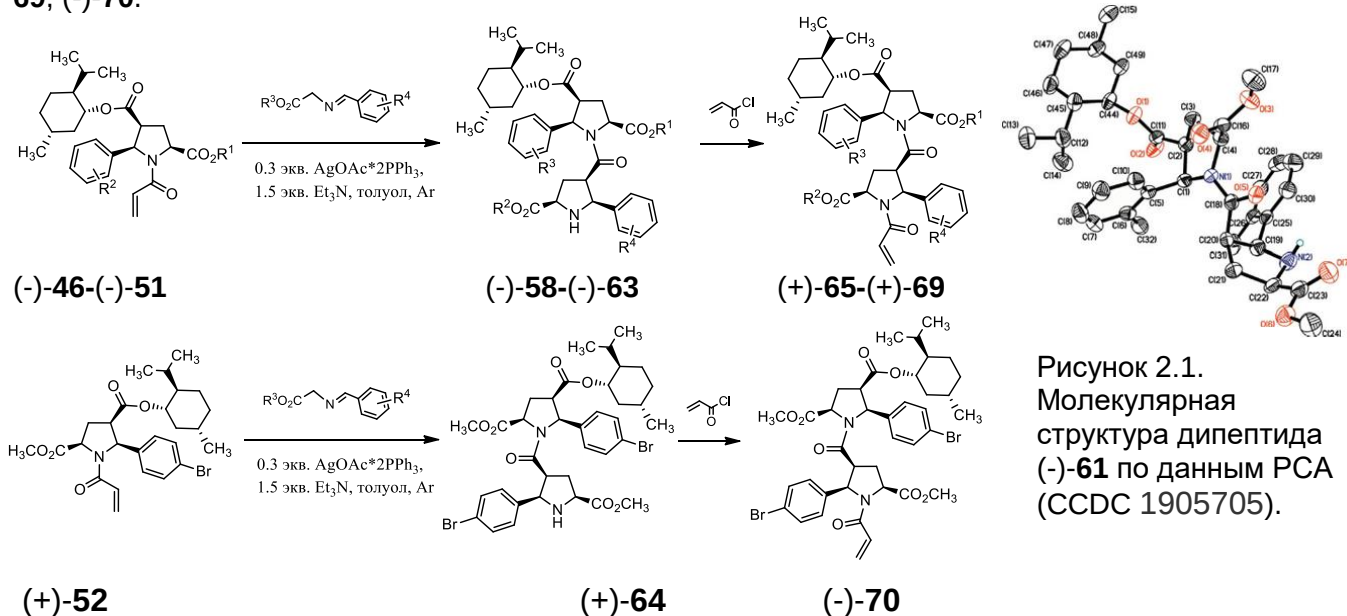


Схема 2.6

Синтезированные ментилсодержащие акриламиды **(-)-46**-**(-)-51**, **(+)-52** были введены в реакцию 1,3-DC с соответствующими азометиновыми илидами с образованием дипептидов **(-)-58**-**(-)-63**, **(+)-64**. Полученные соединения **(-)-58**-**(-)-62** для дальнейшей олигомеризации были конвертированы в акриламиды **(+)-65**-**(+)-69**, **(-)-70** (Таблица 2.1). Пространственное строение *орто*-метилзамещенного дипептида **(-)-61** подтверждено методом PCA (Рисунок 2.1).

Таблица 2.1. Синтез дипептидов **(-)-58**-**(-)-63**, **(+)-64** и соответствующих акриламидов **(+)-65**-**(+)-69**, **(-)-70**.Рисунок 2.1. Молекулярная структура дипептида **(-)-61** по данным PCA (CCDC 1905705).

| Дипептид      | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>    | R <sup>4</sup>    | Выход дипептида, % | Акриламид дипептида | Выход акриламида дипептида, % |
|---------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------|
| <b>(-)-58</b> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 2-F               | 2-Cl              | 76                 | <b>(+)-65</b>       | 80                            |
| <b>(-)-59</b> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 3-F               | 3-Cl              | 80                 | <b>(+)-66</b>       | 75                            |
| <b>(-)-60</b> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 4-F               | 4-Cl              | 81                 | <b>(+)-67</b>       | 90                            |
| <b>(-)-61</b> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 2-CH <sub>3</sub> | 2-CH <sub>3</sub> | 78                 | <b>(+)-68</b>       | 81                            |
| <b>(-)-62</b> | CH <sub>3</sub> | <sup>t</sup> Bu | H                 | H                 | 67                 | <b>(+)-69</b>       | 78                            |
| <b>(-)-63</b> | <sup>t</sup> Bu | CH <sub>3</sub> | H                 | H                 | 74                 | -                   | -                             |
| <b>(+)-64</b> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 4-Br              | 4-Br              | 69                 | <b>(-)-70</b>       | 70                            |

В спектрах ПМР реакционных смесей 1,3-DC пространственно затрудненных акриламидов **(-)-46**-**(-)-51**, **(+)-52** и соответствующих иминоэфиров присутствует только один набор сигналов, соответствующий дипептидам альтернированного строения **(-)-58**-**(-)-63**, **(+)-64**. В отличие от *орто*-трифтометильного заместителя в ароматическом кольце акриламидов 5-APCA, способствующего формированию гомохирального дипептида, при введении *орто*-метильного заместителя в структуру акриламида в реакции 1,3-DC наблюдается образование только одного альтернированного диастереомерного дипептида **(-)-61**. Стереоселективность указанной реакции связана с *Z/E*-изомерией амидной связи в исходном акриламиде. С помощью метода DFT (density

functional theory) в базе B3LYP/6-31+G(d,p) была рассчитана энергия перехода между *Z/E*-конформерами *орто*-метилзамещенного акриламида (-)-**51** (Рисунок 2.2)\*.

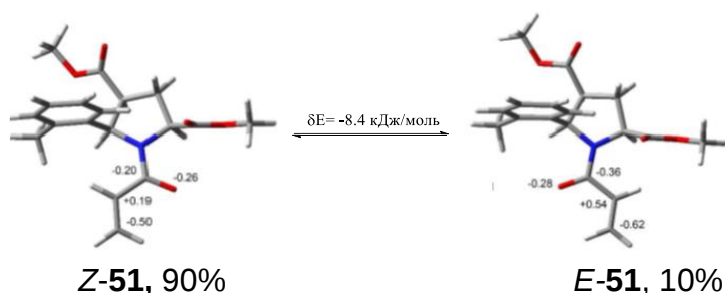
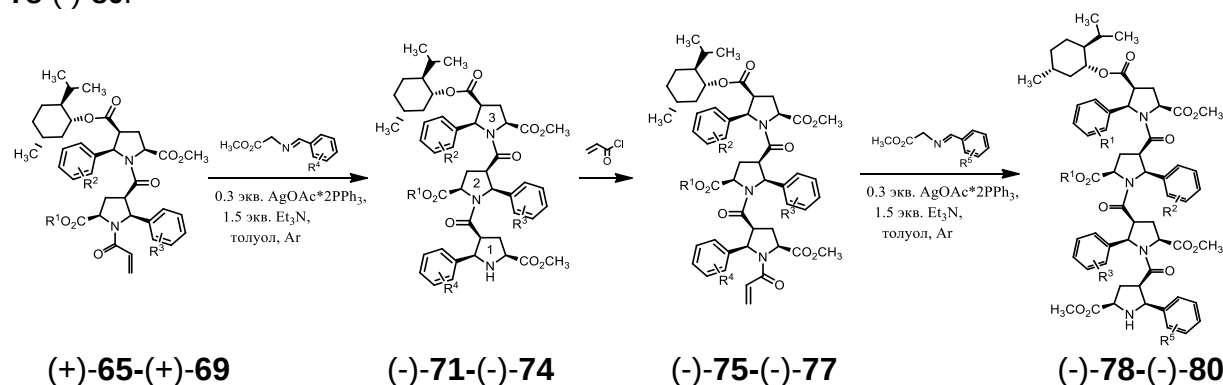


Рисунок 2.2. Структуры конформеров акриламида (-)-**51**, оптимизированные при помощи DFT. Показаны заряды Маллика на атомах акриламидных фрагментах и разница в энергиях между *Z*- и *E*-изомерами акриламидов ( $\Delta E = E(Z) - E(E)$ ).

Несмотря на то, что разница в энергиях *Z/E*-конформеров в *орто*-метилзамещенного акриламида (-)-**51** снижается до  $\Delta E = -8.4$  кДж/моль и доля *E*-конформера (-)-**51** в растворе возрастает до 10% по сравнению с незамещенным (-)-**46** ( $\Delta E = -11.4$  кДж/моль), образование второго гомохирального продукта в реакции 1,3-DC (-)-**51** и иминоэфира **14** не было обнаружено по ПМР реакционной смеси. По-видимому, для формирования гомохирального диастереомера  $\beta$ -пролинового дипептида необходимо наличие именно электроноакцепторного заместителя ( $\text{CF}_3$ ) в *орто*-положении бензольного кольца 5-APCA и иминоэфира, поскольку в этом случае  $\Delta E$  снижается более чем в два раза ( $\Delta E = -5.4$  кДж/моль) и доля *E*-конформера *o*- $\text{CF}_3$ -акриламида 5-APCA в растворе возрастает до 26%.

Далее полученные акриламиды дипептидов (+)-**65**-(+)-**69** с использованием реакции 1,3-DC были трансформированы в соответствующие трипептиды (-)-**71**-(+)-**74**, и затем с помощью реакции ацилирования акрилоилхлоридом переведены в акриламиды (-)-**75**-(+)-**77**. Акриламиды трипептидов (-)-**75**-(+)-**77** с использованием реакции 1,3-DC были трансформированы в соответствующие галогензамещенные тетрапептиды (-)-**78**-(+)-**80** (Таблица 2.2).

Таблица 2.2. Синтез трипептидов (-)-**71**-(+)-**74**, их акриламидов (-)-**75**-(+)-**77** и тетрапептидов (-)-**78**-(+)-**80**.



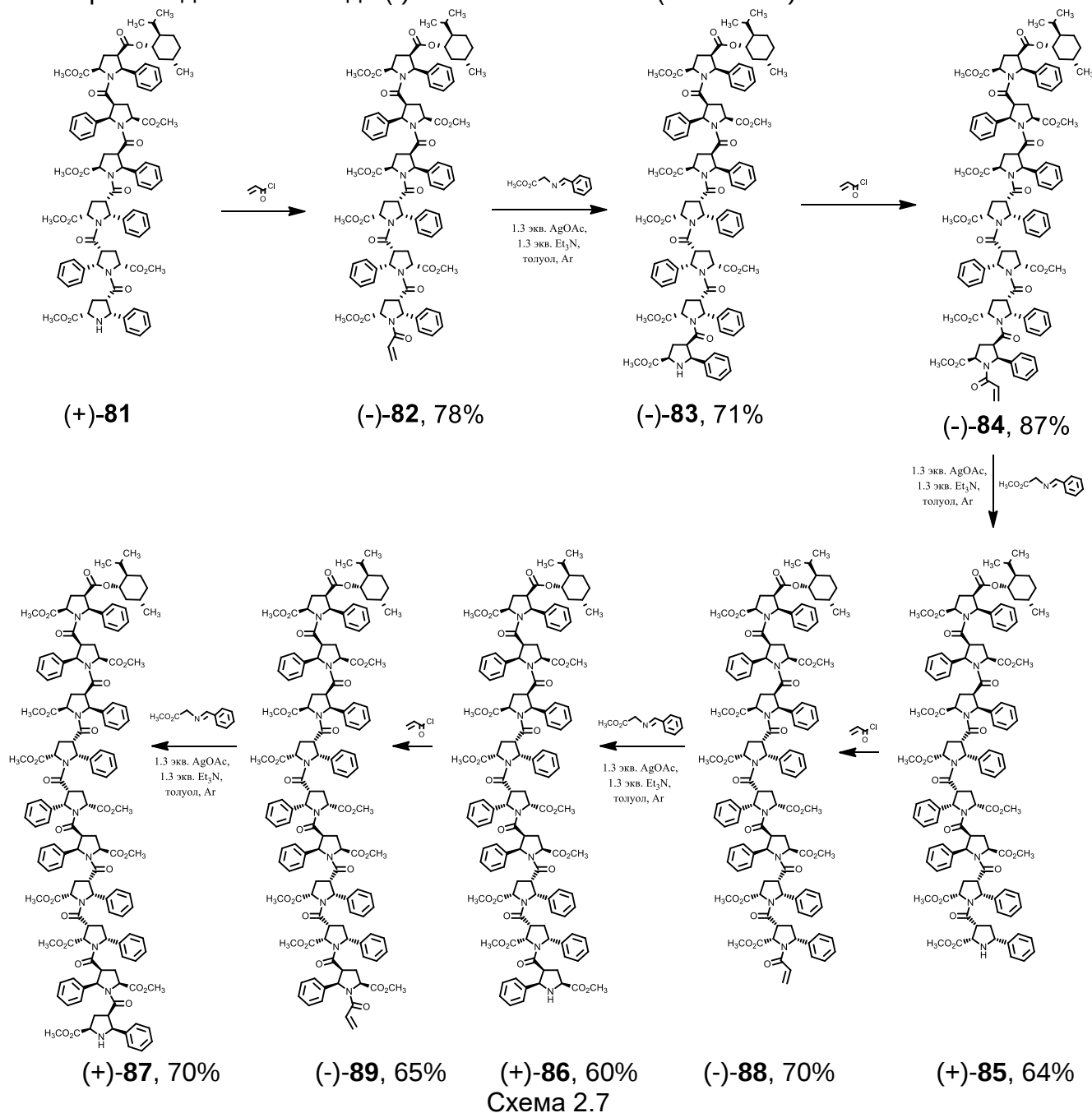
| R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Трипептид;<br>выход, % | Акриламид трипептида;<br>выход, % | Тетрапептид<br>выход, % |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| CH <sub>3</sub> | 2-F            | 2-Cl           | 2-Br           | 2-I            | (-)- <b>71</b> ; 76    | (-)- <b>75</b> ; 67               | (-)- <b>78</b> ; 57     |
| CH <sub>3</sub> | 3-F            | 3-Cl           | 3-Br           | 3-I            | (-)- <b>72</b> ; 77    | (-)- <b>76</b> ; 79               | (-)- <b>79</b> ; 67     |
| CH <sub>3</sub> | 4-F            | 4-Cl           | 4-Br           | 4-I            | (-)- <b>73</b> ; 82    | (-)- <b>77</b> ; 77               | (-)- <b>80</b> ; 80     |
| <sup>t</sup> Bu | H              | H              | H              | -              | (-)- <b>74</b> ; 67    | -                                 | -                       |

$\beta$ -Пролиновые трипептиды (-)-**71**-(+)-**74** также характеризуются альтернированным строением. Для *орто*-галогензамещенного  $\beta$ -пролинового трипептида (-)-**71** была определена конформационная заселенность, а также проведено полное отнесение сигналов в спектрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C для  $\beta$ -пролинового каркаса в каждом из конформеров (**EZ-71**, 10.7%, **ZZ-71**, 78.4%, **ZE-71**, 10.9%). Для *мета*- и *пара*-замещенных трипептидов (-)-**72**, (-)-**73** и *трет*-бутилового эфира (-)-**74** доминантной структурой в растворе также

\* Выполнено в соавторстве с д.х.н. В.И. Польшаковым, к.х.н. А.Б. Манцызовым (ФФМ МГУ им. Ломоносова)

является конформер с *Z*-конфигурацией всех пептидных связей.  $\beta$ -Пролиновые тетрапептиды (-)-**78**-(-)-**80** обладают альтернированным строением, что подтверждается методами корреляционной ЯМР-спектроскопии.

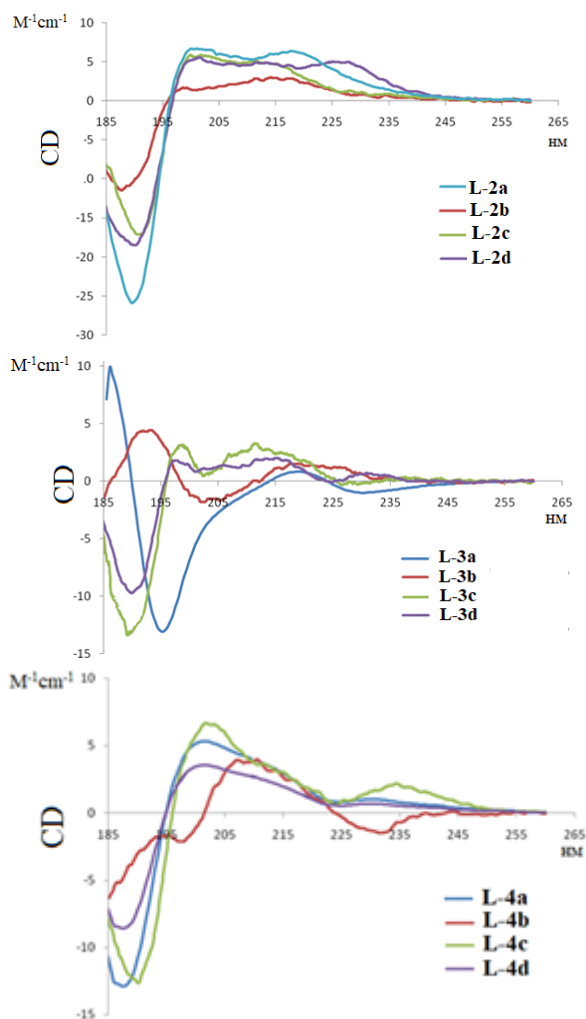
В рамках данного диссертационного исследования был осуществлен синтез длинноцепочечных олигопептидов методом циклоприсоединительной олигомеризации с числом мономерных звеньев 5-АРСА до десяти включительно. Гексапептид (+)-**81** трансформировали в акриламид (-)-**82** с помощью акрилоилхлорида, затем (-)-**82** ввели в реакцию 1,3-ДС с иминоэфиром **1**. В результате был получен  $\beta$ -пролиновый гептапептид (+)-**83**. Далее был синтезирован акриламид гептапептида (-)-**84** для получения октапептида (+)-**85** с помощью реакции 1,3-ДС азометиновых илидов. Нонапептид (+)-**86** и декапептид (+)-**87** были получены из акриламидов октапептида (-)-**88** и акриламида нонапептида (-)-**89** соответственно (Схема 2.7).

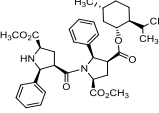
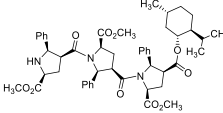
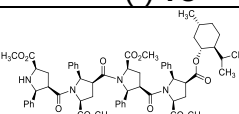
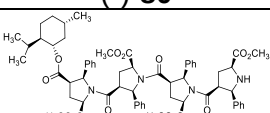
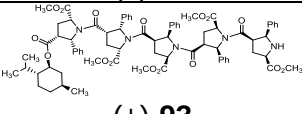


Оптически активные  $\beta$ -пролиновые олигопептиды были изучены автором методом КД-спектроскопии. Для удобства обсуждения КД-спектров в данном разделе диссертационной работы использована *D,L*-номенклатура  $\beta$ -пролиновых олигопептидов (Таблица 2.3). КД-Спектры полученных дипептидов **L-2b-d** в ацетонитриле обладают формой линии и характеристическими точками схожими с ранее

опубликованными для **L-2a**, а именно КД-спектры **L-2b-d** имеют четко выраженный отрицательный максимум при 188-192 нм и точку смены знака КД-сигнала при 196 нм. КД-спектры *мета*- и *пара*-замещенных трипептидов **L-3c,d** подобны КД-спектрам незамещенного трипептида **L-3a**, однако, характеристический отрицательный максимум для **L-3c,d** смещен на 5 нм в коротковолновую область (190 нм). Спектр КД *орто*-замещенного трипептида **L-3b** значительно отличается от спектров *мета*- и *пара*-изомеров **L-3c,d**, что предположительно связано с изменением вторичной структуры молекулы под влиянием *орто*-заместителей. Полученные соединения **L-4b-d** в растворе характеризуются достаточно сложным конформационным поведением вследствие *E*, *Z*-изомерии пептидных связей. Данные КД-спектроскопии свидетельствуют о подобии вторичных структур *мета*-, *пара*-замещенных  $\beta$ -пролиновых тетрапептидов **L-4c,d** и ранее изученного незамещенного тетрапептида **L-4a**. Спектры КД **L-4a,c,d** содержат отрицательный максимум при 190 нм и положительный максимум при 200 нм. Как и в случае с трипептидом **L-3b**, *орто*-замещенный тетрапептид **L-4b** обладает значительно отличающимся от вышеупомянутых тетрапептидов **L-4a,c,d** КД-спектром и, по-видимому, отличной от указанных молекул вторичной структурой.

Таблица 2.3. КД-спектры метилзамещенных  $\beta$ -пролиновых олигопептидов, нормированные по концентрациям образцов (*слева*), и номенклатура  $\beta$ -пролиновых олигопептидов, используемая при обсуждении КД-спектральных данных (*справа*).



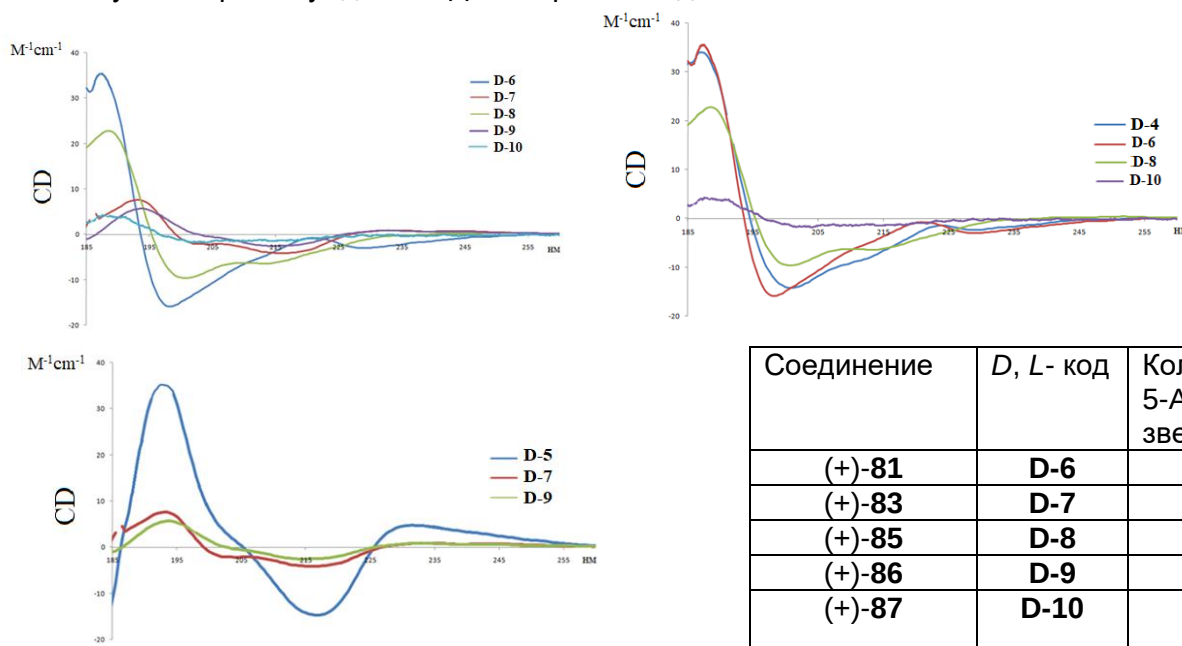
| Соединение                                                                                         | <i>D</i> , <i>L</i> -код | Количество 5-APCA звеньев |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
|  <b>(-)-90</b>   | <b>L-2a</b>              | 2                         |
| <b>(-)-58</b>                                                                                      | <b>L-2b</b>              | 2                         |
| <b>(-)-59</b>                                                                                      | <b>L-2c</b>              | 2                         |
| <b>(-)-60</b>                                                                                      | <b>L-2d</b>              | 2                         |
|  <b>(-)-91</b>  | <b>L-3a</b>              | 3                         |
| <b>(-)-71</b>                                                                                      | <b>L-3b</b>              | 3                         |
| <b>(-)-72</b>                                                                                      | <b>L-3c</b>              | 3                         |
| <b>(-)-73</b>                                                                                      | <b>L-3d</b>              | 3                         |
|  <b>(-)-92</b>  | <b>L-4a</b>              | 4                         |
| <b>(-)-78</b>                                                                                      | <b>L-4b</b>              | 4                         |
| <b>(-)-79</b>                                                                                      | <b>L-4c</b>              | 4                         |
| <b>(-)-80</b>                                                                                      | <b>L-4d</b>              | 4                         |
|  <b>(+)-92</b> | <b>D-4</b>               | 4                         |
|  <b>(+)-93</b> | <b>D-5</b>               | 5                         |

Заместители Br, I в *пара*- или *мета*-положении бензольных колец трипептидов **L-3c,d** и тетрапептидов **L-4c,d** согласно данным КД-спектроскопии не оказывают существенного эффекта на конформацию молекул в растворе. Однако в КД-спектрах *орто*-замещенных трипептида **L-3b** и тетрапептида **L-4b** наблюдаются значительные

отклонения от спектральных данных для *пара*- и *мета*-аналогов, что, по-видимому, обусловлено влиянием *орто*-заместителей на стабильность конформеров  $\beta$ -пролиновых олигопептидов и их степень заселенности.

Длинноцепочечные  $\beta$ -пролиновые олигопептиды *D*-ментильного ряда также были исследованы методом КД-спектроскопии (Таблица 2.4). При сравнении данных КД-спектроскопии для исследуемых олигомеров **D-6-D10** выявлено, что КД-спектры олигомеров с четным числом звеньев обладают близкими по значениям характеристическими точками спектров КД.

Таблица 2.4. КД-спектры ментилзамещенных длинноцепочечных  $\beta$ -пролиновых олигопептидов, нормированные по концентрациям образцов, и номенклатура  $\beta$ -пролиновых олигопептидов, используемая при обсуждении КД-спектральных данных.



Спектры КД тетрапептида **D-4**, гексапептида **D-6**, октапептида **D-8** имеют положительный максимум при 187 нм, отрицательный максимум при 199 нм и точку смены знака КД-сигнала в районе 194-197 нм. Спектр декапептида **D-10** в значительной степени сглажен, однако точка инверсии функции находится при 197 нм. Поскольку КД-спектры тетрапептида **D-4**, гексапептида **D-6**, октапептида **D-8** обладают выраженными максимумами и схожей формой линий, то можно предполагать наличие специфической компактной конформации у  $\beta$ -пролиновых олигопептидов с четным числом звеньев как в протонных, так и в апротонных диполярных растворителях. Спектры КД  $\beta$ -пролиновых олигопептидов с нечетным числом звеньев, а именно пентапептида **D-5**, гептапептида **D-7**, нонапептида **D-9** также схожи между собой, но отличаются от КД-спектров, полученных для соответствующих четных олигомеров. Спектры КД **D-5**, **D-7**, **D-9**, зарегистрированные в ацетонитриле, имеют характерные положительный максимум при 193 нм и отрицательный максимум при 217 нм. Таким образом, по данным КД-спектроскопии олигомеры с четным числом звеньев, а именно тетрапептид **D-4**, гексапептид **D-6**, октапептид **D-8**, декапептид **D-10** формируют отличную от пентапептида **D-5**, гептапептида **D-7**, нонапептида **D-9** специфическую вторичную структуру.

Конформационное исследование  $\beta$ -пролиновых олигопептидов было проведено *in silico* с помощью квантово-механического метода DFT (функционал B3LYP, базис 6-31+G(d,p)) и модели поляризуемого континуума (polarizable continuum model (PCM)) диметилсульфоксида. Были детально изучены три основных степени свободы, которыми обладает  $\beta$ -пролиновый олигопептидный молекулярный каркас, а именно различие между *E,Z*-конфигурациями пептидной связи, конформационные переходы пирролидинового кольца и вращение вокруг связи  $C^{\beta}$ -C(O) (диэдральный угол  $\psi$ ).

Преобладающим конформером в растворе полученных  $\beta$ -пролиновых дипептидов является изомер, в котором  $\beta$ -пептидная связь обладает *Z*-конфигурацией. С помощью DFT-расчетов были получены оптимизированные модели альтернированного дипептидного фрагмента **1** с *Z*-, *E*-ориентацией пептидной связи для дальнейшего построения трехмерных моделей длинноцепочечных  $\beta$ -пролиновых олигопептидов. Рассчитанный энергетический барьер  $\Delta G^\ddagger$  *Z*/*E*-перехода составляет 20.6 ккал/моль (Рисунок 2.3, 1)\*.

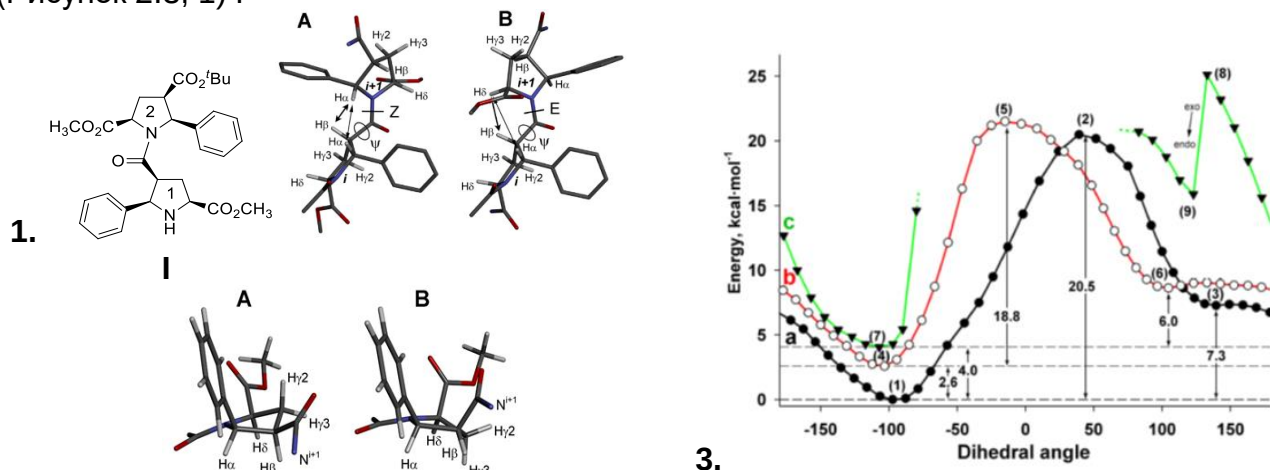


Рисунок 2.3. 1. Структуры дипептидного фрагмента альтернированного  $\beta$ -пролинового олигомера **1** с (A) *Z*- и (B) *E*-конфигурацией пептидной связи, полученные с помощью DFT. Диэдральный угол вращения  $\psi$  пептидной связи. Стрелками показаны NOE-взаимодействия, характерные для (A) *Z*-конфигурации пептидной связи  $H^\beta(i)-H^\alpha(i+1)$ ,  $H^\alpha(i)-H^\alpha(i+1)$ ; (B) *E*-конфигурации пептидной связи  $H^\beta(i)-H^\delta(i+1)$ ,  $H^\alpha(i)-H^\alpha(i+1)$ . 2. Конформации пирролидинового кольца в  $\beta$ -пролиновых олигопептидах: (A) *C* $^\gamma$ -эндо и (B) *C* $^\gamma$ -экзо. 3. Рассчитанный энергетический профиль вращения вокруг диэдрального угла  $\psi$  ( $C^{\alpha i}-C^{\beta i}-C(O)^i-N^{i+1}$ ) для *Z*-I и *E*-I дипептидных фрагментов. (a) Расчеты для *Z*-I (*C* $^\gamma$ -эндо, *C* $^\gamma$ -эндо), (b) Расчеты для *E*-I (*C* $^\gamma$ -эндо, *C* $^\gamma$ -эндо), (c) Расчеты для *Z*-I (*C* $^\gamma$ -экзо, *C* $^\gamma$ -экзо).

Следующим важным структурным параметром для  $\beta$ -пролиновых олигопептидов является конформация пирролидинового кольца в 5-APCA звене. В данном случае возможны конформации *C* $^\gamma$ -эндо и *C* $^\gamma$ -экзо (Рисунок 2.3, 2). Исходя из квантово-механических расчетов конформация *C* $^\gamma$ -эндо более предпочтительна для указанных молекул, чем *C* $^\gamma$ -экзо, и разница в энергии составляет  $\Delta E$  (*C* $^\gamma$ -эндо/*C* $^\gamma$ -экзо) =  $E$  (*C* $^\gamma$ -эндо) -  $E$  (*C* $^\gamma$ -экзо) = 1.2 ккал/моль в среде ДМСО и 2.8 ккал/моль в газовой фазе. *C* $^\gamma$ -Экзо конформация характеризуется большим различием в величине вицинальных констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) для  $H^2$ ,  $H^3$  протонов, для *C* $^\gamma$ -эндо все расчетные вицинальные КССВ имеют близкие значения к экспериментальным.

Изменение диэдрального угла  $\psi$  ( $C^{\alpha i}-C^{\beta i}-C(O)^i-N^{i+1}$ ) является еще одной конформационной степенью свободы в  $\beta$ -пролиновых олигопептидах (Рисунок 2.3, 3). Рассчитанный энергетический профиль вращения вокруг связи  $C^\beta-C(O)$  в изомерных дипептидных фрагментах *Z*-I и *E*-I в растворе ДМСО представлен на рисунке 2.15. Изомеры *Z*-I и *E*-I имеют два конформационных минимума со значениями угла  $\psi$  ( $-77^\circ$ ,  $130^\circ$ ) и  $\psi$  ( $-103^\circ$ ,  $105^\circ$ ) соответственно, однако, конформеры с *Z*-I ( $\psi = -77^\circ$ ) и *E*-I ( $\psi = -103^\circ$ ) являются доминантными. Энергии переходных состояний между двумя минимумами *Z*-I ( $\psi = -77^\circ$ ), *Z*-I ( $\psi = 130^\circ$ ) и *E*-I ( $\psi = -103^\circ$ ), *E*-I ( $\psi = 105^\circ$ ) составляют 20.5 ккал/моль и 18.8 ккал/моль соответственно и близки по значению с энергетическим барьером *Z*, *E*-перехода. Согласно расчетам самыми высокоэнергетическими конформациями являются *Z*-I(2) и *E*-I(5) (Рисунок 2.3, 3), поскольку в данных структурах наблюдается дестабилизирующее взаимодействие бензольных колец соседних 5-APCA. Стерический эффект становится преобладающим для *Z*-I (*C* $^\gamma$ -экзо, *C* $^\gamma$ -экзо)

\* Выполнено в соавторстве с д.х.н. В.И. Польшаковым, к.х.н. А.Б. Манцызовым (ФФМ МГУ им. Ломоносова)

конформации, поскольку пространственная близость заместителей в  $\beta$ - и  $\delta$ -положениях пирролидинового кольца 5-APCA в  $C^Y$ -экзо конформации затормаживает вращение (угол  $\psi$ ), поэтому в расчетном графике присутствует непреодолимый энергетический барьер (Рисунок 2.3, 3, энергетический профиль (с)). Вращение, характеризуемое углом  $\psi$ , возможно только при  $C^Y$ -эндо конформации пирролидиновых колец в  $\beta$ -пролиновых олигопептидах.

На основании полученных данных NOESY и ROESY-экспериментов при помощи программного обеспечения Crystallography & NMR System с использованием алгоритма моделированного отжига рассчитаны и уточнены при помощи метода DFT трёхмерные структуры для конформеров тетрапептида **II** в базисе B3LYP/6-31+G(d,p) и пентапептида **III** в базисе HF/6-31+G(d,p) (Рисунок 2.4). Структурный трипептидный  $\beta$ -пролиновый ZZ-фрагмент идентичен во всех конформационных изомерах тетрапептида **II** и пентапептида **III**, кроме ZEZ-III. В доминантном конформере тетрапептида ZZZ-II звенья  $\beta$ -пролинового молекулярного каркаса формируют правосторонний виток, причём фенильные заместители чередуются по обеим сторонам плоскости витка, а метоксикарбонильные группы направлены от центра витка (Рисунок 2.4, А, ZZZ). Из псевдо-циклической структуры ZZZ-II также следует невозможность вхождения следующего, пятого фрагмента 5-APCA с Z-конфигурацией пептидной связи в олигомерную цепь без существенных стерических затруднений. Поэтому в структуре пентапептида **III** происходит изомеризация одной из внутренних пептидных связей (Рисунок 2.4, В).

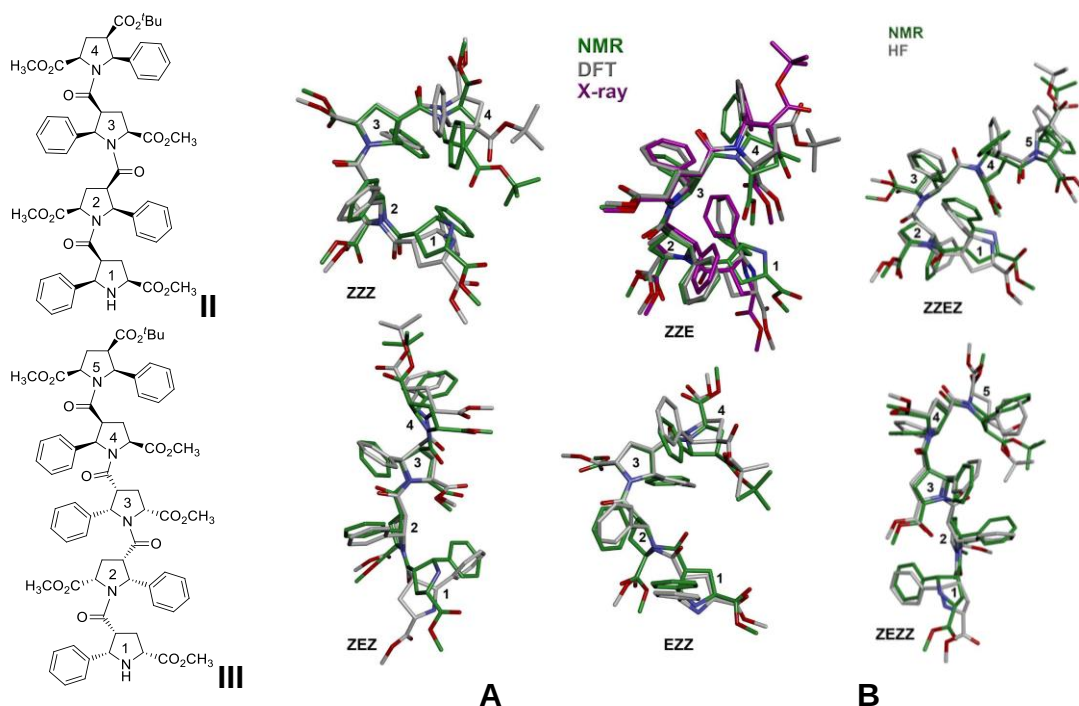


Рисунок 2.4. Полученные из экспериментальных данных ЯМР (зеленый) и оптимизированные DFT-расчетами (серый) структуры четырех конформеров альтернированного  $\beta$ -пролинового тетрапептида **II** (А) и двух конформеров пентапептида **III** (В) в растворе. Также показана кристаллическая структура ZZE-конформера **II** (фиолетовый).

Экспериментальные данные ЯМР-исследования и DFT-расчетов для ZZE- и ZEEZ-структурных фрагментов тетрапептида **II**, пентапептида **III** были аппроксимированы на моделирование трехмерных структур длинноцепочечных  $\beta$ -пролиновых олигопептидов. На основании проведенного моделирования доминантный конформер октапептида **IV** представляет собой суперпозицию ZZE- и ZEEZ-структурных фрагментов. При такой комбинации E-,Z-пептидных связей в молекуле **IV** стерические затруднения будут минимальны (Рисунок 2.5). Таким образом, на основе данных ЯМР-спектроскопии и квантово-механических расчетов были получены трехмерные модели всех наблюдаемых конформационных изомеров тетрапептида **II** и пентапептида **III**. Для  $\beta$ -

пролиновых олигопептидов с длиной цепи более четырех 5-APCA остатков обязательно присутствие *E*-пептидной связи в структуре молекулы, чередующейся с *ZZ*- или *ZZZ*-мотивами, вследствие стерических факторов. Структурные параметры для тетрапептида **II** и пентапептида **III** были использованы для построения расчетных моделей октапептида **IV** и олигопептида **V**, содержащего двадцать один 5-APCA фрагмент (Рисунок 2.5).

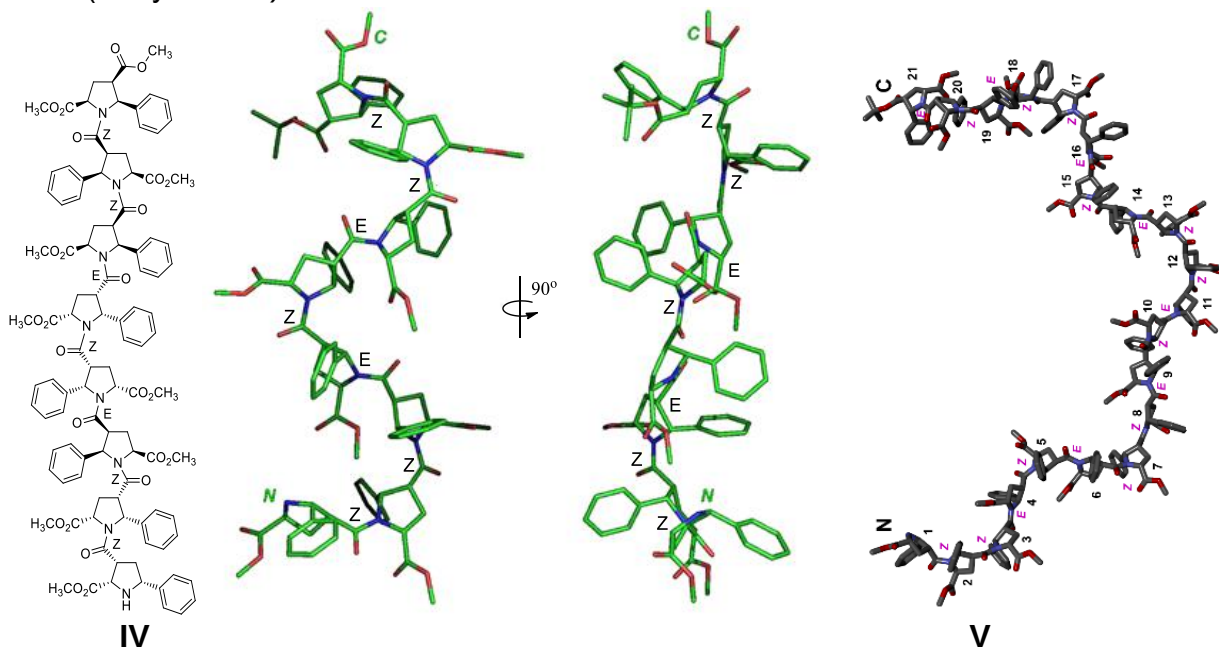


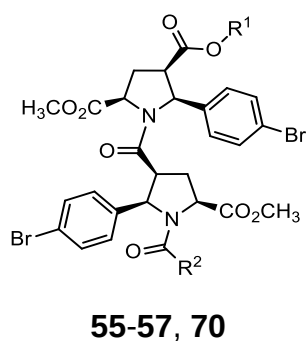
Рисунок 2.5. Расчетная модель альтернированного  $\beta$ -пролинового октапептида **IV** (слева и в центре), расчетная трехмерная структура альтернированного  $\beta$ -пролинового олигопептида **V**, содержащего двадцать одно 5-APCA звено (справа).

В данной диссертационной работе были получены энантимерно чистые амиды **55**, **56**, **57** пара-бромзамещенного  $\beta$ -пролинового дипептида **53**, акриламиды *D*- и *L*-ментилового  $\beta$ -пролинового дипептидов **70** и изучено их влияние на деление опухолевых клеток гормонорезистентного рака простаты линий PC-3, DU145.\* Клетки PC-3 и DU145 имеют различный PTEN-статус, отрицательный (PC-3-PTEN-/-) и положительный (DU145-PTEN+/-) соответственно. Все протестированные соединения **55**, **56**, **57**, **70** обладают антипролиферативной активностью в микромолярном или субмикромолярном ((+)-**55**) диапазонах как по отношению к клеткам линии PC-3, так и к клеточной линии DU145 по данным В-сульфородаминового (SRB) колориметрического анализа (Таблица 2.5). Правовращающий акриламид (+)-**55** (**KUD983**) в 21 раз активнее левовращающего (-)-**55** в антипролиферативных тестах на клетках DU145 и в 18 раз на клетках PC-3, что указывает на существенное влияние абсолютной конфигурации дипептидного фрагмента на биологический отклик. Замена двойной связи в молекуле **KUD983** на насыщенные углеводородные фрагменты значительно снижает эффективность воздействия производных  $\beta$ -пролиновых олигопептидов (+)-**56**, (+)-**57** на ингибирование пролиферации клеток линии PC-3. Можно предположить, что соединения **KUD983** ковалентно взаимодействуют с потенциальной биологической мишенью путем присоединения нуклеофильных белковых остатков по двойной связи акриламидного фрагмента. Для энантимерных пар **56**, **57** и **70** различие в антипролиферативной активности менее выражено, однако, правовращающие энантимеры (+)-**56**, (+)-**57**, (+)-**70** представляют собой более эффективные антипролиферативные агенты по сравнению с левовращающими (-)-**56**, (-)-**57**, (-)-**70** (Таблица 2.5). Механизм антипролиферативного действия соединения **KUD983** в клетках линии DU145 был исследован более подробно. Воздействие **KUD983** на пролиферацию клеток линии

\* Выполнено в соавторстве с Prof. Jih-Hwa Guh (National Taiwan University, Taipei, Taiwan)

DU145 было изучено с использованием метода CFSE-флуоресцентного окрашивания (carboxyfluorescein succinimidyl ester) (Рисунок 2.6).

Таблица 2.5. Ингибирование роста опухолевых клеток линий DU145, PC-3 энантимерно чистыми амидами  $\beta$ -пролиновых дипептидов **55-57, 70**.



| Соединение              | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | GI <sub>50</sub> в клетках PC-3, $\mu$ M (48 часов) | GI <sub>50</sub> в клетках DU145, $\mu$ M (48 часов) |
|-------------------------|-----------------|----------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| (+)- <b>55</b> (KUD983) | <sup>t</sup> Bu | Винил          | 0.56 $\pm$ 0.07                                     | 0.50 $\pm$ 0.04                                      |
| (-)- <b>55</b>          |                 |                | 9.95 $\pm$ 1.64                                     | 10.67 $\pm$ 0.84                                     |
| (+)- <b>56</b>          |                 | Этил           | 7.6 $\pm$ 1.7                                       | -                                                    |
| (-)- <b>56</b>          |                 |                | 8.0 $\pm$ 1.5                                       | -                                                    |
| (+)- <b>57</b>          |                 | Циклопропил    | 7.3 $\pm$ 0.6                                       | -                                                    |
| (-)- <b>57</b>          |                 |                | 10.0 $\pm$ 1.7                                      | -                                                    |
| (+)- <b>70</b>          | L-ментил        | Винил          | 1.7 $\pm$ 0.3                                       | -                                                    |
| (-)- <b>70</b>          | D-ментил        |                | 4.1 $\pm$ 0.1                                       | -                                                    |

При воздействии 1  $\mu$ M **KUD983** на клеточную культуру DU145 через 72 часа эксперимента пролиферативный индекс (PI, proliferation index) был равен 7.2, при этом PI контрольной группы составил 14.0. При инкубации клеток линии DU145 с 3  $\mu$ M и 10  $\mu$ M **KUD983** в течение 72 часов PI составил 5.2 и 3.4 соответственно. То есть при воздействии агента **KUD983** присутствует большая доля низших поколений по сравнению с контролем, что подтверждает антипролиферативный эффект соединения **KUD983** (Рисунок 2.6).

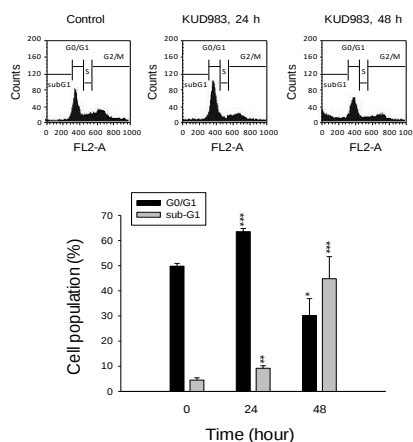
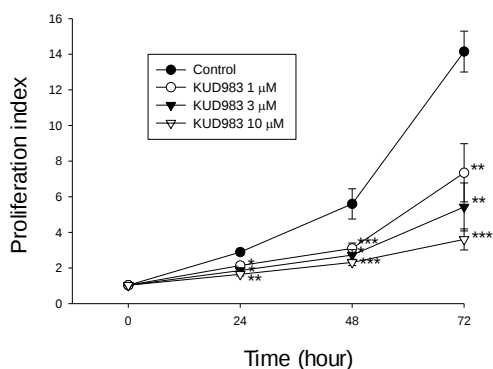


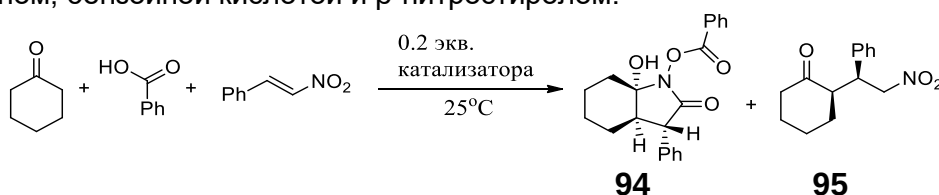
Рисунок 2.6. Воздействие **KUD983** на пролиферацию клеток линии DU145 с использованием CFSE-флуоресцентного окрашивания (слева); воздействие **KUD983** на клеточный цикл DU145 (справа)

Для исследования влияния соединения **KUD983** на клеточный цикл DU145 клетки подвергали тимидиновой синхронизации и, после снятия тимидинового блока, проводили сравнение обработанной **KUD983** и контрольной групп. Через 12 ч после снятия тимидинового блока клетки DU145 в контрольной группе прошли G2/M фазу и через 12 часов вошли в G1 фазу, за которой последовал следующий клеточный цикл. Соединение **KUD983** в течение первых 24 часов эксперимента стимулировало накопление клеток в G1 фазе и спустя 48 часов приводило к росту количества клеток в sub-G1 фазе, предшествующей апоптозу (Рисунок 2.6). Акриламид **KUD983** ингибирует фосфорилирование аминокислотных остатков киназы Cdk4 (cyclin dependent kinase) сигнального пути PI3K/Akt/mTOR и влияет на экспрессию циклина E и циклина D1, но не оказывает воздействия на тубулин. Соединение **KUD983** в клетках DU145 вызывает значительное уменьшение экспрессии некоторых антиапоптотических белков, включая Bcl-2, Mcl-1 и сурвивин, и инициирует каспазо-зависимый апоптоз. Через 6 и 12 часов инкубации наблюдается зависящее от концентрации акриламида **KUD983** снижение фосфорилирования аминокислотных остатков Ser473 в Akt, Ser2448 в mTOR. Таким образом, полученные амиды **55, 56, 57, 70  $\beta$ -пролиновых дипептидов обладают**

антипролиферативной активностью в микромолярном или субмикромолярном ((+)-**55**, **KUD983**) диапазонах концентраций как по отношению к клеточным линиям PC-3, DU145. Антипролиферативный эффект **KUD983** по отношению к опухолевым клеткам DU145 связан с каспазо-зависимым апоптозом вследствие блокировки сигнального пути PI3K/Akt/mTOR.

Органокаталитические свойства хиральных производных 5-APCA (-)-**33**(-)-**39**, (-)-**45**, (+)-**42**, (+)-**43** изучены в реакции трехкомпонентной циклизации между циклогексаноном, бензойной кислотой и  $\beta$ -нитростиролом, продуктом которой является октагидро-2*H*-индол-2-он **94**, содержащий три стереогенных центра. Конкурирующим процессом в данных условиях является сопряженное присоединение  $\beta$ -нитростирола и циклического кетона с образованием аддукта Михаэля **95**. Первоначально исследуемую реакцию проводили в присутствии 20 мол% органокатализатора и без дополнительного растворителя. Результаты тестирования каталитической активности 5-APCA представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6. Органокаталитическая реакция трехкомпонентной циклизации между циклогексаноном, бензойной кислотой и  $\beta$ -нитростиролом.



| Катализатор    | R                 | t, суток | Соотношение <b>94:95</b> | ee <b>94</b> , %* | Выход <b>94</b> , % | ee <b>95</b> , %* | Выход <b>95</b> , % |
|----------------|-------------------|----------|--------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| (-)- <b>33</b> | H                 | 2        | 1:25                     | -                 | -                   | -62               | 78                  |
| (-)- <b>45</b> | 4-Br              | 6        | 1:1.5                    | -                 | 45                  | -                 | 50                  |
| (-)- <b>34</b> | 2-Br              | 6        | 1:2                      | -70               | 31                  | -                 | 63                  |
| (-)- <b>35</b> | 2-F               | 3        | 3:1                      | -44               | 70                  | 11                | 20                  |
| (-)- <b>37</b> | 2-Cl              | 4        | 99:1                     | -63               | 94                  | -                 | -                   |
| (-)- <b>38</b> | 2-I               | 3        | 1:3.5                    | -81               | 22                  | 79                | 76                  |
| (+)- <b>42</b> | 2-CH <sub>3</sub> | 6        | 1:10                     | -                 | -                   | -25               | 70                  |
| (-)- <b>39</b> | 2,6-дихлор        | 3        | 99:1                     | -7                | 51                  | -                 | -                   |
| (+)- <b>43</b> | 2-CF <sub>3</sub> | 6        | 2:1                      | -63               | 37                  | 29                | 47                  |

Тестирование каталитической активности производных 5-APCA позволяет сделать вывод о значительном влиянии арильного заместителя в структурах органокатализаторов не только на стереоселективность, но и на хемоселективность исследуемой реакции. Соединение (-)-**33**, содержащие фенильный заместитель, катализируют образование аддукта реакции Михаэля (-)-**95** с ее 62%. Введение различных заместителей в бензольное кольцо 5-APCA изменяет направление реакции в сторону формирования тетрагидроиндолон **94**. В ряду *орто*-фтор, *орто*-бром, *орто*-йод замещенных (-)-**35**, (-)-**34**, (-)-**38** энантиомерная чистота полученного индолон возрастает от 44% до 81%, однако хемоселективность реакции в данном ряду катализаторов уменьшается. При использовании *орто*-фтор производного (-)-**35** преобладающим продуктом реакции является соединение (-)-**94**, а в случае *орто*-бром, *орто*-йод замещенных (-)-**34**, (-)-**38** реакция направлена преимущественно в сторону образования аддукта Михаэля. Только *орто*-хлор и *орто*-дихлор производные (-)-**37** и (-)-**39** катализируют образование индолон (-)-**94** как единственного продукта реакции с выходами 94%, 51% и энантиомерной чистотой 63% и 7% соответственно. В тех случаях, когда одним из продуктов реакции являлся Михаэлевский аддукт **95**, исходный  $\beta$ -нитростирол конвертировался полностью менее чем за 48 часов. Однако при селективном образовании индолон **94** реакция протекала до конца только по истечении нескольких суток.

Дальнейшее исследование каталитической активности было проведено для галоген-замещенных 5-APCA (-)-**34**, (-)-**37**, (-)-**38**. Для увеличения хемо- и

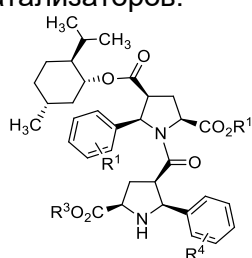
энантиоселективности реакции было решено увеличить загрузку органокатализатора и понизить температуру проведения реакции. При температуре -30 °С реакцию проводили в смеси циклогексанон:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1:1 (Таблица 2.7). В случае *орто*-бромпроизводного (-)-**34** при температуре -30 °С и 40 мол% удалось достигнуть образования (-)-**94** в качестве единственного продукта реакции с ее 93%. Однако из-за низкой скорости реакции конверсия исходного β-нитростирола была менее 50% и выход (-)-**94** составил 26%. *Орто*-хлор замещенное 5-АРСА (-)-**37** при -30 °С катализирует формирование индолона (-)-**94** с выходом 20% и ее 87%. Уменьшение температуры и повышение загрузки органокатализатора (-)-**38** до 30% привело к получению только продукта Михаэля (-)-**95** с энантиомерным избытком 89%. Таким образом, хемо- и энантиоселективность реакции зависит от введения атомов галогена в *орто*-положение бензольного кольца.

Таблица 2.7. Исследование каталитической активности галоген-замещенных 5-АРСА (-)-**34**, (-)-**37**, (-)-**38** в реакции трехкомпонентной циклизации.

| Катализатор    | R    | Количество катализатора, экв. | T, °C | t, суток. | Соотношение <b>94:95</b> | ее <b>94</b> , %* | Выход <b>94</b> , % | ее <b>95</b> , %* | Выход <b>95</b> , % |
|----------------|------|-------------------------------|-------|-----------|--------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| (-)- <b>34</b> | 2-Br | 0.2                           | 25    | 6         | 1:2                      | -70               | 31                  | -                 | 63                  |
|                |      | 0.5                           | 25    | 4         | 1:1                      | -84               | 50                  | -                 | 49                  |
|                |      | 0.4                           | -30   | 14        | 99:1                     | -93               | 26                  | -                 | -                   |
| (-)- <b>37</b> | 2-Cl | 0.2                           | 25    | 4         | 99:1                     | -63               | 94                  | -                 | -                   |
|                |      | 0.5                           | -30   | 14        | 99:1                     | -87               | 20                  | -                 | -                   |
| (-)- <b>38</b> | 2-I  | 0.2                           | 25    | 3         | 1:3.5                    | -81               | 22                  | -79               | 76                  |
|                |      | 0.3                           | -30   | 20        | 99:1                     | -                 | -                   | -89               | 81                  |

При пониженной температуре и загрузке катализатора (-)-**34** 40 мол% наблюдалось хемоселективное образование соединения (-)-**94** с ее 93%. Катализ реакции в аналогичных условиях *орто*-йодзамещенным производным 5-АРСА (-)-**38** приводит к получению только аддукта Михаэля (-)-**95** с выходом 81% и ее 89%. β-Пролиновые дипептиды (-)-**58**, (-)-**60**, (-)-**96**, (-)-**97** были впервые протестированы в качестве органокатализаторов в реакции трехкомпонентной циклизации между циклогексаноном, бензойной кислотой и β-нитростиролом (Таблица 2.8).

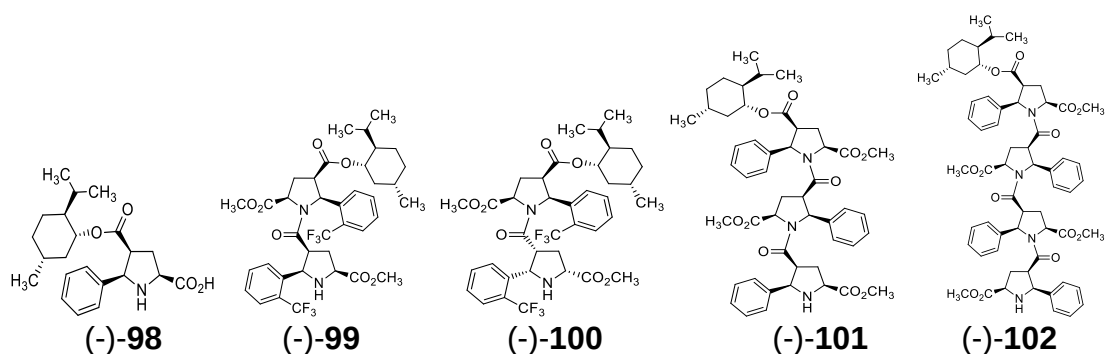
Таблица 2.8. Новые β-пролиновые дипептиды, протестированные в качестве органокатализаторов.



| β-Пролиновый дипептид | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> |
|-----------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| (-)- <b>96</b>        | CH <sub>3</sub> | H              | H               | H              |
| (-)- <b>97</b>        | H               | H              | CH <sub>3</sub> | H              |
| (-)- <b>58</b>        | CH <sub>3</sub> | 2-F            | CH <sub>3</sub> | 2-Cl           |
| (-)- <b>60</b>        | CH <sub>3</sub> | 4-F            | CH <sub>3</sub> | 4-Cl           |

Для исследования влияния карбоксильной группы в структуре дипептида 5-АРСА на его каталитические свойства были получены кислоты (-)-**96**, (-)-**97** из соответствующих 2-*трет*-бутиловых эфиров (-)-**62**, (-)-**63**. Также *трет*-бутиловый эфир 5-АРСА (-)-**40** был трансформирован в карбоновую кислоту (-)-**98**, однако, ввиду низкой растворимости соединения (-)-**98** в органических растворителях, исследование каталитической активности проведено не было.

Ранее синтезированные в нашей научной группе β-пролиновые олигопептиды (-)-**99**-(-)-**102** в данной диссертации были исследованы в качестве органокатализаторов в реакции трехкомпонентной циклизации циклогексанона, β-нитростирола и бензойной кислоты (Таблица 2.9).



Среди изученных  $\beta$ -пролиновых олигопептидов только дипептид **(-)-58**, содержащий *орто*-фтор и *орто*-хлор заместители в бензольном кольце, способствует формированию индолона **(+)-94** с ее 71%. Остальные олигопептиды катализируют образование только продукта реакции Михаэля **95** с высокими выходами 82-99%. Наиболее эффективным органокатализатором оказался *орто*-трифторметил замещенный гомотиральный дипептид **(-)-100**. В присутствии 13 мол% соединения **(-)-100** аддукт Михаэля **(+)-95** был получен с выходом 95% и ее 95%. Диастереомерный альтернированный дипептид **(-)-99** в тех же условиях приводит к образованию соединения **(+)-95** с ее 17%. При этом дипептиды **(-)-99**, **(-)-100** в отличие от соответствующего *орто*-трифторметильного производного 5-APCA **(-)-43**, не катализируют образование продукта циклизации **94**. Наличие свободной карбоксильной группы во втором положении каталитически активного пирролидинового кольца кислоты **(-)-97** негативно влияет на стереохимический результат реакции. Трипептид **(-)-101** и тетрапептид **(-)-102** позволяют получать  $\gamma$ -нитрокетон **95** с хорошими выходами и значениями ее 51% и 35% соответственно (Таблица 2.9).

Таблица 2.9. Взаимодействие циклогексанона, бензойной кислотой и  $\beta$ -нитростирола, катализируемое  $\beta$ -пролиновыми олигопептидами.

| Катализатор    | Количество катализатора, экв. | t, суток | Соотношение 94:95 | ее 94*, % | Выход 94, % | ее 95*, % | Выход 95, % |
|----------------|-------------------------------|----------|-------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| <b>(-)-58</b>  | 0.2                           | 3        | 1:1               | 71        | 45          | -45       | 99          |
| <b>(-)-60</b>  | 0.1                           | 2        | 1:99              | -         | -           | 13        | 96          |
| <b>(-)-99</b>  | 0.13                          | 2        | 1:99              | -         | -           | 17        | 99          |
| <b>(-)-100</b> | 0.13                          | 3        | 1:99              | -         | -           | 95        | 95          |
| <b>(-)-96</b>  | 0.3                           | 3        | 1:99              | -         | -           | -40       | 99          |
| <b>(-)-97</b>  | 0.3                           | 3        | 1:99              | -         | -           | 4         | 99          |
| <b>(-)-101</b> | 0.2                           | 3        | 1:99              | -         | -           | -51       | 97          |
| <b>(-)-102</b> | 0.2                           | 3        | 1:99              | -         | -           | 35        | 82          |

В отличие от мономерных производных 5-APCA **(-)-33–(-)-39**, **(-)-45**, **(+)-42**, **(+)-43**  $\beta$ -пролиновые олигопептиды, кроме дипептида **(-)-58**, селективно катализируют реакцию присоединения по Михаэлю. Введение атомов галогенов в *орто*-положение бензольных колец дипептида, как, например, в молекуле **(-)-58**, приводит к изменению направления исследуемой реакции в сторону образования продукта трехкомпонентной циклизации циклизации **94**, однако данный эффект не распространяется на *орто*-трифторметильный заместитель. По литературным данным, хемоселективность процесса объясняется стабилизированным нитро-группой в четвертом положении молекулы катализатора **(-)-103** специфического переходного состояния **TS1**, образующегося при координации протонированной молекулы  $\beta$ -нитростирола и хирального енамина. При использовании катализатора **(-)-37** *орто*-хлорфенильный заместитель в определенной конформации, по-видимому, также стабилизирует переходное состояние **TS2** (Рисунок 2.7).

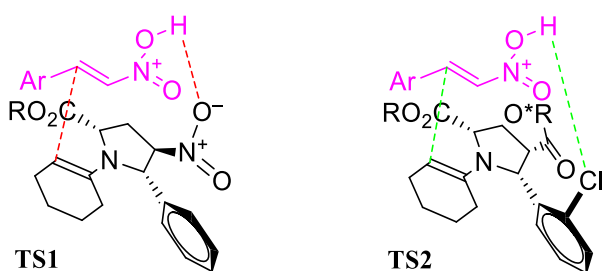
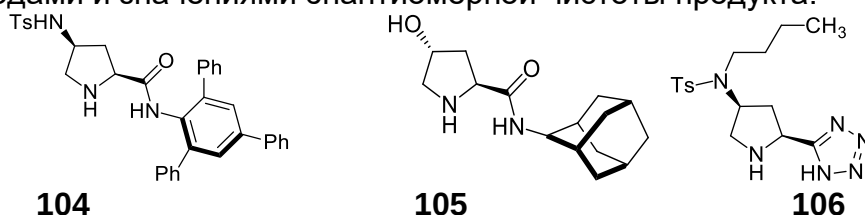


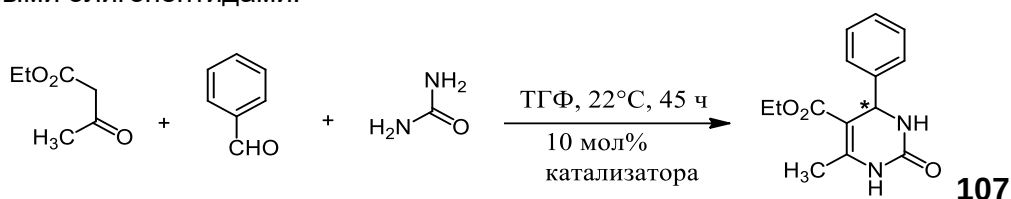
Рисунок 2.7. Предполагаемые переходные состояния **TS1** и **TS2**, образующиеся при первичном взаимодействии протонированной молекулы нитrostирола с хиральными енаминами

Реакция Биджинелли представляет собой эффективный способ получения различных дигидропиримидинов в результате трехкомпонентной конденсации альдегида,  $\beta$ -кетоефира и мочевины. Производные *L*-пролина **104-106** стереоселективно катализируют указанную реакцию с высокими выходами и значениями энантиомерной чистоты продукта.



Полученные в нашей работе производные 5-АРСА и  $\beta$ -пролиновые олигопептиды были протестированы на каталитическую активность в трехкомпонентной реакции Биджинелли (Таблица 2.10).\*

Таблица 2.10. Асимметрическая реакция Биджинелли, катализируемая производными 5-АРСА и  $\beta$ -пролиновыми олигопептидами.



| Катализатор         | ТФУ | Выход <b>107</b> , % | Энантиомер <b>107</b> | ее <b>107*</b> , % |
|---------------------|-----|----------------------|-----------------------|--------------------|
| (-)- <b>33</b>      | +   | 41                   | <i>R</i>              | 38                 |
| (-)- <b>90</b>      | +   | 26                   | <i>S</i>              | 10                 |
| (-)- <b>91</b>      | +   | 28                   | <i>R</i>              | 48                 |
| (+)- <b>92</b>      | +   | 31                   | <i>S</i>              | 12                 |
| (+)- <b>93</b>      | +   | 21                   | -                     | 0                  |
| (+)- <b>83</b>      | +   | 29                   | -                     | 0                  |
| (-)- <b>96</b>      | -   | 3                    | <i>R</i>              | 16                 |
|                     | +   | 42                   | <i>S</i>              | 6                  |
| (-)- <b>97</b>      | -   | 1                    | <i>R</i>              | 2                  |
|                     | +   | 46                   | <i>S</i>              | 12                 |
| <br>(-)- <b>108</b> | -   | 3                    | <i>S</i>              | 6                  |
|                     | +   | 29                   | <i>R</i>              | 30                 |

Сами по себе исследуемые соединения продемонстрировали невысокие каталитические показатели. Однако при добавлении каталитических количеств трифторуксусной кислоты (ТФУ) возрос как выход реакции, так и ее продукта **107**. Наиболее эффективными катализаторами оказались трипептид (-)-**91** (ее 48%) и 5-АРСА (-)-**33** (ее 38%). Пентапептид (+)-**93** и гексапептид (+)-**83** в указанных условиях с добавкой кислоты не оказали асимметрической индукции на реакцию Биджинелли, продукт **107**

\* Выполнено в соавторстве с к.х.н О.А. Титовой, к.х.н. О.В. Федоровой (ИОС им. И. Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург)

был выделен в рацемическом виде с выходами 21% и 29% соответственно. Каталитическую активность трипептида (-)-**91** попробовали модифицировать путем введения в структуру молекулы карбоксильной группы. Как и не содержащие свободную карбоксильную функцию β-пролиновые олигопептиды кислоты (-)-**96**, (-)-**97**, (-)-**108** обладают низкой каталитической активностью. Однако в присутствии ТФУ возрастает как ее, так и выход реакции, а также наблюдается образование противоположного энантиомера. Наиболее эффективно катализирует исследуемое превращение с выходом **107** 29% и ее 30% кислота (-)-**108** на основе β-пролинового трипептида. Тем не менее каталитическая активность кислот (-)-**96**, (-)-**97**, (-)-**108** по сравнению со сложноэфирными аналогами понижена.

Таким образом, в настоящей работе мономерные и олигомерные производные 5-АРСА впервые исследованы в качестве органокатализаторов реакции трехкомпонентной циклизации циклогексанона, нитростирола и бензойной кислоты, реакции Михаэля и реакции Биджинелли. Установлено влияние *орто*-галогенфенильного заместителя и размера олигомерной цепи β-пролиновых олигопептидов на хемо- и стереоселективность процесса взаимодействия циклогексанона, β-нитростирола и бензойной кислоты.

1*H*-Бензо[*b*]азепин является привилегированной структурой в медицинской химии, поскольку соединения на основе данного молекулярного каркаса обладают широким спектром биологической активности. При изучении возможности сдвигания производных 5-АРСА **26**, (-)-**34** с помощью реакции восстановительного арилирования с целью получения димера **VI** под действием катализатора тиофен-2-карбоксилата меди (CuTC) и при нагревании до 100 °C в течение 12 часов в *N*-метилпирролидоне (NMP) были получены новые соединения (Рисунок 2.8). В результате детального ЯМР-исследования с использованием методов DOSY, COSY, NOESY, ROESY, <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H HSQC, <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H HMBC новому продукту была приписана структура (+)-**109**. Молекулярная структура соединения **110** (CCDC 2017153) была подтверждена методом РСА (Рисунок 2.8).

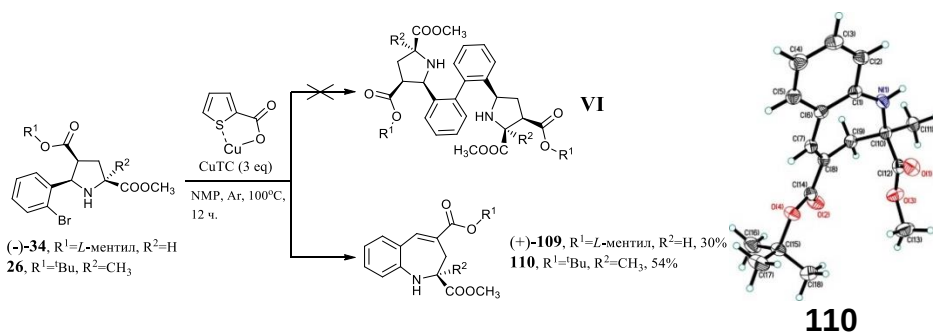


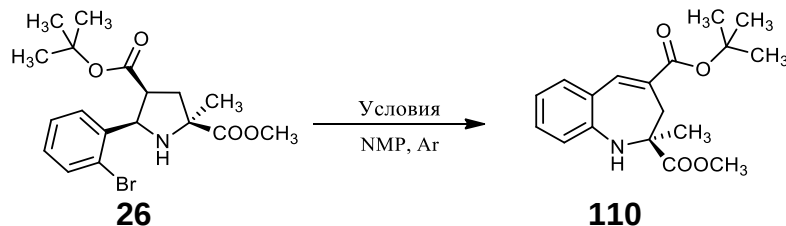
Рисунок 2.8. Трансформации 5-АРСА в условиях конденсации Ульмана (слева), молекулярная структура соединения **110** (CCDC 2017153) по данным РСА (справа),.

Для повышения эффективности найденной новой синтетической трансформации далее использовался микроволновый синтез. В условиях микроволнового синтеза полная конверсия 5-АРСА **26** достигалась за 5 минут при мощности в 200 Вт и температуре 150 °C и 3 экв. CuTC, при этом продукт **110** был выделен с выходом 86% (Таблица 2.11). Синтез используемого катализатора CuTC осуществлялся путем кипячения Cu<sub>2</sub>O и тиофен-2-карбоновой кислоты (ТКК) в толуоле с насадкой Дина-Старка в инертной атмосфере в течение 12 часов. Нами впервые было предложено генерировать CuTC *in situ* из Cu<sub>2</sub>O и ТКК в реакции Ульман-подобной внутримолекулярной конденсации в условиях микроволнового реактора. Таким образом, для исследуемой реакции оптимальными условиями были выбраны температура 150 °C, мощность микроволнового излучения 200 Вт, 0.5 экв. Cu<sub>2</sub>O, 1.5 экв. ТКК и время реакции 5 минут.

Также было исследовано влияние природы атома галогена в *орто*-положении арильного заместителя 5-АРСА **26-28** на результат Ульман-подобной

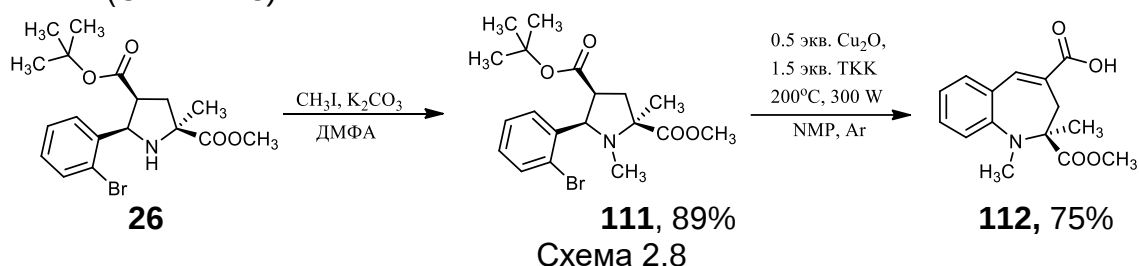
внутримолекулярной конденсации. Конверсия *орто*-хлор замещенного 5-APCA **27** в оптимизированных для бромсодержащего аналога условиях составляет 20%. Увеличением мощности микроволнового излучения до 300 Вт и температуры 200 °C удалось добиться полной конверсии 5-APCA **27** в 1*H*-бензо[*b*]азепин **110** за 5 минут. В случае *орто*-йод производного 5-APCA **28** реакция протекала со 100% конверсией в оптимизированных для бромсодержащего аналога условиях. В более мягких условиях, при температуре 100 °C и мощности 150 Вт исходный 5-APCA **28** не претерпевал трансформации в 1*H*-бензо[*b*]азепин **110**, поскольку не происходило *in situ* образование CuTC.

Таблица 2.11. Внутримолекулярная Ульман-подобная конденсация 5-APCA **26** использованием микроволнового синтеза.

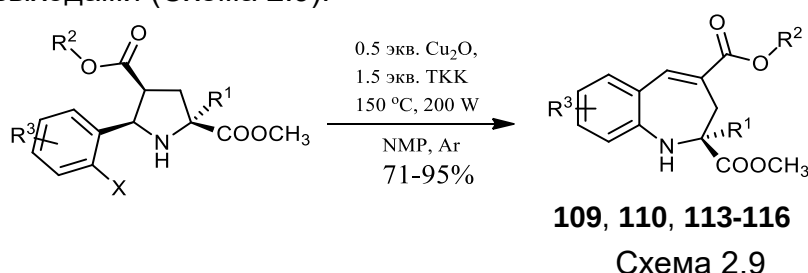


| Каталитическая система                        | T, °C | P, Вт | Время реакции | Конверсия <b>26</b> , % | Выход <b>110</b> , % |
|-----------------------------------------------|-------|-------|---------------|-------------------------|----------------------|
| CuTC (3 экв.)                                 | 100   | -     | 12 ч          | -                       | -                    |
| CuTC (3 экв.)                                 | 150   | 200   | 5 мин         | 100                     | 86                   |
| Cu <sub>2</sub> O (1 экв.) / ТКК (3 экв.)     | 100   | 150   | 5 мин         | 0                       | -                    |
| Cu <sub>2</sub> O (1 экв.) / ТКК (3 экв.)     | 150   | 200   | 5 мин         | 100                     | 82                   |
| Cu <sub>2</sub> O (0.5 экв.) / ТКК (1.5 экв.) | 150   | 200   | 5 мин         | 100                     | 89                   |
| Cu <sub>2</sub> O (0.1 экв.) / ТКК (0.3 экв.) | 150   | 200   | 5 мин         | 30                      | -                    |

Если в качестве исходного соединения использовать *N*-метилированный аналог **111**, полученный при действии метилйодида на 5-APCA **26**, то в оптимизированных условиях для 5-APCA **26** не наблюдается конверсии соединения **111** в 1*H*-бензо[*b*]азепин даже при увеличении времени реакции до 30 минут. Однако при увеличении мощности микроволнового излучения до 300 Вт и температуры реакции до 200 °C конверсия *N*-метилированного производного 5-APCA **111** составляет 100% в течение 5 минут, причем в данных условиях также происходит гидролиз *трет*-бутилового эфира с образованием кислоты **112** (Схема 2.8).



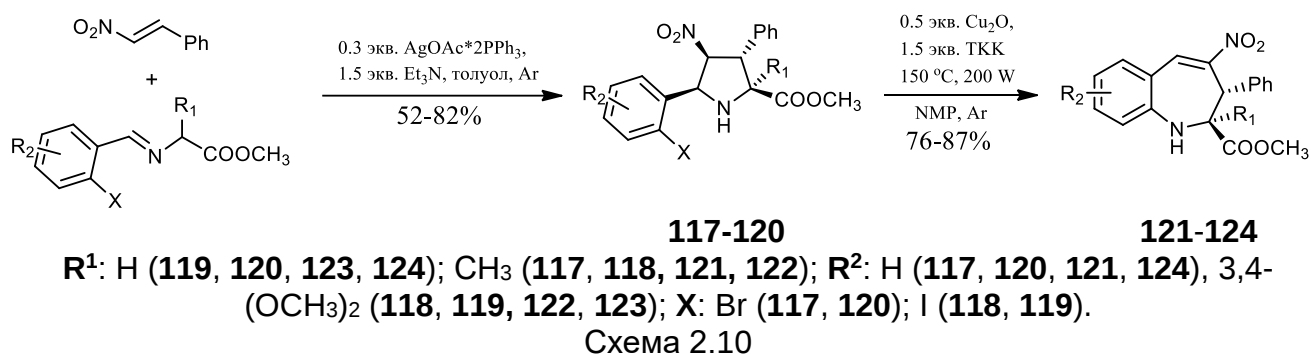
Ранее полученные рацемические и оптически чистые *орто*-галоген замещенные 5-APCA **24-26**, **29**, **34**, **44** были введены в исследуемую реакцию Ульман-подобной конденсации. В результате были выделены 1*H*-бензо[*b*]азепины **109-116** с высокими выходами (Схема 2.9).



**R**<sup>1</sup>: H ((+)-**109**, (-)-**109**, **115**, **116**); CH<sub>3</sub> (**110**, (+)-**113**, (-)-**113**, **114**); **R**<sup>2</sup>: *t*Bu (**110**, **114-116**), *L*-ментил ((+)-**109**, (+)-**113**); *D*-ментил ((-)-**109**, (-)-**113**); **R**<sup>3</sup>: H ((+)-**109**, (-)-**109**, **110**, (+)-**113**, (-)-**113**, **115**); 3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**114**, **116**).

Схема 2.9

Далее были получены 4-нитро-5-АРСА **117-120** с помощью реакции 1,3-ДС оснований Шиффа **2**, **17**, **20**, **21** и *транс*-β-нитростирола. Во всех случаях наблюдается преимущественное образование *эндо*-циклоаддуктов **117-120**. В оптимизированных условиях Ульман-подобного аннелирования 4-нитроциклоаддукты **117-120** также были трансформированы в соответствующие 4-нитробензо[*b*]азепин-2-карбоксилаты **121-124** с высокими выходами (Схема 2.10). Молекулярная структура 4-нитрозамещенных 1*H*-бензо[*b*]азепинов **121** (CCDC 1964506) и **122** (CCDC 1964504) подтверждена методом РСА.



Таким образом, в ходе исследуемой реакции Ульман-подобного аннелирования стереоцентры во втором и третьем положении пирролидинового кольца исходного *орто*-галоген-5-АРСА не затрагиваются, и относительные/абсолютные конфигурации во втором и третьем положениях азепинового цикла сохраняются.

Предположен механизм исследуемого Ульман-подобного аннелирования *орто*-галоген-5-АРСА **VII** (Рисунок 2.9). Первой стадией является окислительное присоединение генерируемого *in situ* CuTC по связи C<sub>арил</sub>-X с образованием Cu(III)-интермедиата **INT1**. Далее внутримолекулярная нуклеофильная атака пирролидинового атома азота приводит к отщеплению молекулы галогеноводорода и формированию переходного состояния **TS3**, которое в свою очередь претерпевает восстановительное элиминирование молекулы катализатора и конвертируется в азетидиновый интермедиат **INT2**. Претерпевая электроциклическую перегруппировку с расширением цикла, **INT2** образует целевой 1*H*-бензо[*b*]азепин **VIII** с сохранением конфигурации стереоцентров во втором и третьем положении исходного пирролидинового кольца. По нашему мнению, необходимым условием для прохождения реакции является наличие подвижного протона в четвертом положении пирролидинового кольца. В случае ранее полученных 1*H*-бензо[*b*]азепинов данная подвижность обеспечивается присутствием в указанной позиции соответствующих производных 5-АРСА электроноакцепторных заместителей, таких как сложноэфирная группа и нитрогруппа. Для подтверждения указанной гипотезы необходимо было получить производное *орто*-бром-5-АРСА, не содержащее в четвертом положении пирролидинового кольца заместителя с ярко выраженными электроноакцепторными свойствами, и исследовать его реакционную способность.

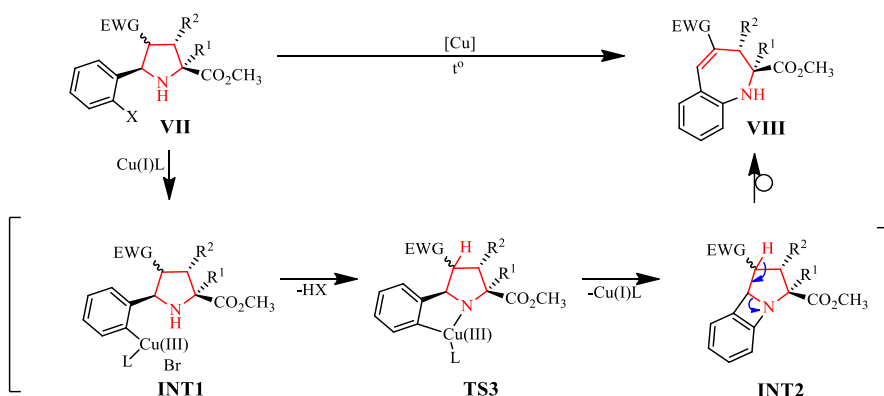
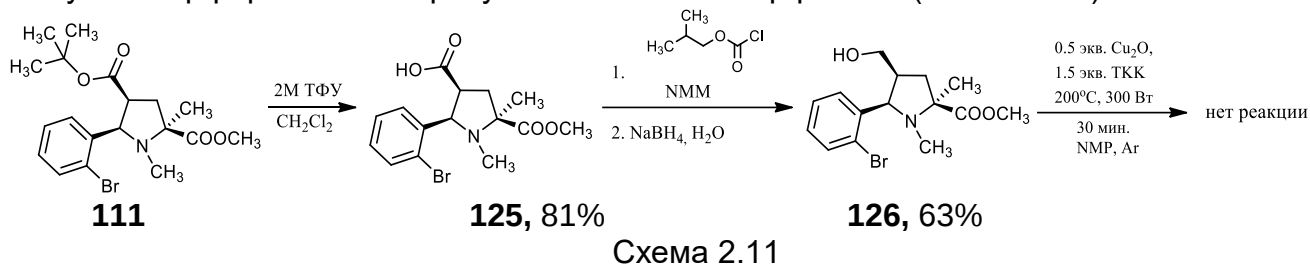


Рисунок 2.9. Предполагаемый механизм Ульман-подобного аннелирования *орто*-галоген 5-АРСА **VII** с образованием замещенного 1*H*-бензо[*b*]азепина **VIII**

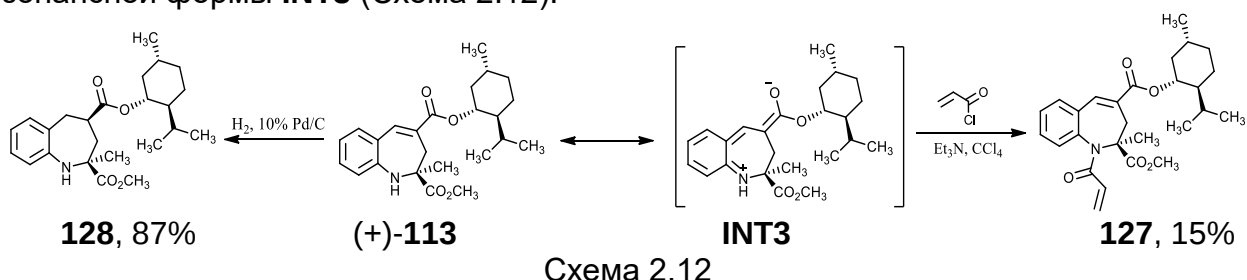
Синтезированный ранее *трет*-бутиловый эфир **111** конвертировали в соединение **125** в условиях кислотного гидролиза.

Спирт **126** получали путем селективного восстановления при помощи NaBH<sub>4</sub>

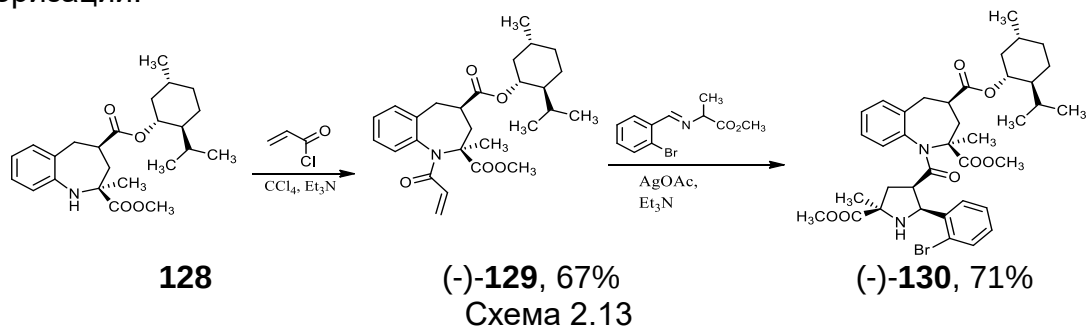
смешанного ангидрида, образованного *in situ* при взаимодействии с изобутилхлорформиаом в присутствии *N*-метилморфолина (Схема 2.11).



Полученный спирт **126** ввели в реакцию в условиях Ульман-подобного аннелирования, при которых происходила полная конверсия соответствующего *N*-метилированного циклоаддукта **111** (Схема 2.11). Однако даже после 30 минут проведения эксперимента в реакционной смеси не было обнаружено продуктов реакции. Исходный спирт **126** был выделен из реакционной смеси в количестве 70% от изначального. Данный факт может свидетельствовать о том, что наличие электроноакцепторного заместителя в четвертом положении исходного *орто*-галоген-5-АРСА является необходимым условием для осуществления реакции Ульман-подобного аннелирования производных 5-АРСА в соответствующие 1*H*-бензо[*b*]азепины. Дальнейшие исследования были сосредоточены на химических модификациях полученных бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилатов. Производное (+)-**113** было введено в реакцию ацилирования под действием акрилоилхлорида и Et<sub>3</sub>N в CCl<sub>4</sub> при комнатной температуре, однако, конверсия (+)-**113** была не полной, и акриламид (+)-**127** был выделен с низким выходом 15% (Схема 2.12). По-видимому, нуклеофильность атома азота бензазепинового цикла в (+)-**113** значительно снижена вследствие существования резонансной формы **INT3** (Схема 2.12).



Исходный 1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилат (+)-**113** был введен в реакцию гидрирования под действием катализатора 10% Pd/C в MeOH с образованием 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилата **128**. Затем соединение **128** при взаимодействии с акрилоилхлоридом и Et<sub>3</sub>N в CCl<sub>4</sub> было трансформировано в целевой акриламид (+)-**129** с выходом 67% (Схема 2.13). Впервые акриламид на основе бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилата был изучен в качестве диполярофила в реакции 1,3-DC азометиновых илидов (Схема 2.13). Реакция 1,3-DC (-)-**129** и иминоэфир **17** проводилась в присутствии каталитической системы AgOAc/Et<sub>3</sub>N в толуоле. В результате наблюдали образование только одного циклоаддукта (-)-**130** (CCDC 2017209), обладающего альтернированным строением по данным PCA, как и изученные ранее β-пролиновые дипептиды, полученные методом циклоприсоединительной олигомеризации.



Таким образом, в диссертационной работе были синтезированы новые, ранее неизвестные 4-нитробензо[*b*]азепин-2-карбоксилаты и 1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилаты как в рацемической, так и в оптически активной форме. Нами предложен механизм трансформации 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов в 1*H*-бензо[*b*]азепины. Впервые оптически активный акриламид бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилата был изучен в качестве диполярофила в реакции 1,3-ДС азометиновых илидов.

**Глава 3.** Приведены экспериментальные методы и структурные данные синтезированных в диссертации соединений.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По полученным в ходе выполнения диссертационной работы результатам автором сделаны следующие **выводы**:

1) Реализован синтез длинноцепочечных  $\beta$ -пролиновых олигопептидов с упорядоченной и достаточно устойчивой вторичной структурой в растворе методом циклоприсоединительной олигомеризации.

2) Установлено влияние абсолютной конфигурации стереоцентров и природы арильных и *N*-концевых заместителей в  $\beta$ -пролиновых дипептидах на их антипролиферативные свойства по отношению к клеточным линиям рака предстательной железы PC-3 и DU145.

3) Определены структурные характеристики хиральных 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов и  $\beta$ -пролиновых олигопептидов, вызывающие каталитическое действие в асимметрических реакциях, проходящих через енаминные интермедиаты.

4) Хиральные 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилаты и альтернированные  $\beta$ -пролиновые дипептиды при наличии *орто*-галогенового заместителя в арильном фрагменте катализируют асимметрическое взаимодействие между циклогексаноном,  $\beta$ -нитростиролом и бензойной кислотой, приводящее к образованию замещённого, энантиомерно обогащённого октагидро-2*H*-индол-2-она.

5) Разработан новый метод синтеза функционализированных бензо[*b*]азепинов, в том числе оптически активных, посредством реакции Cu(I)-катализируемого Ульман-подобного аннелирования *орто*-галогензамещённых 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

#### Статьи в рецензируемых журналах, индексируемых в WoS и SCOPUS

1. M.L. Chan, C.C. Yu, J.L. Hsu, W.J. Leu, S.H. Chan, L.C. Hsu, S.P. Liu, **P.M. Ivantcova**, Ö. Dogan, S. Bräse, K.V. Kudryavtsev, J.H. Guh. Enantiomerically pure beta-dipeptide derivative induces anticancer activity against human hormone-refractory prostate cancer through both PI3K/Akt-dependent and -independent pathways // *Oncotarget*, **2017**, Vol. 8, No 57, pp. 96668-96683. Q1, IF 5.168 <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18040>
2. A.B. Mantsyzov, O.Y. Savelyev, **P.M. Ivantcova**, S. Bräse, K.V. Kudryavtsev, V.I. Polshakov. Theoretical and NMR conformational studies of  $\beta$ -proline oligopeptides with alternating chirality of pyrrolidine units // *Frontiers in Chemistry*, **2018**, Vol. 6, Article 91. Q1, IF 3.782 <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00091>
3. **P.M. Ivantcova**, M.N. Sokolov, K.V. Kudryavtsev, A.V. Churakov. Crystal structure of 4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl] 2-methyl (2*S*,4*S*,5*R*)-1-[(2*S*,3*R*,5*R*)-5-methoxycarbonyl-2-(2-methylphenyl)pyrrolidine-3-carbonyl]-5-(2-methylphenyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylate // *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*, **2019**, Vol. 75, pp. 537-539. <https://doi.org/10.1107/S2056989019004079>.
4. **P.M. Ivantcova**, K.V. Kudryavtsev. Chemoselectivity issues of the asymmetric interaction between cyclohexanone,  $\beta$ -nitrostyrene and benzoic acid under 5-aryl proline's organocatalysis // *Chirality*, **2020**, Vol. 32, pp. 1-9. Q3, IF 2.171 <https://doi.org/10.1002/chir.23212>

Публикации в сборниках научных трудов конференций

5. **П.М. Иванцова**, К. В. Кудрявцев. Синтез новых нерацемических кислот Бренстеда, имеющих  $\beta$ -пептидный молекулярный каркас. *В книге*: XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии тезисы докладов в пяти томах. Уральское отделение Российской академии наук. **2016**. С. 201.
6. **P.M. Ivantcova**, K.V. Kudryavtsev. Non-racemic Brønsted acids with  $\beta$ -peptide molecular framework for potential application in organocatalysis. *В сборнике*: 5th Bordeaux Symposium on Foldamers. Bordeaux. **2016**. P. 64.
7. **П.М. Иванцова**, К. В. Кудрявцев. Асимметрический катализ 1,3-диполярного циклоприсоединения кислотами Брёнстеда на основе бета-пептидного молекулярного каркаса. *В книге*: Третий Междисциплинарный Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике 2017 (МОБИ-ХимФарма 2017) Сборник тезисов докладов. М., Перо. **2017**. С. 132.
8. **П.М. Иванцова**, А.А. Кирсанова, Ю.А. Андреева, К. В. Кудрявцев. Синтез и исследование методом КД-спектроскопии галоген-замещённых бета-пролиновых олигопептидов. *В книге*: Третий Междисциплинарный Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике 2017 (МОБИ-ХимФарма 2017) Сборник тезисов докладов. М., Перо. **2017**. С. 133.
9. **П.М. Иванцова**, К. В. Кудрявцев. Асимметрический катализ реакции Михаэля 5-арилпролиновыми органокатализаторами. *В книге*: Сборник тезисов докладов Четвёртого Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике. М., Перо. **2018**. С. 136.
10. **П.М. Иванцова**, А.А. Кирсанова, М.Н. Соколов, К. В. Кудрявцев. Ульман-подобное аннелирование 5-арилпролинов, сопровождающееся расширением цикла. *В книге*: Сборник тезисов докладов Пятой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии». М., Перо. **2019**. С. 158.
11. **П.М. Иванцова**, К. В. Кудрявцев. Органокаталитические свойства производных 5-арилпролинов в трёхкомпонентной реакции Коссио. *В книге*: Сборник тезисов докладов Пятой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии». М., Перо. **2019**. С. 159.
12. **П.М. Иванцова**, К. В. Кудрявцев. Об ацилировании новых 2,4-замещённых бензо[b]азепинов. *В книге*: Сборник тезисов докладов Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии». М., Перо. **2020**. С. 177.