

На правах рукописи



ЛАРИН
Евгений Анатольевич

**ЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИНОСПИРТЫ В РЕГИО-
И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОМ СИНТЕЗЕ МИМЕТИКОВ
АМИНОГЛИКОЗИДОВ И КАРБОНУКЛЕОЗИДОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва 2017

Работа выполнена в ООО «Новые научные технологии» и на кафедре химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный педагогический университет имени Л.Н. Толстого»

Научный руководитель: **Атрощенко Юрий Михайлович**
доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой химии, ФГБОУ ВО
«Тульский государственный педагогический
университет имени Л.Н. Толстого»

Официальные оппоненты: **Зык Николай Васильевич**
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор химических наук, профессор,
заведующий лабораторией биологически активных
органических соединений, ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова»

Попков Сергей Владимирович
кандидат химических наук, доцент,
заведующий кафедрой химии и технологии
органического синтеза, ФГБОУ ВО «Российский
химико-технологический университет имени Д.И.
Менделеева»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена»

Защита диссертации состоится «27» июня 2017 г. в «10:00» часов на заседании диссертационного совета Д 212.144.07 при ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Садовническая д. 33, стр. 1, конференц-зал (ауд.156).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» и на сайте университета <http://www.mgudt.ru>.

Автореферат диссертации разослан «___»_____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.144.07
канд. хим. наук, доцент



Кузнецов Д.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Популярность аминогликозидов и их практическая значимость в медицине обусловлены широким спектром антимикробного действия на большинство грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Наиболее распространенным механизмом резистентности к аминогликозидам является продукция устойчивыми бактериями энзимов, инактивирующих эти антибиотики. Более того, прямое использование некоторых аминогликозидов как лекарств может быть сопряжено с трудностями, связанными с их токсичностью и нестабильностью. Эти факторы способствуют развитию области органического синтеза, посвященной разработке новых аналогов аминогликозидов с более простой структурой, но в то же время не уступающих природным (неомицин В) и полусинтетическим (амикацин) аминогликозидам по биологической активности.

Природные аминогликозиды имеют в своем составе 2-деоксистрептамин (2-DOS), присутствие которого играет ключевую роль в характере взаимодействия молекулы с рибосомой. С химической точки зрения синтез 2-DOS миметиков с учетом стереохимии и их дальнейшая модификация представляют собой привлекательную стратегию, направленную на получение биологически активных молекул, в меньшей степени подверженных действию резистентных ферментов. В течение последних нескольких десятилетий усилия ученых были направлены на синтез новых карбо- и гетероциклических аминспиртов с целью усовершенствования биологических функций и клинической эффективности аминогликозидов.

Аминспирты и циклитолы используются в синтезе карбонуклеозидов, не подверженных действию фосфорилаз и гидролаз. Кроме того, синтетически измененные нуклеозиды могут ингибировать синтез нуклеиновых кислот в клетке, а также блокировать биологические процессы с участием нуклеозидов и нуклеотидов. Разработка новых и модифицированных карбонуклеозидов нацелена на поиск антивирусных (HIV, H1N1) и противораковых препаратов.

Целью работы является разработка стерео- и региоселективных методов синтеза новых 2-DOS миметиков и карбонуклеозидов на основе циклопентана, циклогексана, циклогептана, азепана и тетрагидропирана.

Основные задачи работы:

- синтез исходных эпоксидов с заданным стереохимическим строением из соответствующих циклических аллиламинов, подбор оптимальных условий раскрытия полученных эпоксидов различными нуклеофилами;
- исследование зависимости региоспецифичности реакций раскрытия эпоксидов от размера карбоцикла, типа катализатора и нуклеофила, ориентации оксиранового цикла и природы азотсодержащего заместителя в исходных эпоксидах;
- применение реакции метатезиса для синтеза циклического аминспирта на основе азепана;

- разработка синтеза аминоклопентанолов, содержащих карбоксильный и амидные фрагменты, синтез карбонуклеозидов с заданным пространственным расположением заместителей в карбоцикле;
- исследование реакции кинетического расщепления рацематов аминоклопентанолов через промежуточные оксазолидиноны, синтез хиральных аминоспиртов на основе тетрагидропирана из природного соединения D-арабинозы.

Научная новизна. Изучены особенности раскрытия оксиранового цикла в *N*-замещенных 3-амино-1,2-эпоксициклоалканах различными нуклеофилами. Выявлены факторы, влияющие на региоспецифичность данных реакций. Впервые показана возможность протекания перегруппировок с участием азиридиновых интермедиатов в реакциях раскрытия оксиранового цикла замещенных циклопентан- и циклогептаноксидов. Разработаны синтетические методы по разделению полученных смесей региоизомеров.

Показана эффективность применения реакции метатезиса для синтеза аминоспиртов на основе азепана, имеющих две точки варьирования. Исследована реакция эпоксидирования *трет*-бутил-4-[бензил(метил)амино]-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксилата. Установлено, что данная реакция сопровождается перегруппировкой, приводящей к миграции замещенной аминогруппы в положение 6.

Исследованы реакции внедрения карбоксильной функции в циклопентановый остов, в результате чего показана возможность синтеза замещенных циклопентанов, имеющих три заместителя различной природы (аминогруппа, гидроксильная и карбоксильная группы).

Впервые проведено изучение реакций раскрытия хирального (1*S*,5*R*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-5-ола, синтезированного из D-арабинозы. Также показано, что существует возможность эффективного кинетического расщепления рацемата (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-диола.

Практическая значимость. Разработаны удобные методики регио- и стереоселективного синтеза различных диастереомерных и хиральных циклических аминоспиртов, позволяющие масштабировать процесс их получения (всего синтезировано 238 новых соединений, включая 74 аминок спирта для синтеза комбинаторных библиотек). Изучение биологической активности выявило ряд соединений, обладающих определенным потенциалом антибактериальной активности, ингибирования STAT3HerG2, FLT3, KIT, PDGFR, Wnt. Метод синтеза хиральных аминоспиртов с применением реакций эпоксидирования и природных моносахаридов является перспективным направлением в получении новых аминоспиртов и соединений на их основе.

Положения, выносимые на защиту:

- стереоселективные методы синтеза *N*-замещенных 3-амино-1,2-эпоксициклоалканов и инверсии полученных эпоксидов;
- факторы, влияющие на региоспецифичность реакций раскрытия исследуемых эпоксидов *N*-, *O*- и *C*-нуклеофилами, а также исследование перегруппировок при раскрытии оксиранового цикла;

- синтез *N*-замещенного 2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-4-амин и исследование реакции эпексидирования данного субстрата;
- особенности получения тризамещенных аминциклопентанов, содержащих карбоксыльную и амидную группы;
- результаты кинетического расщепления рацемата (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-диола;
- использование *D*-арабинозы в синтезе хиральных аминоспиртов на основе тетрагидропирана;
- анализ особенностей строения синтезированных соединений методами ЯМР спектроскопии с привлечением 2D экспериментов и рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы. Результаты работы были доложены на XIII Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012), XIV Научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов, студентов (Новомосковск, 2012), XV Молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа, 2012), III Международной научно-практической конференции «Теория и практика актуальных исследований» (Краснодар, 2013), VI International scientific-practical conference «The strategies of modern science development» (North Charleston, 2014), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ: 4 статьи в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, 6 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 271 странице машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 224 наименования, приложения. Работа содержит 19 таблиц, 14 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В последнее время особое внимание уделяется синтезу малых молекул, в частности аминоспиртов, позволяющих проводить дальнейшую модификацию под определенные биологические задачи. Данная работа посвящена регио- и стереоселективному синтезу аминоспиртов для получения миметиков аминогликозидов и карбонуклеозидов из простых и доступных исходных материалов – циклоалкенов, аллиламина и *D*-арабинозы.

Работа состоит из 7 глав: литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (главы 2-6), экспериментальной части (глава 7), а также заключения, списка сокращений и цитируемой литературы.

Во **введении** обоснована актуальность исследования, сформулированы цели и задачи работы, указана научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

В **первой главе** представлены литературные данные об основных стратегиях синтеза миметиков аминогликозидов и карбонуклеозидов. Рассмотрен

механизм биологического действия аминогликозидов. Проанализированы основные пути синтеза аналогов 2-DOS и карбонуклеозидов, направленные на понижение ферментативной резистентности.

Вторая глава посвящена синтезу 3-замещенных циклических алкенов с использованием циклоалкенов, аллиламина и D-арабинозы (рис. 1).

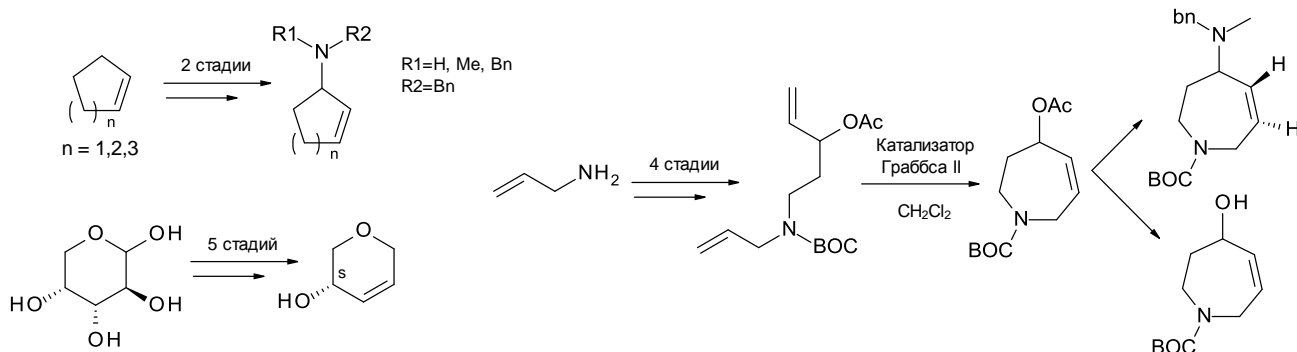


Рис.1. Синтез исходных циклических аллиламинов и аллиловых спиртов

Для синтеза производного 2,3,4,7-тетрагидроазепина использовалась реакция метатезиса. Все стадии были оптимизированы для масштабирования процессов и получения алкенов в количествах до 2 моль.

В **третьей главе** рассмотрены стереоселективные реакции эпексидирования циклических алкенов ($n=1,2$) в кислой среде с использованием *m*-хлорпербензойной кислоты, а также реакции инверсии эпексидов (рис. 2).

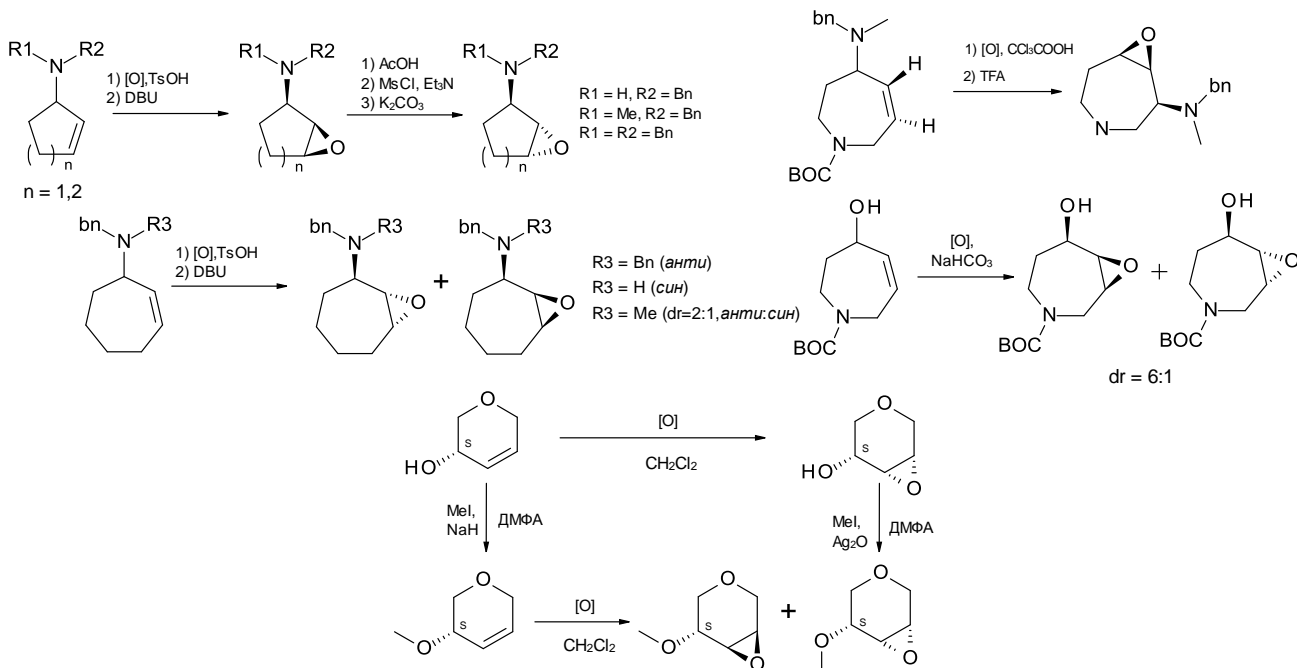


Рис.2. Стереоспецифичность реакций эпексидирования циклических алкенов

Диастереоселективность окисления замещенных циклогептенов зависит от природы и количества заместителей при атоме азота. *Анти*-диастереоселективность связана с возникновением стерических затруднений при координации молекулы окислителя, вызванных конформационной подвижностью циклогептена. С другой стороны, было показано, что наличие дополнительных взаимодействий с молекулой окислителя способствует протеканию *син*-эпексидирования. Эпексидирование *трет*-бутил-4-[бензил(метил)амино]-(*E*)-

2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксилата в присутствии трихлоруксусной кислоты сопровождается миграцией аминогруппы за счет нуклеофильной атаки атома азота. Строение полученного эпоксида было подтверждено данными двумерных ЯМР экспериментов (рис.3). При этом возникла необходимость удалить Вос-защиту во избежание уширения сигналов в ЯМР спектре при анализе двумерных экспериментов. Наличие характерных корреляционных пиков (КП) H^3/H^2 и H^6/H^5 в спектре COSY 1H - 1H и КП H^3/H^4 и H^4/H^{Bn} в карте NOESY 1H - 1H подтверждают структуру данного эпоксида.

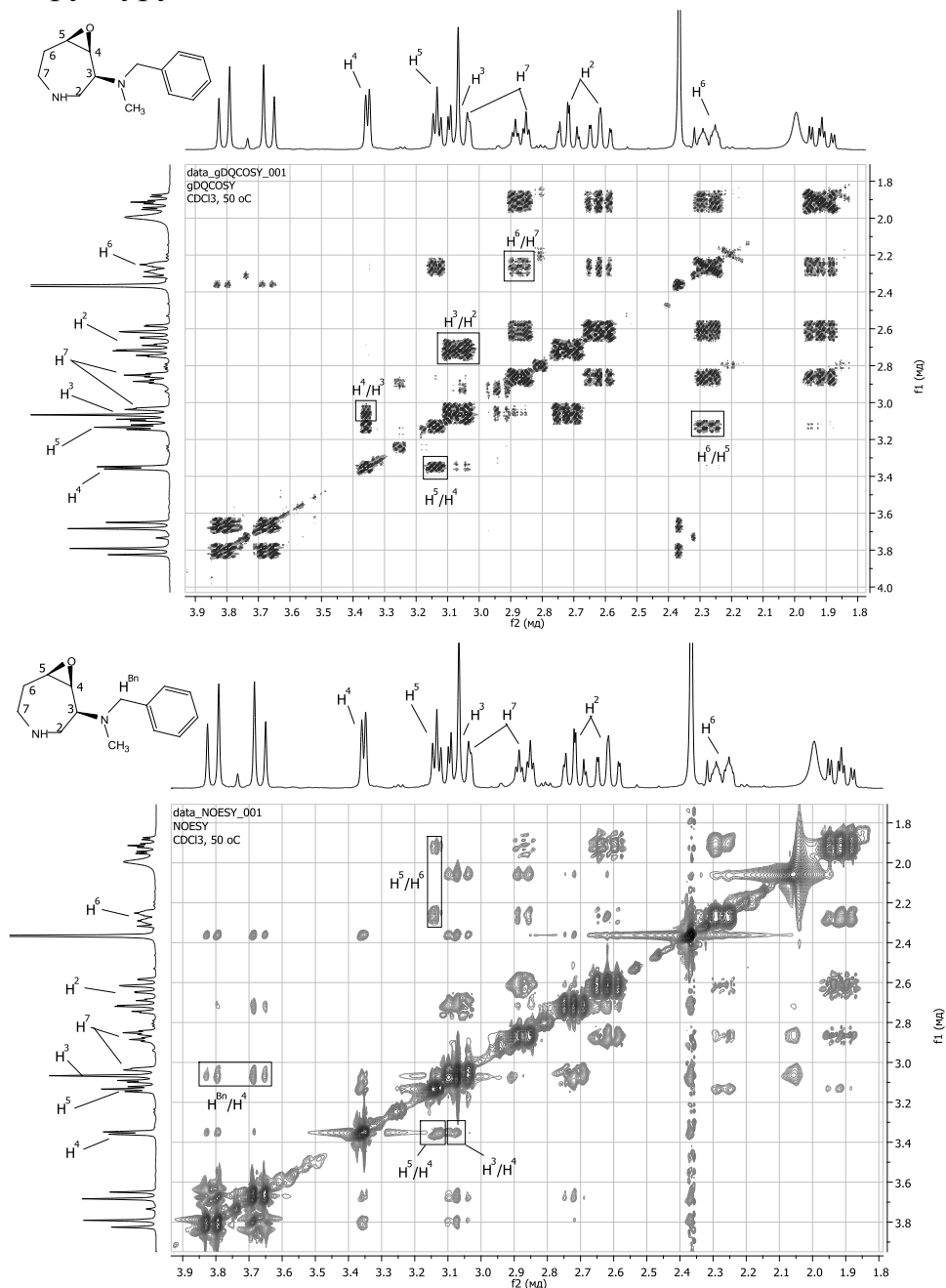


Рис. 3. Двумерные ЯМР спектры (1*S*,2*S*,3*R*)-1-[бензил(метил)амино]-2,3-эпоксиазепана


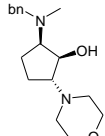

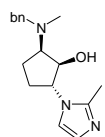
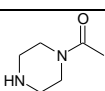
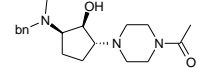
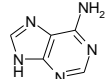
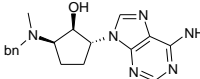
Процесс окисления *трет*-бутил-4-гидрокси-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксилата является *син*-диастереоселективным, т.к. наличие карбаматной группы способствует образованию дополнительной связи между субстратом и окислителем.

(3*S*)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-3-ол окисляется стереоселективно, однако в случае (3*S*)-3-метокси-3,6-дигидро-2*H*-пирана образуется смесь изомерных эпоксидов, которые невозможно разделить хроматографически. (1*S*,5*R*,6*S*)-5-метокси-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан удалось получить в индивидуальном виде, изменив стратегию синтеза, основанную на реакции мягкого метилирования в присутствии оксида серебра (I).

В четвертой главе рассматривается региоспецифичность реакций раскрытия полученных эпоксидов. В качестве нуклеофилов использовались вода, метанол, первичные и вторичные амины, гетероароматические основания, фенолы и диэтилалюмоцианид. В ходе работы были оптимизированы условия данных реакций с участием (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-1,2-эпоксициклопентана (табл. 1).

Таблица 1

Реакции (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-1,2-эпоксициклопентана с *N*-нуклеофилами в присутствии различных катализаторов

Нуклеофил	Катализатор	Продукт	Выход ^a , %	Выход ^b , %
	ZrCl ₄		14 ^c	Следы
	LiClO ₄		56	-
	Zn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O		76	5
	Bi(OTf) ₃		5	Следы
	Cs ₂ CO ₃		-	Следы
	K ₂ CO ₃		-	-
	ZrCl ₄		Следы ^c	Следы ^c
	LiClO ₄		27	-
	Zn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O		21	-
	Bi(OTf) ₃		53	24 ^c
	Cs ₂ CO ₃		61	75
	K ₂ CO ₃		38	16 ^c
	Zn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O		44	7
	Cs ₂ CO ₃		-	65

^aУсловия: 5.0 ммоль эпоксида, 10 мол% катализатора, 6.5 ммоль нуклеофила, 100 °С, 2 ч;

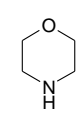
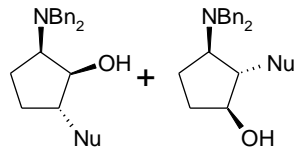
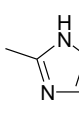
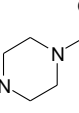
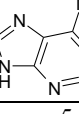
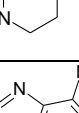
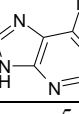
^bУсловия: 5.0 ммоль эпоксида, 10 мол% катализатора, 6.5 ммоль нуклеофила, ДМСО (10 мл), 120 °С, 2 ч;

^cВремя реакции 4 ч.

Было установлено, что использование Zn(ClO₄)₂ без растворителя (катализ кислотой Льюиса) и Cs₂CO₃ в ДМСО (основной катализ) наиболее эффективно. Далее было изучено влияние *N,N*-добензиламиногруппы на распределение продуктов реакций раскрытия оксиранового цикла. Было установлено, что в этом случае реакции обладают низкой региоселективностью и наблюдается образование смесей региоизомеров в соотношении 2:1 (табл. 2). Замена катализатора и растворителя не привела к повышению региоселективности. Исходя из полученных экспериментальных данных, региоспецифичность реакций раскрытия эпоксидов, в которых аминогруппа и оксирановый цикл находятся в положении *цис* друг относительно друга, обусловлена природой аминогруппы и пространственными затруднениями.

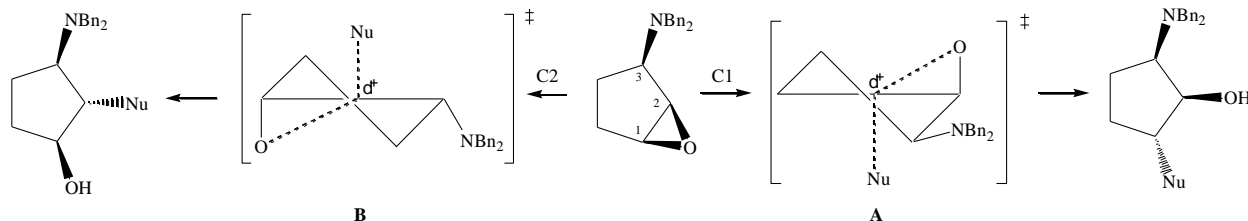
Таблица 2

Реакции (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[дибензиламино]-1,2-эпоксициклопентана с *N*-нуклеофилами

Нуклеофил, (Nu)	Продукты	Катализатор	Выход ^a , %	г ^b (C1:C2)
		Zn(ClO ₄) ₂ ×6H ₂ O	48	2:1
			24	
		Cs ₂ CO ₃	47	2.3:1
			20	
		Zn(ClO ₄) ₂ ×6H ₂ O	64 ^c	2.4:1
			26 ^c	
	Cs ₂ CO ₃	43	2:1	
		21		
	LiClO ₄	45 ^c	1.8:1	
		25 ^c		
	Cs ₂ CO ₃	46 ^c	2:1	
		23 ^c		

^aУсловия: 5.0 ммоль эпоксида, 10 мол% катализатора, 6.5 ммоль нуклеофила, 100 °С, 2 ч;^bСоотношение региоизомеров при атаке нуклеофила по C1 и C2;^cРеакции проводились в ДМСО (10 мл) при 120 °С (20 мол% катализатора).

Так, в переходном состоянии **A** (рис. 4) индуктивный эффект аминогруппы способствует атаке нуклеофила по C1 атому углерода. Электростатическое отталкивание между уходящей группой и вицинальным заместителем повышает энергию переходного состояния, следовательно, возрастает вероятность атаки нуклеофила по C2 атому углерода (переходное состояние **B**), несмотря на дестабилизацию частичного положительного заряда на этом атоме.

Рис. 4. Предположительный механизм реакций раскрытия (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[дибензиламино]-1,2-эпоксициклопентана

Общая схема, отражающая региоспецифичность реакций раскрытия *N,N*-дизамещенных 3-амино-1,2-эпоксициклопентанов нуклеофилами в условиях катализа кислотой Льюиса или основанием представлена на рис. 5.

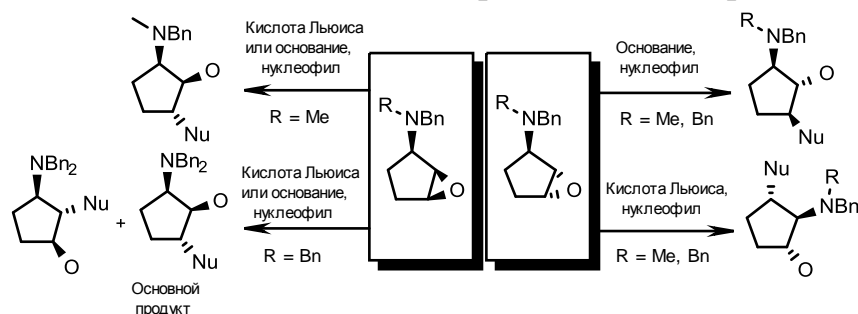


Рис. 5. Региоспецифичность реакций раскрытия 3-амино-1,2-эпоксициклопентанов

Было показано, что атака нуклеофила возможна по трем атомам углерода, и региоселективность данных реакций зависит от природы заместителей при атоме азота, ориентации оксиранового цикла и природы катализатора. Однако, при раскрытии исследуемых эпоксидов в присутствии сильных кислот (H_2SO_4 или $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) нуклеофильная атака идет по атому углерода, наиболее удаленному от аминогруппы, и реакции протекают региоселективно. Полученные результаты подтверждают предположение о том, что реакции раскрытия эпоксидов протекают по пограничному $\text{S}_{\text{N}}2$ механизму, при котором стерические и электронные факторы являются конкурирующими. Следует отметить, что при нуклеофильной атаке по С3 атому углерода имеет место перегруппировка с образованием азиридинового интермедиата (рис. 6).

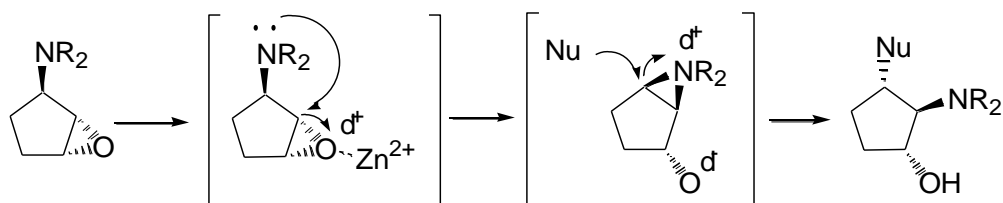


Рис. 6. Предположительный механизм перегруппировки при раскрытии эпоксидов

Структура продуктов, соответствующих атаке нуклеофила по С1, С2 или С3 атому углерода, были подтверждены с помощью методов двумерной ЯМР спектроскопии и PCA (рис. 7, 8). Двумерные гомо- и гетероядерные эксперименты (HSQC-DEPT ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{13}C , COSY ^1H - ^1H и NOESY ^1H - ^1H) применялись для подтверждения структуры соединений, представленных в данной работе.

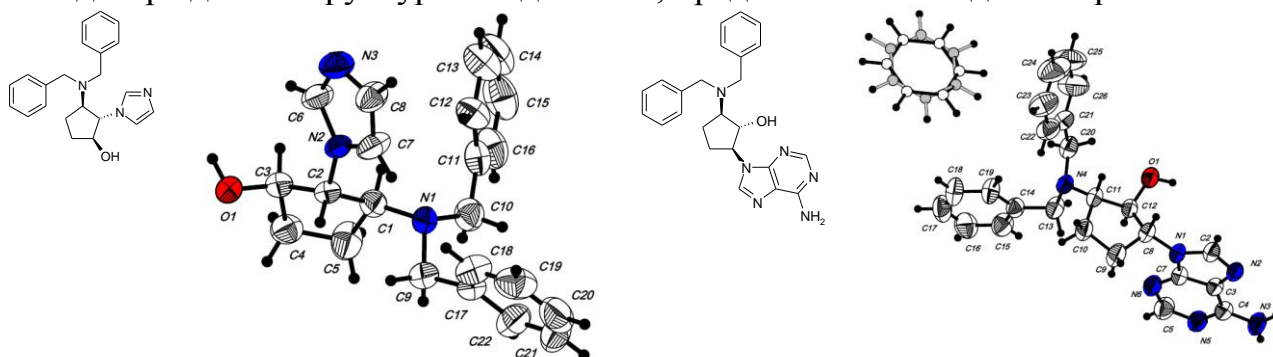


Рис. 7. Данные PCA для C1 и C2 региоизомеров

Реакции раскрытия *N*-замещенных 3-амино-1,2-эпоксициклопептанов носят схожий характер, т.е. могут образовываться различные региоизомеры и их смеси. В этом случае конформационная подвижность циклогептанового остова является дополнительным фактором, влияющим на региоспецифичность раскрытия оксиранового цикла. Было установлено, что наиболее высокая региоселективность достигается при раскрытии эпоксидов, представленных на рис. 9. Введение ацетильной группы в молекулу эпоксида способствует повышению региоселективности процесса как при катализе кислотой Льюиса, так и при основном катализе. Это свойство было использовано для синтеза некоторых региоизомеров в индивидуальном виде.

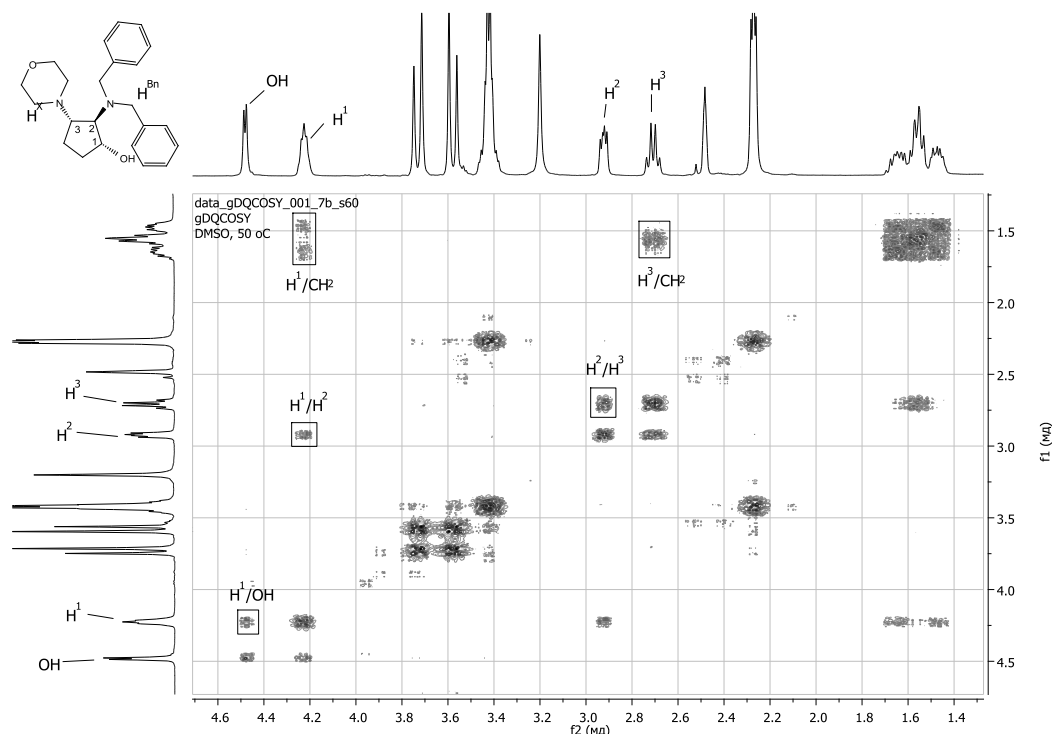


Рис. 8. Фрагмент COSY ^1H - ^1H спектра С3 региоизомера

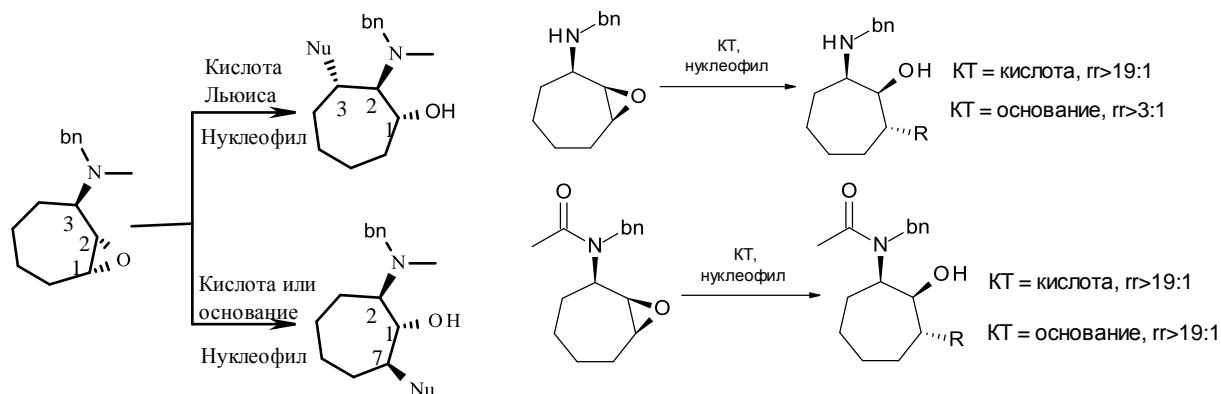


Рис.9. Региоселективные реакции раскрытия эпoxideв на основе циклогептана

При раскрытии *N*-замещенных 3-амино-1,2-эпоксициклогексанов атака нуклеофила идет преимущественно по атому углерода оксиранового цикла, наиболее удаленного от аминогруппы (рис. 10). При этом, согласно правилу Фюрста-Платнера образуются диаксиальные продукты. Региоселективность таких процессов зависит от конформационной составляющей, т.е. направление атаки нуклеофила зависит от аксиального или экваториального положения аминогруппы. Объемная аминогруппа занимает экваториальное положение, поэтому стерические и электронные факторы не конкурируют друг с другом и в совокупности определяют направление нуклеофильной атаки преимущественно по С1 атому углерода, независимо от типа катализатора, природы и количества заместителей при атоме азота и ориентации оксиранового цикла.

Синтез (1*SR*,2*SR*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидроксициклопентан-карбонитрила дает возможность синтеза карбоциклических соединений, содержащих карбоксильные и амидные группы (рис. 11), что является одним из направлений в поиске новых аналогов 2-DOS.

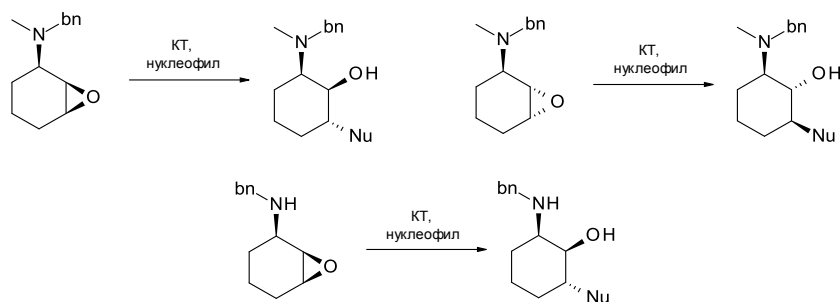


Рис.10. Реакции раскрытия *N*-замещенных 3-амино-1,2-эпоксидциклогексанов

Реакции гидролиза нитрила позволили получить соответствующие амид и кислоту. Восстановление амида и модификация кислоты позволяют получить соединения, имеющие различные точки варьирования для синтеза комбинаторных библиотек соединений.

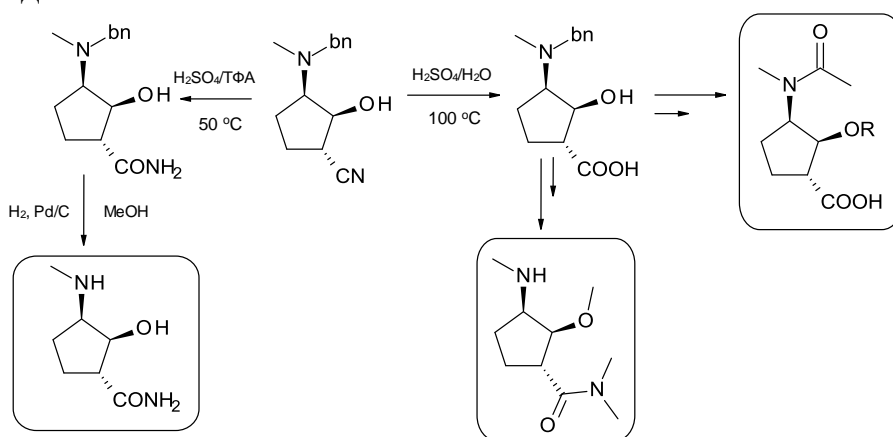


Рис.11. Пути синтеза аминциклопентанолов, содержащих карбоксильную и амидную группы

Раскрытие эпоксидов на основе азепана позволило получить изомерные аминспирты, имеющие две точки варьирования по атомам азота (рис. 12). При этом использовались кислотный гидролиз и взаимодействие эпоксиды с метилбензиламином в присутствии кислоты Льюиса.

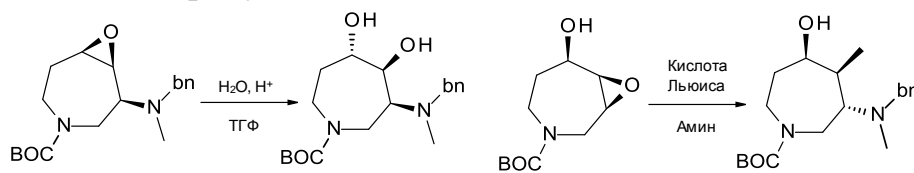


Рис. 12. Синтез стереоизомеров *трет*-бутил-3-[бензил(метил)амино]-4,5-дигидроазепан-1-карбоксилата

В пятой главе рассмотрены два подхода к синтезу хиральных аминспиртов. Первый подход основан на ферментативном кинетическом расщеплении спиртов с использованием липаз. Для этого из (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)-циклопентан-1,2-диола был синтезирован оксазолидинон, последующее расщепление которого в присутствии липазы CALB и виниловых эфиров карбоновых кислот позволяет получить соответствующий эфир (рис. 13). Хроматографическое разделение непрореагировавшего спирта и эфира и последующий щелочной гидролиз позволили синтезировать *S*- и *R*-энантиомеры исходного аминспирта.

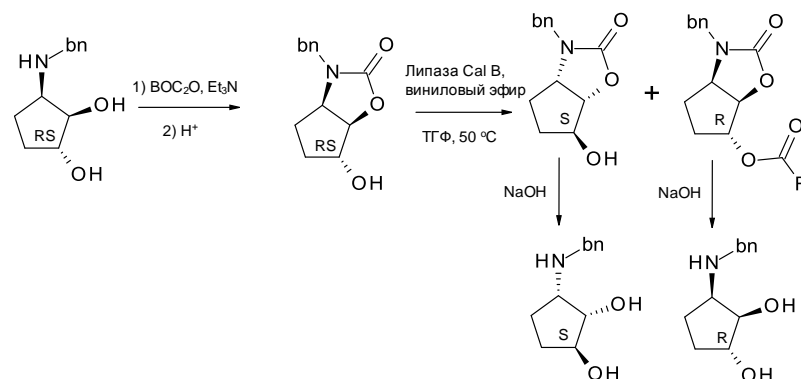


Рис.13. Кинетическое расщепление (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)-циклопентан-1,2-диола

Накопление *S*-энантиомера начинается после 3 часов реакции, а при 50%-ной конверсии исходного спирта содержание второго энантиомера достигает 0.5% через 4 часа. Значение биохимического фактора стереоселективности *E* в диапазоне от 100 до 1000 для реакции с винилпропионатом (табл. 3) свидетельствует о более высокой селективности данной реакции по сравнению с реакцией с использованием винилацетата.

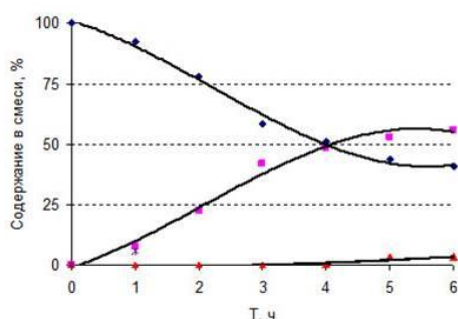


Рис. 14. Динамика этерификации спирта в присутствии CAL B и винилпропионата

Второй подход к синтезу хиральных аминокислот основан на синтезе 3,4,5-тризамещенных тетрагидро-2*H*-пиранов с использованием эпоксидов, полученных из D-

Таблица 3

Результаты кинетического расщепления спирта в присутствии CAL B и виниловых эфиров в ТГФ при 50 °С

Эфир	Конверсия, %	Время, ч	ee _p , % макс	<i>E</i>
винилацетат	48.3	3	90.5	54
винилпропионат	48.9	4	97.9	344

арабинозы (рис. 15). В этом случае реакции раскрытия эпоксидов протекают региоселективно с образованием продуктов, соответствующих атаке нуклеофила по атому углерода, наиболее удаленному от гидроксильной группы и метоксигруппы.

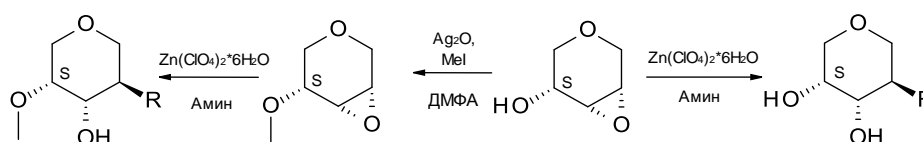


Рис.15. Синтез хиральных 3,4,5-тризамещенных тетрагидро-2*H*-пиранов

Однако, при раскрытии данных эпоксидов с помощью диэтилалюмоцианида образуются разные региоизомеры (рис. 16). Так, было установлено, что в ходе раскрытия эпоксида, содержащего гидроксильную группу получается симметричный региоизомер, образование которого может быть объяснено тем, что молекула диэтилалюмоцианида координируется на атом кислорода

гидроксильной группы. В образующемся комплексенитрильная группа расположена в непосредственной близости к C2 атому углерода оксиранового цикла, по которому и идет нуклеофильная атака. Для того, чтобы получить C1 аддукт, было решено защитить гидроксильную группу TBS-хлоридом для избежания координации молекулы диэтилалюмоцианида на атом кислорода. Таким образом, данная операция позволяет селективно синтезировать соответствующие региоизомерные нитрилы.

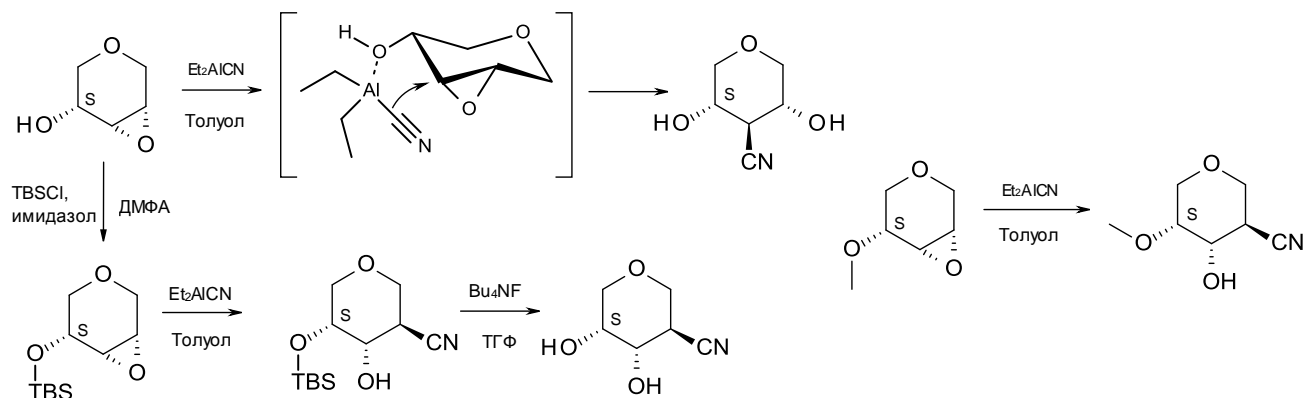


Рис. 16. Региоселективность реакций раскрытия хиральных эпоксидов с помощью Et_2AlCN

После удаления защитных групп был получен набор аминоспиртов (рис. 17) для параллельного синтеза библиотек соединений. Также были синтезированы соединения с двумя точками варьирования. Восстановительное аминирование проводили с использованием альдегидов и триацетоксиборогидрида натрия. Амиды синтезировали с использованием кислот и конденсирующих реагентов N,N' -карбонилдиимидазола и 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторбората. Амиды сульфокислот получали из соответствующих сульфохлоридов.

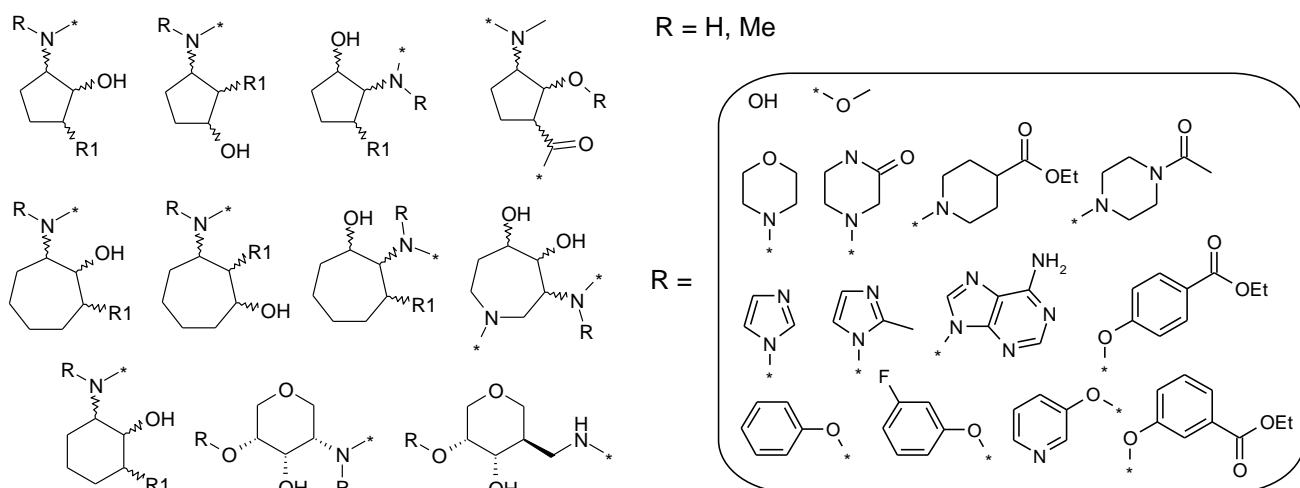


Рис. 17. Общая структура синтезированных спиртов и использованные нуклеофилы R

В шестой главе приводится оценка биологической активности ряда синтезированных соединений по отношению к различным мишеням. Так, были выявлены соединения, обладающие определенным потенциалом биологической активности в отношении грамположительных бактерий *S. aureus*, в некоторой степени ингибирующие сигнальный путь Wnt, киназы трех типов, активацию

STAT3HerG2. Таким образом, аминспирты данного строения могут применяться в различных областях медицины в зависимости от характера периферии.

Рассмотренное применение эпоксидной химии для синтеза циклических аминспиртов является довольно перспективным направлением. Например, возможен синтез аминспиртов на основе пиперидина, а также использование D-глюкозы в качестве исходного материала. В последнем случае привлекательными стратегиями синтеза аминспиртов и получения новых аналогов нуклеозидов, не описанных в литературе, являются использование перегруппировки Фериера и замещение мезилатов на аминогруппу или азотистые основания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Оптимизированы стереоселективные реакции эпоксидирования пяти-, шести- и семичленных карбоциклических аллиламинов, *трет*-бутил-4-[бензил(метил)амино]-(*E*)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксилата и (3*S*)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-3-ола, а также реакции инверсии эпоксидов. Показано, что стереоселективность процесса эпоксидирования циклических аллиламинов зависит от размера цикла, природы заместителей при атоме азота и наличия гетероатома в цикле.
2. Разработаны методы раскрытия эпоксидов различного строения *N*-, *O*- и *C*-нуклеофилами для синтеза новых циклических аминспиртов. Продемонстрирована возможность протекания перегруппировки, обусловленной внутримолекулярной нуклеофильной атакой аминогруппы по атому углерода оксиранового цикла с образованием азиридинового цикла. Установлено, что региоспецифичность данных реакций определяется ориентацией оксиранового цикла, природой заместителей при атоме азота, размером цикла и типом катализатора.
3. Впервые показана возможность синтеза аминоциклопентанолов, содержащих карбоксильную и амидную группы, посредством раскрытия эпоксидов с образованием соответствующих нитрилов и кислотного гидролиза.
4. Впервые изучен и оптимизирован процесс ферментативного кинетического расщепления рацемата (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-диола.
5. Разработана схема получения новых хиральных аминспиртов на основе тетрагидропирана с использованием природного моносахарида D-арабинозы. Впервые показано, что реакции раскрытия эпоксидов (1*S*,5*R*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-5-ола и (1*S*,5*R*,6*S*)-5-метокси-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептана обладают высокой региоселективностью.
6. Изучение биологической активности выявило ряд соединений, обладающих определенным потенциалом антибактериальной активности, ингибирования STAT3HerG2, FLT3, KIT, PDGFR и Wnt.

Основные результаты диссертации опубликованы в работах:

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Ларин, Е.А. Синтез новых аминокциклопентанолов с использованием стереоселективного эпоксидирования *N*-бензил-*N*-метил-2-циклогептен-1-амина и трет-бутил-4-[бензил(метил)амино]-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-акрбоксилата / Е. А. Ларин, В. С. Кочубей, Ю. М. Атрощенко // Ж. Орг. Хим. - 2014. - Т. 50. - № 2. - С. 251-256.
2. Larin, E. A. Regio- and stereoselective synthesis of new diaminocyclopentanol / E. A. Larin, V. S. Kochubei, Y. M. Atroshchenko // Beilstein J. Org. Chem. - 2014. - V. 10. - P. 2513-2520.
3. Larin, E. A. Epoxide ring-opening approach to the synthesis of diverse trisubstituted cyclopentanes / E. A. Larin, Y. M. Atroshchenko // ARKIVOC. - 2016. - № 4. - P. 217-226.
4. Larin, E. A. Epoxide ring-opening reactions of two diastereomeric 1,2-эпоху-3-(*N*-benzyl-*N*-метиламино)циклогептаны / Е. А. Ларин, В. С. Кочубей, Ю. М. Атрощенко // Lett. Org. Chem. - 2016. - V. 13 - № 6. - P. 420-427.

Публикации в других изданиях:

5. Ларин, Е. А. Стереоспецифичное окисление ряда *N*-замещенных аллиламинов и последующее раскрытие эпоксидов различными нуклеофилами / Е. А. Ларин, В. С. Кочубей, Ю. М. Атрощенко // Материалы XIII Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии». - Новосибирск: Принтекс. - 2012. - С. 75.
6. Ларин, Е.А. Получение новых гетероциклических аллиламинов с использованием реакции метатезиса / Е. А. Ларин, В. С. Кочубей, Ю. М. Атрощенко // Материалы XIV Научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов, студентов. - Новомосковск. - 2012. - С. 3-4.
7. Ларин, Е. А. Оптимизация методов получения *цис*- и *транс*-эпоксидов путем окисления *N*-замещенных 2-циклогептен-1-аминов / Е. А. Ларин, В. С. Кочубей, Ю. М. Атрощенко // Материалы XV Молодежной школы-конференции по органической химии. - Уфа: Гилем. - 2012. - С. 156-157.
8. Ларин, Е. А. Новый подход к стереоселективному синтезу карбоциклических аналогов нуклеозидов / Е. А. Ларин // Материалы III Международной научно-практической конференции «Теория и практика актуальных исследований». - Краснодар: Априори. - 2013. - С. 230-232.
9. Larin, E. A. The influence of epoxide structure on the regio- and stereoselectivity of the epoxide ring-opening reactions for *N,N*-disubstituted 1,2-эпоху-3-аминоциклопентаны / E. A. Larin // Proceedings of the VI International scientific-practical conference «The strategies of modern science development». -North Charleston: CreateSpace. - 2014. - P. 7-10.
10. Ларин, Е. А. Синтез энантиоциклических гликомиметиков на основе циклопентана и D-арабинозы / Е. А. Ларин, Ю. М. Атрощенко // Материалы Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016». - Санкт-Петербург: ВВМ. - 2016. - С. 137-138.