

На правах рукописи

Кублицкий

Кублицкий Вадим Сергеевич

**1,4-Присоединение органокупратов на основе хлорида
меди (I) к дезактивированным еноновым системам**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2008

Работа выполнена на кафедре биотехнологии Московской государственной академии тонкой химической технологии имени М.В.Ломоносова и в синтетической лаборатории ООО «Кембридж», г. Москва.

Научный руководитель: доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
Степанов Александр Евгеньевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Рудакова Инна Павловна

доктор химических наук, профессор
Кирилин Алексей Дмитриевич

Ведущая организация: ФГУП ГНЦ Государственный
научно-исследовательский институт
химии и технологии элементоорганических
соединений
(ГНИИХТЭОС)

Защита состоится 29 сентября 2008 года в 15 часов на заседании диссертационного совета Д 212.120.01 при Московской государственной академии тонкой химической технологии имени М.В.Ломоносова по адресу: 119571, г. Москва, проспект Вернадского, д.86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московской государственной академии тонкой химической технологии имени М.В.Ломоносова.

С авторефератом можно ознакомиться на сайте www.mitht.ru

Автореферат разослан 30 июня 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук,

старший научный сотрудник



А.И.Лютик

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Разнообразие новых неприродных аминокислот, используемых в биоорганической химии в последние годы неуклонно растет. Причиной тому – множество интересных результатов, получаемых при введении нетипичных функциональных группировок в структуру потенциально биологически активного соединения. Наиболее интересными и в то же время труднодоступными являются циклические аминокислоты - различные аналоги и/или гомологи пролина. Присущая им структурная жесткость приводит, как правило, к значительным изменениям в структуре молекулы при введении таких аминокислотных фрагментов в пептидную цепь белка. Выбранное направление настоящего исследования состояло в поиске оптимальных путей синтеза 3-монозамещенных циклических α -аминокислот, поскольку большинство ранее описанных методов синтеза этих соединений не отличаются универсальностью и реализованы лишь на отдельных примерах. Известно, что ряд соединений данного класса может быть получен по достаточно сложной синтетической схеме, включающей последовательность нескольких стадий, начиная от присоединения по Михаэлю N-ацетилмалонового эфира к 3-замещенным акриловым альдегидам с последующей внутримолекулярной циклизацией полученного аддукта и далее, через восстановление, декарбоксилирование, разделение диастереомеров и гидролиз, приводящий к искомым 3-алкилпролинам, как правило, с низкими выходами. Помимо этого, для стереоселективного синтеза 6-членных 3-алкилпиперидиновых кислот, а также 3-алкил- и 3-аллилпролина из производного пироглутаминола было описано применение купратных реагентов, также реализованное на нескольких примерах и имеющее такие существенные недостатки, как использование

¹В руководстве работой принимал участие к. х. н. Трухан В. М.

Список используемых сокращений: Boc - *трет*-бутоксикарбонил, Fmoc - флюоренилметилоксикарбонил, Cbz - бензилоксикарбонил, LiHMDS - литий гексаметилдисилазид, NBS - N-бромсукцинимид, THF - тетрагидрофуран, Bn - бензил.

5-кратного избытка купратного реагента на основе иодида меди (I) с целью достижения приемлемых выходов продуктов присоединения, так и низкий суммарный выход конечного продукта, вследствие слишком большого числа стадий синтеза ключевого неопредельного интермедиата.

Работа является частью научных исследований, проводимых на кафедре биотехнологии МИТХТ им. М. В. Ломоносова в рамках госбюджетной темы № 1Б-5-356 “Исследование липидов, нуклеозидов, пептидов, ретиноидов методами биотехнологии и химического синтеза с целью создания препаратов медицинского назначения (онкологические и вирусные болезни, возрастные патологии)” и в рамках проекта № 3243 аналитической ведомственной программы «Развитие научного потенциала высшей школы, 2006-2008».

Цель работы

В соответствии с выбранным направлением исследования, цель настоящей научной работы заключалась в последовательном решении трёх взаимосвязанных задач:

1. оптимизация путей синтеза исходных дегидроциклических систем;
2. исследование реакции 1,4-присоединения алкил- и арилкупратных реагентов к α,β -неопредельным азотсодержащим циклическим системам;
3. разработка универсального метода синтеза 3-замещенных циклических α -аминокислот алифатического ряда, основанного на реакции 1,4-присоединения органокупратов к ненасыщенным азотсодержащим гетероциклам.

Научная новизна

Принципиально значимые результаты достигнуты при решении всех поставленных задач:

Впервые разработан метод синтеза α,β -неопредельных циклических аминокислот с *трет*-бутоксикарбонильной защитой атома азота при помощи реакции окислительного дегидробромирования соответствующих насыщенных гетероциклов.

Впервые выполнено целенаправленное сравнительное изучение использования различных купратных реагентов на основе галогенидов и псевдогалогенидов одновалентной меди, таких как хлорид, бромид, иодид, а также цианид и комплекса бромид меди-(I)-диметилсульфид в реакции сопряженного 1,4-присоединения к α,β -непредельным азотсодержащим гетероциклам. Разработанная оптимальная методика получения алкил- и арилорганических соединений меди на основе хлорида меди (I) открывает перспективы широкого использования этих реагентов и в других областях тонкого органического синтеза.

В результате проведенных исследований разработан универсальный метод синтеза 3-замещенных циклических α -аминокислот алифатического ряда и найдено, что наилучшие выходы и высокая регио- и диастереоселективность достигаются при использовании купратных реагентов высшего порядка, полученных именно исходя из хлорида одновалентной меди – CuCl.

Практическая ценность работы

Разработан новый препаративный трехстадийный метод синтеза α,β -непредельных азотсодержащих циклических систем, исходя из соответствующих легкодоступных аминокислот, с суммарными выходами до 93 %.

В результате проведенного исследования активности купратных реагентов на основе различных источников одновалентной меди показано решающее преимущество CuCl (I) в реакции сопряженного 1,4-присоединения алкил- и арилкупратных реагентов к α,β -ненасыщенным азотсодержащим гетероциклам.

Разработанные условия препаративного получения алкил- и арилмедьорганических соединений позволяют использовать их для решения ряда других сложных синтетических задач тонкого органического синтеза.

С целью поиска и отбора новых типов биологически активных соединений с потенциалом биомедицинского применения разработан универсальный метод синтеза циклических α -аминокислот алифатического ряда.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались: на Международном симпозиуме «Advanced Science in Organic Chemistry» (ASOC, Судак, Крым, 2006); на IX международной конференции «Наукоемкие химические технологии - 2006» (Самара, 16-20 октября, 2006); на «Юбилейных научных чтениях, посвященных 110-летию со дня рождения профессора Н.А. Преображенского» (Москва, МИТХТ, 26-27 октября 2006).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 2 статьи, получен 1 патент РФ на изобретение, сделанные научные доклады опубликованы в сборниках 3 научных конференций с международным участием.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа, которую предваряют оглавление и список использованных сокращений, изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения; трех глав: литературный обзор по теме работы, обсуждение результатов, экспериментальная часть с приложениями; в заключение приводятся выводы и список цитируемых источников, включающий 81 наименование, диссертация содержит 44 схемы, 5 рисунков и 9 таблиц.

Основное содержание работы

Во введении обсуждается практическая ценность работы и ее новизна; сформулированы цели и задачи исследования.

Обзор литературы посвящён применению купратных реагентов в реакциях сопряженного 1,4-присоединения, рассмотрению их структуры и реакционной способности в зависимости от способа получения и стехиометрии исходных реагентов; также рассмотрены методы получения 3-замещенных циклических α -аминокислот алифатического ряда и способы синтеза α,β -ненасыщенных азотсодержащих гетероциклов.

Во второй части работы представлено обсуждение результатов, полученных в ходе собственных исследований.

В третьей, экспериментальной, части приведены методики синтеза исходных реагентов, целевых продуктов, а также все данные, относящиеся к использованным методам исследования, очистки, структурной идентификации и определения свойств полученных соединений.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Синтез модифицированных природных и новых неприродных α -аминокислот служит предметом пристального изучения в химии биологически активных соединений на протяжении многих лет. Методы получения различных структурных блоков на основе аминокислотных фрагментов являются достаточно рутинными и хорошо разработаны, в отличие от способов синтеза самих мономерных звеньев. Синтезы ряда новых α -аминокислот нередко включают десять и более стадий, что ограничивает возможность их всестороннего, систематического изучения и практического применения в биоорганической химии. Поэтому для достижения структурного разнообразия и наработки достаточного количества исходных соединений необходимы новые исследования. Разработка удобных методов синтеза, отличающихся малым числом стадий и высокими выходами ранее труднодоступных целевых соединений, является важнейшим направлением в ряду задач синтетической органической химии.

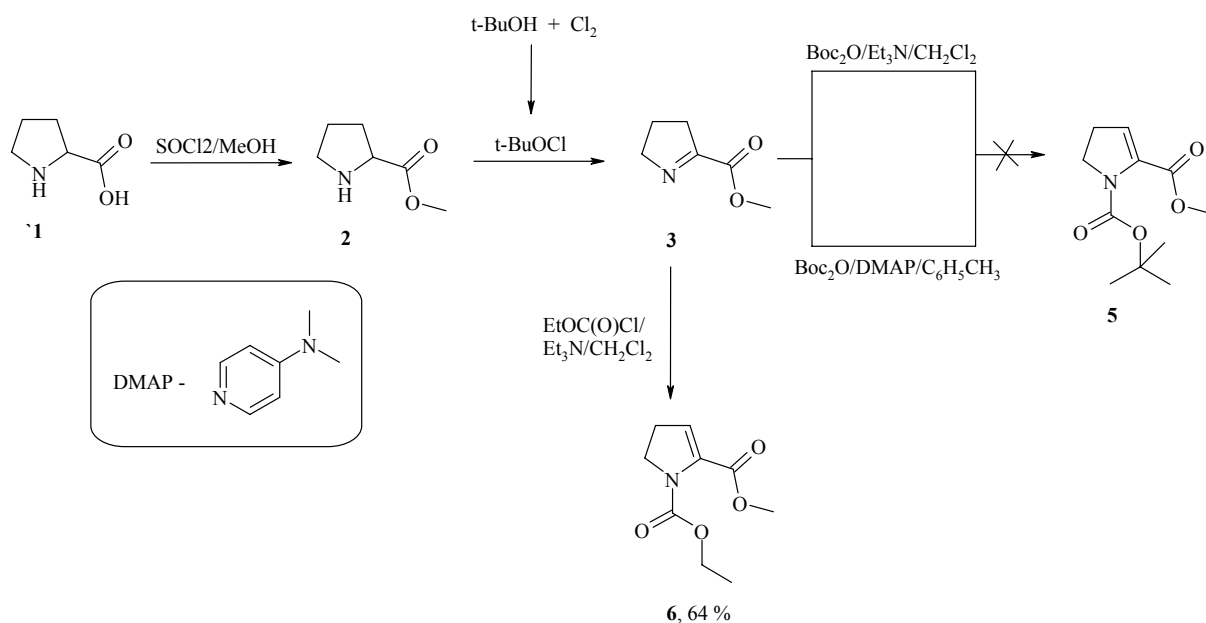
В настоящей работе предложен и разработан новый подход к синтезу циклических *транс*-3-замещенных α -аминокислот, основанный на реакции 1,4-сопряженного присоединения купратных реагентов высшего порядка к 2,3-дегидроциклическим α -аминокислотам. Синтез исходных непределельных аминокислот также был осуществлен новым способом в три стадии, с суммарным выходом 81-93 %. В качестве защитной группы для атома азота использовалась Вос-группа, широко используемая в пептидной химии и имеющая ряд преимуществ по сравнению с другими защитными функциями, такими как Fmoc или Cbz. Первоначальные попытки использования купратных реагентов,

генерируемых из ранее широко применяемых солей одновалентной меди (йодид, бромид, бромид-диметилсульфид или цианид меди), в целом, не имели успеха. Наилучшие результаты из всей серии купратов использованных в настоящем исследовании, показали реагенты на основе хлорида меди(I).

1. Новый способ получения α,β -непредельных циклических аминокислот

В литературе почти нет примеров получения защищенных 2,3-дегидроциклических α -аминокислот, основанных на реакциях окисления насыщенных азотсодержащих циклов различными реагентами. Опубликованы лишь две работы, описывающие синтез таких структур путем внутримолекулярных циклизаций. Эти подходы приводят к Вос-защищённым по атому азота соединениям. Синтезы включают три стадии с использованием малодоступных и дорогостоящих реагентов и суммарным выходом около 30 %.

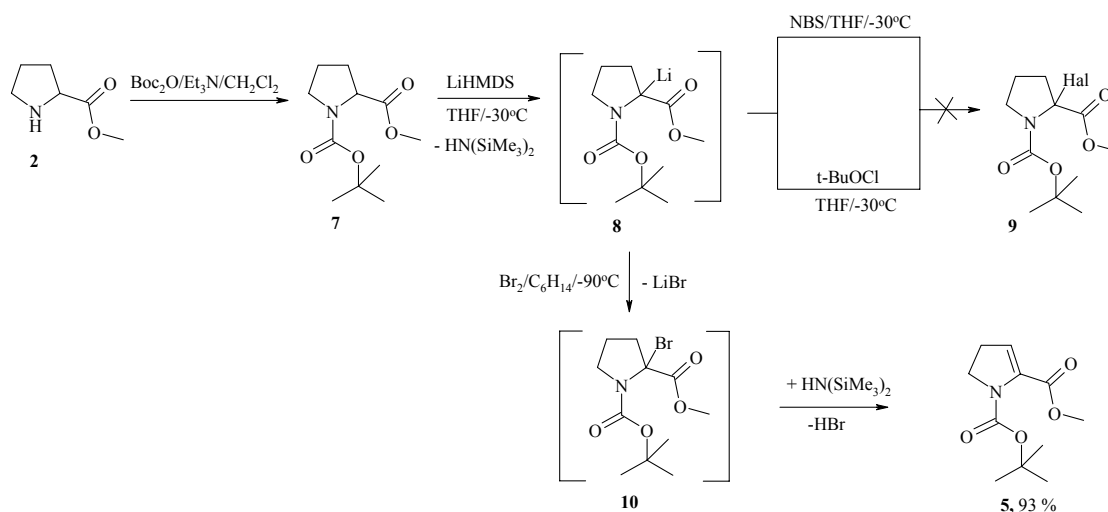
В настоящей работе исследована возможность получения ключевых соединений с использованием указанного подхода, основанного на окислении насыщенного цикла *трет*-бутилгипохлоритом, с последующим ацилированием образующегося имида. После успешного синтеза непредельного циклического интермедиата **3**, было исследовано ацилирование атома азота с использованием Вос-ангидрида и этилхлорформиата в присутствии триэтиламина.



В случае этилхлорформиата реакция приводит к продукту **6** с выходом 64 %. Этоксикарбонильная группа, однако, не обладает преимуществом Вос-функции в

качестве защитной группы для атома азота, позволяющее проводить селективное удаление без затрагивания сложноэфирной группировки.

Попытка введения Вос-группы в аналогичных и в более жестких условиях (80°C, 4-диметиламинопиридин, толуол, 24 часа) не оказалась успешной. Реакция приводит лишь к разложению исходных соединений, без образования заметных количеств целевого продукта **5**. Полученные результаты показывают принципиальную невозможность получения производного дигидропирролдикарбоксилата (**5**) этим методом, поэтому было решено ввести двойную связь в метиловый эфир Вос-пролина. Для этого в α -положении насыщенного цикла необходимо иметь легко уходящую группу. Широко известные из литературных примеров фенилсульфинильные и фенилселенильные группы представляются не совсем удобными как с точки зрения доступности исходных реагентов, так и условий проведения синтеза. В качестве уходящей группы был решено применить бром или хлор, которые должны вводиться в молекулу посредством окислительного галогенирования литиевого производного пролина **8**, полученного путём α -металлирования метилового эфира Вос-пролина (**7**) ненуклеофильным основанием - LiHMDS.

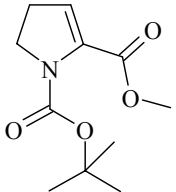
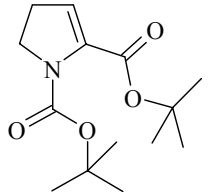
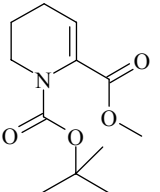
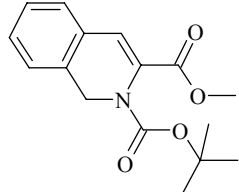


Первые эксперименты с использованием мягких окислителей, таких как NBS или *tert*-бутилгипохлорит не привели к желаемому продукту **9**. Даже при такой высокой температуре (-30°C) для этого типа реакций, в реакционной смеси остается исходный интермедиат **7**. С другой стороны, использование более

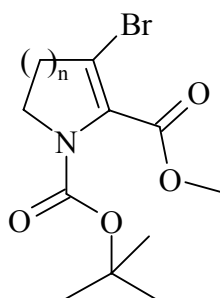
жесткого окислителя (бром в гексане при -90°C) сразу привело к целевому продукту **5** с выходом 93 %. Соединение **5** образуется за счёт элиминирования бромистого водорода из интермедиата **10**, при взаимодействии последнего с высвободившимся на стадии металлирования свободным основанием – гексаметилдисилазаном, при повышении температуры реакционной смеси до комнатной.

Подход, использованный для синтеза дигидропирролдикарбоксилата (**5**) был распространен для получения серии сложных эфиров ненасыщенных циклических α -аминокислот (таблица 1).

Таблица 1

Соединение				
	5	11	12	13
Выход	93 %	85 %	81 %	88 %

Таким образом, предложенный подход показал отличные результаты в синтезе пяти- и шестичленных циклов, причем выходы соединений **11-13** воспроизводились при масштабировании реакции до килограммовых количеств (таблица 1). Выделение продуктов реакции, после обработки реакционной смеси, проводилось кристаллизацией из смеси гексан-эфир. В некоторых случаях образовывались следовые количества побочных продуктов последующего бромирования, **14** и **15**.



$n = 1$, **14**
 $n = 2$, **15**

Соединения **14**, **15** были выделены из маточных растворов с помощью колоночной хроматографии и охарактеризованы методами ^1H и ^{13}C ЯМР, LC/MS и элементным анализом. В дальнейшем соединения **14** и **15** были синтезированы в индивидуальном виде из непредельных производных **5** и **12** и использовались затем для получения *цис*-3-замещенных α -аминокислот.

2. Исследование реакционной способности купратных реагентов на основе иодида, бромида, цианида и хлорида меди в реакции 1,4-сопряженного присоединения к α,β -непредельным циклическим аминокислотам

Выбранное направление исследования ограничивается малореакционноспособными непредельными субстратами, содержащими в своей структуре как содействующую сопряженному 1,4-присоединению сложноэфирную группу (электроноакцепторная группа), так и дезактивирующий β -положение двойной связи фрагмент -N- Вос (электронодонорная группа)

(Рис. 1).

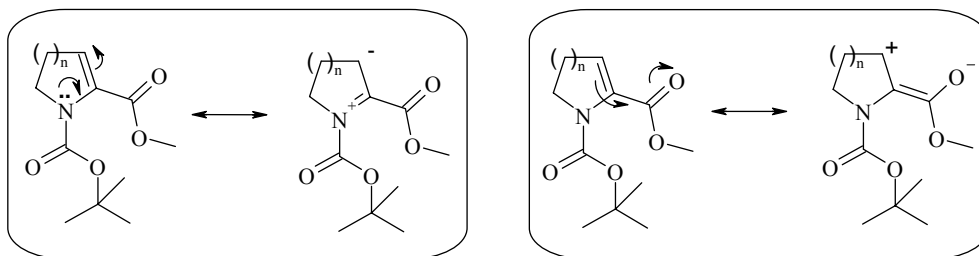


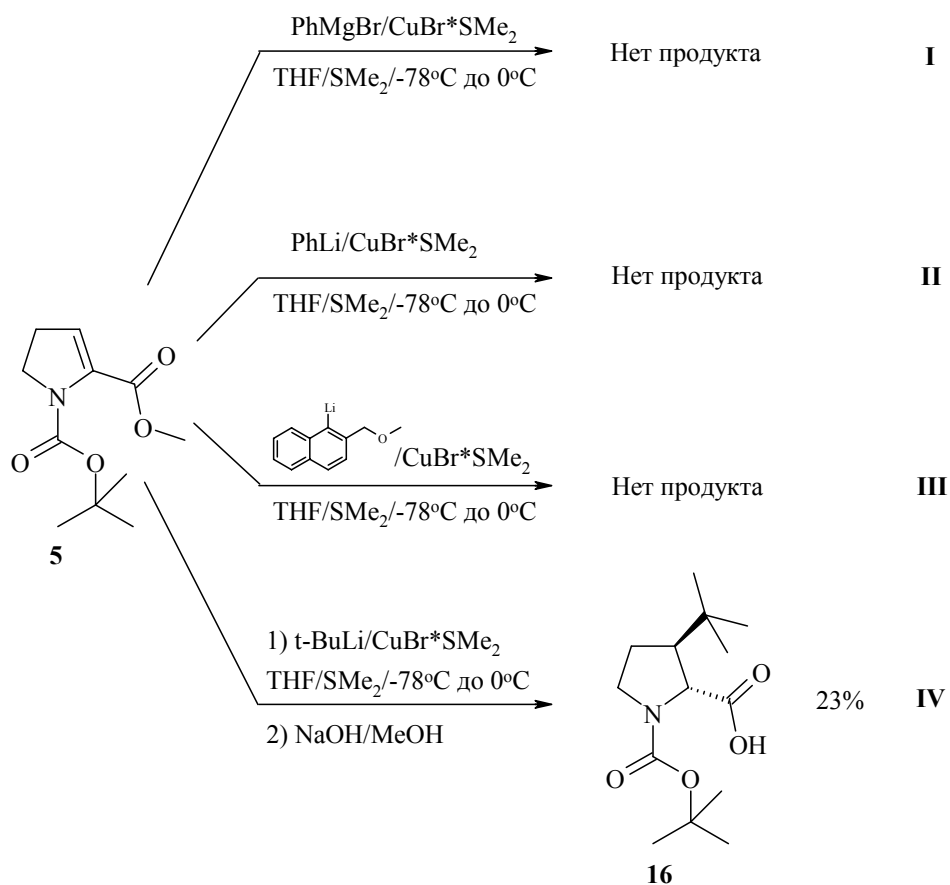
Рис. 1. Схемы граничного смещения электронной плотности, иллюстрирующие различное электронное влияние MeO_2C - и Вос-N-групп на реакционную способность исходного соединения

Во многих, ранее опубликованных работах, связанных с реакцией купратных реагентов с веществами, содержащими α,β -ненасыщенные аминокислотные фрагменты, для достижения приемлемых выходов требуется применение пятикратного избытка медьорганического соединения. К настоящему времени исследований, связанных с изучением условий проведения реакции и выяснения

причин и закономерностей той или иной активности медьорганических реагентов проведено не было.

В настоящей работе для проведения реакции с высокими выходами и меньшим мольным соотношением исходных соединений было решено увеличить активность купратных реагентов. В качестве исходного непредельного субстрата был выбран наиболее активный дигидропирролдикарбоксилат (**5**), поскольку из всей серии соединений **5**, **11**, **12**, **13** двойная связь в производном пролина стерически наиболее доступна для нуклеофильной атаки купратных реагентов и должна, следовательно, быть более реакционноспособной.

Первоначальные эксперименты были проведены при использовании купратных реагентов, полученных из комплекса бромида меди с диметилсульфидом. Получение органокупрата проводилось в системе тетрагидрофуран- Me_2S (5 : 1), в которой растворима исходная соль меди, при мольном соотношении реагента Гриньяра либо алкил- или ариллитиевого реагента к $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ как 2:1. Прибавление исходного металлорганического соединения проводилось при -78°C , в то время как реакция получения купрата велась при -40°C в течении 30-40 минут. После этого реакционная смесь вновь охлаждалась до -78°C и к ней прибавлялся исходный непредельный субстрат (**5**) в количестве 0.7 эквивалента, т. е. избыток купратного реагента к нему составлял 1.5 экв. Контроль за ходом реакции проводился при помощи тонкослойной хроматографии (силикагель). Исходное соединение дает на хроматоргамме характерное гашение флуоресценции и отчетливо проявляется нингидрином. Продукт реакции должен был быть невидимым в области $\lambda = 254$ нм, но давать яркое окрашивание при обработке нингидрином, однако ни при низких температурах (-20°C), ни при 0°C , образования нужного продукта не наблюдалось.

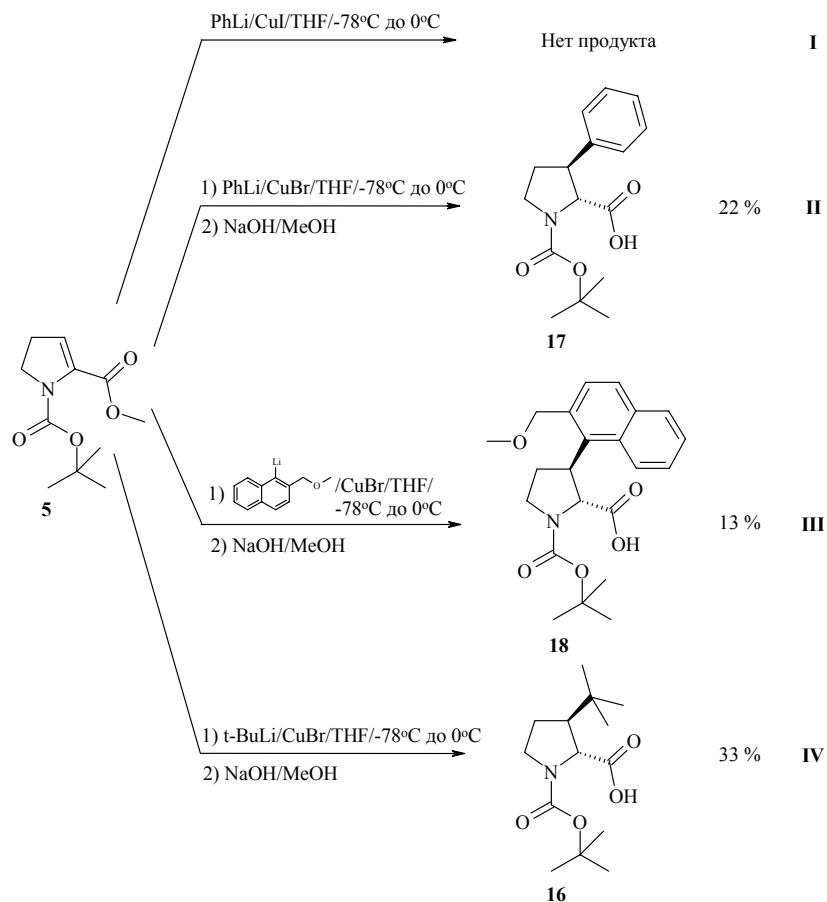


Выдерживание в течение ночи реакционной среды при нулевой температуре приводило только к образованию медного зеркала, вследствие разложения органокупратного реагента. Стандартная обработка реакции, выделение и последующий анализ методами ЯМР и LC/MS также подтвердили отсутствие продуктов присоединения в случаях I, II и III.

Проведение реакции в тех же условиях, но при использовании *tert*-бутиллития, в качестве металлорганического соединения, привело, после обработки реакционной смеси, выделения основного продукта и гидролиза сложноэфирной группы к соединению **16** с суммарным выходом 23%. Объяснением этому факту, возможно, является то, что, во-первых, купратный реагент на основе алкильной группы является более активным, нежели содержащий арильный радикал и, во-вторых, стабильность реагента выше, что позволяет вести реакцию при той же температуре более продолжительно, без заметного разложения активного соединения.

После получения этих результатов было предпринято исследование поведения купратных реагентов на основе иодида и бромиды меди (I) и

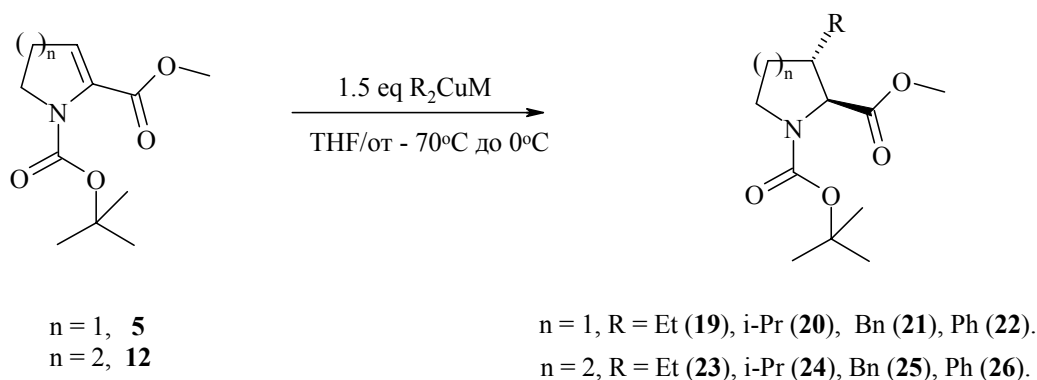
фениллития в тех же условиях. Использование CuI в качестве источника меди (I) не привело к появлению продукта реакции, даже при активации купратного реагента триметилхлорсиланом или эфиром трехфтористого бора, которые по литературным данным существенно увеличивают активность органокупратных реагентов в реакциях сопряженного 1,4-присоединения.



С другой стороны, синтез фенилмедного реагента из CuBr и использование его в реакции с соединением **5**, привело, после обработки реакционной смеси и гидролиза эфира, к продукту **17** с 22% выходом. С более стерически нагруженным реагентом, полученным из 2-метоксиметил-1-лито-нафталина, по аналогичной схеме с выходом 13 % было выделено соединение **18**. При синтезе соединения **16** из *tert*-бутиллития и бромида меди (I) наблюдалось закономерное увеличение выхода реакции до 33 %.

Таким образом, получив положительные результаты использования бромида меди (I) в реакции сопряженного присоединения, было решено проверить всю серию купратных реагентов из хлорида, бромида, иодида и цианида меди на соединении **5**. В данной последовательности экспериментов были выбраны этил-

и *изо*-пропилмагний бромиды в качестве доноров органических радикалов. Стандартные методы синтеза органокупратных реагентов, проведение реакции в заданном интервале температур, обработка реакционной смеси, с последующим хроматографическим разделением полученных продуктов, привели к результатам, суммированным в таблице 2. Как видно данных в таблице, купраты, полученные из хлорида меди, показали наивысшую реакционную способность и наилучшую диастереоселективность в этой реакции. Близкие результаты были получены с цианидом меди в реакции получения метилового эфира 3-этил-N-*трет*-бутоксикарбонилпролина (**19**), но уже с изопропильным радикалом: конечный продукт был получен с выходом почти в два раза ниже, чем с хлоридом меди, хотя диастереоселективность оказалась близкой к 100 %. В случае использования CuBr и CuI наблюдалось существенное увеличение количества *цис*-изомера, при получении соединения **19** и уменьшение выходов конечных продуктов. При синтезе продукта **20** наблюдалось только падение количества конечного соединения.



Продемонстрировав положительный результат использования хлорида меди (I) в реакции сопряженного присоединения к соединению **5**, далее была проведена серия экспериментов по введению других радикалов, а именно Ph- и Bn-, в пятичленный неопределенный субстрат. Высокие выходы продуктов реакции и высокая диастереоселективность наблюдались во всех случаях использования CuCl (таблица 2).

Таблица 2. Выходы и соотношения *транс/цис* изомеров в реакции купратных реагентов с соединением **5** (n = 1).

Радикал (R-)	<i>транс/цис</i>	Выход <i>транс/цис</i> (%)	Общий выход (%)
Et ^a	9/1	75/8	84
Et ^б	1/1	24/23	47
Et ^в	3/1	40/13	53
Et ^г	8/1	61/7	69
<i>i</i> -Pr ^a	~100/0	91	91
<i>i</i> -Pr ^б	~100/0	46	46
<i>i</i> -Pr ^в	~100/0	49	49
<i>i</i> -Pr ^г	~100/0	54	54
Bn ^a	15/1	83/5	89
Ph ^a	~100/0	92	92
Ph ^в	3/1	18/6	24
Ph ^г	9/1	55/6	62

^a CuCl, ^б CuI, ^в CuBr, ^г CuCN.

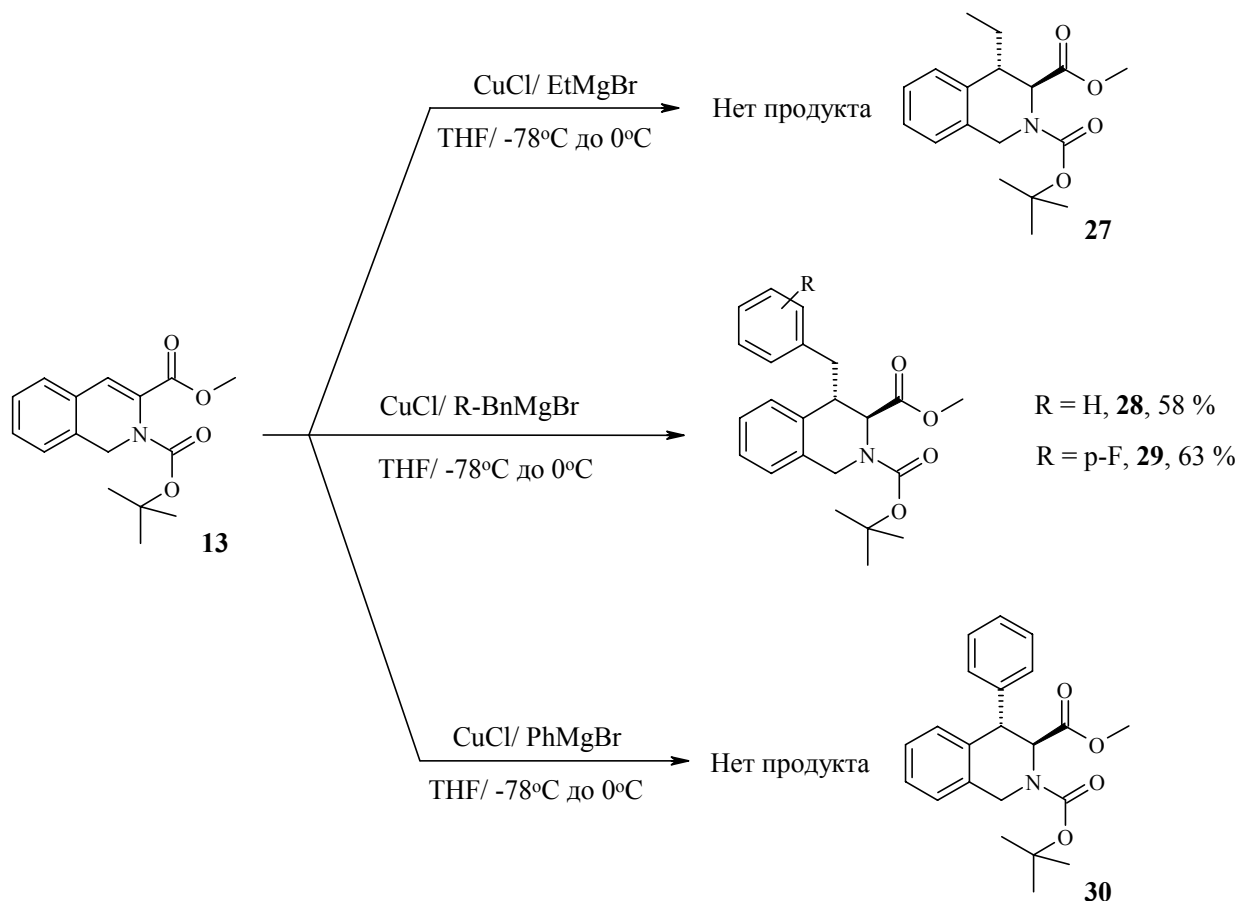
Проверка активности купратных реагентов, полученных из хлорида меди (I), в реакции с шестичленным ненасыщенным соединением **12**, также как и в случае с дегидропролином, показала высокие выходы при использовании *i*-PrMgCl (таблица 3).

Таблица 3. Выходы и соотношения *транс/цис* изомеров в реакции купратных реагентов на основе галогенидов меди (I) с соединением **12** (n = 2)

Радикал (R-)	<i>транс/цис</i>	Выход <i>транс/цис</i> (%)	Общий выход (%)
Et ^a	5/4	50/41	91
<i>i</i> -Pr ^a	5.6/1	79/14	93
<i>i</i> -Pr ^б	1/1	25/20	45
<i>i</i> -Pr ^в	2/1	39/16	54
<i>i</i> -Pr ^г	3.7/1	66/18	83
Bn ^a	2/1	56/28	84
Ph ^a	3/1	70/23	93

^a CuCl, ^б CuI, ^в CuBr, ^г CuCN.

Начатое исследование купратных реагентов на основе хлорида меди (I) затем было распространено на соединение **13**. Как и ожидалось, оно оказалось наименее активным из предложенной серии непредельных циклических α -аминокислот. В реакцию вступали только наиболее активные и наименее стерически нагруженные реагенты на основе бензильных металлоорганических соединений.

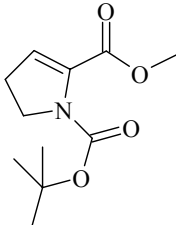
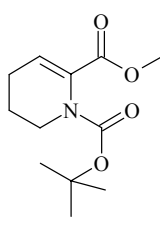
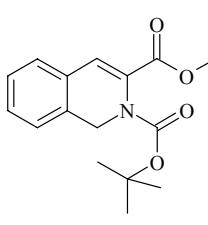


При этом диастереоселективность процесса была близка 100 % (для *транс*-изомера), а выходы не опускались ниже 58 %.

Полученные результаты по реакционной способности органокупратных реагентов на основе хлорида меди (I) суммированы в таблице 4. Как следует из приведенных данных, только купратные реагенты бензильного типа обладают свойствами присоединятся ко всем трем исследованным ненасыщенным циклическим аминокислотам. Это связано с их повышенной активностью в реакции сопряженного 1,4-присоединения и малой стерической нагруженностью. Алкильные и арильные органокупраты отлично ведут себя в реакциях с пяти и

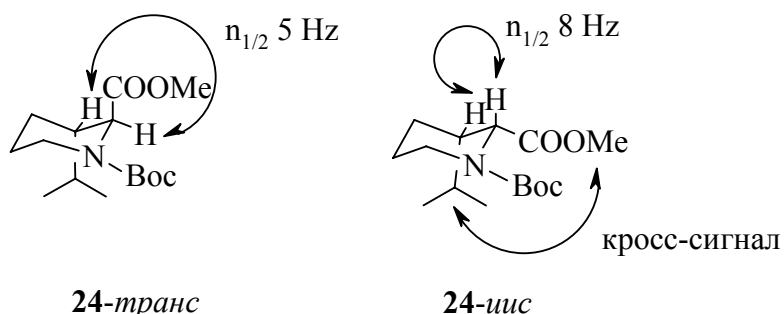
шестичленными акцепторами Михаэля; только дегидропролин вступает в реакцию присоединения с третбутильным купратным реагентом.

Таблица 4.

R_2CuM (M = Li*LiCl или MgCl)	Акцепторы Михаэля			
Бензилкупраты	78 - 89 %	84 %	47 - 62 %	
Алкилкупраты	74 - 91 %	77 - 93 %	-	
Арилкупраты	61 - 92 %	60 - 93 %	-	
Стерически нагруженные алкилкупраты	63 %	-	-	

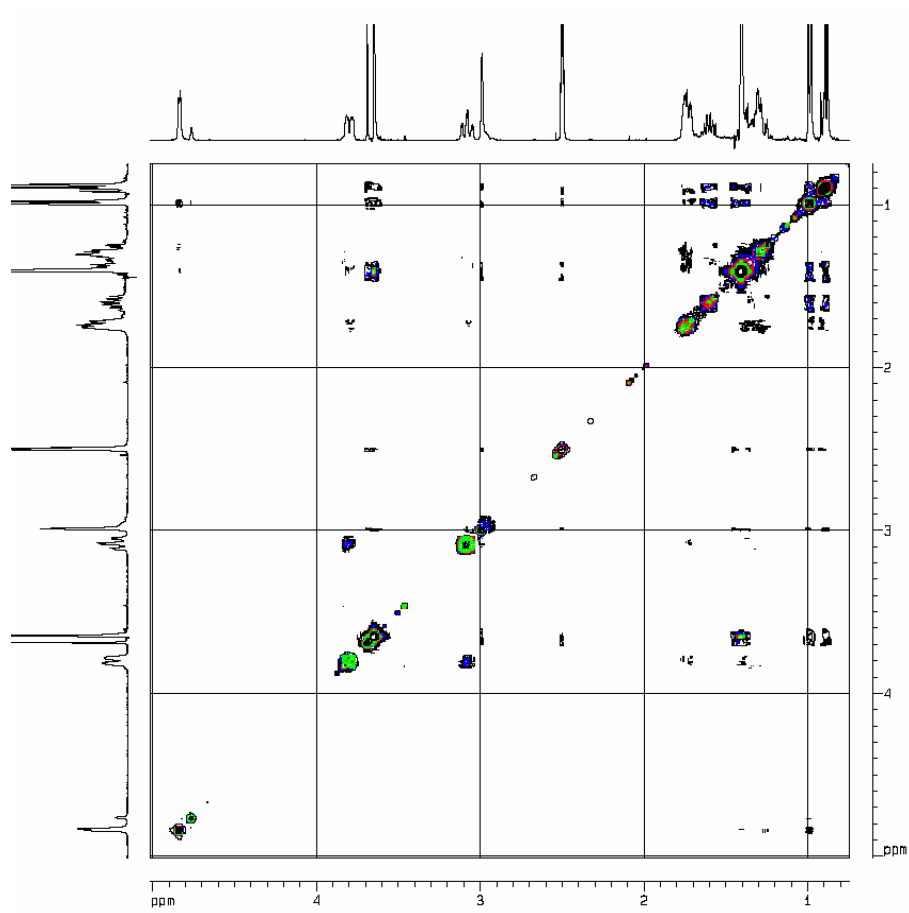
3. Стереохимия продуктов реакции

Стереохимию полученных соединений подтверждали при помощи ЯМР-спектроскопии. В качестве самого удачного, с точки зрения наглядности, результата этих исследований явилось сравнение двух изомеров производных 3-изопропилпиперидинкарбоновых кислот.

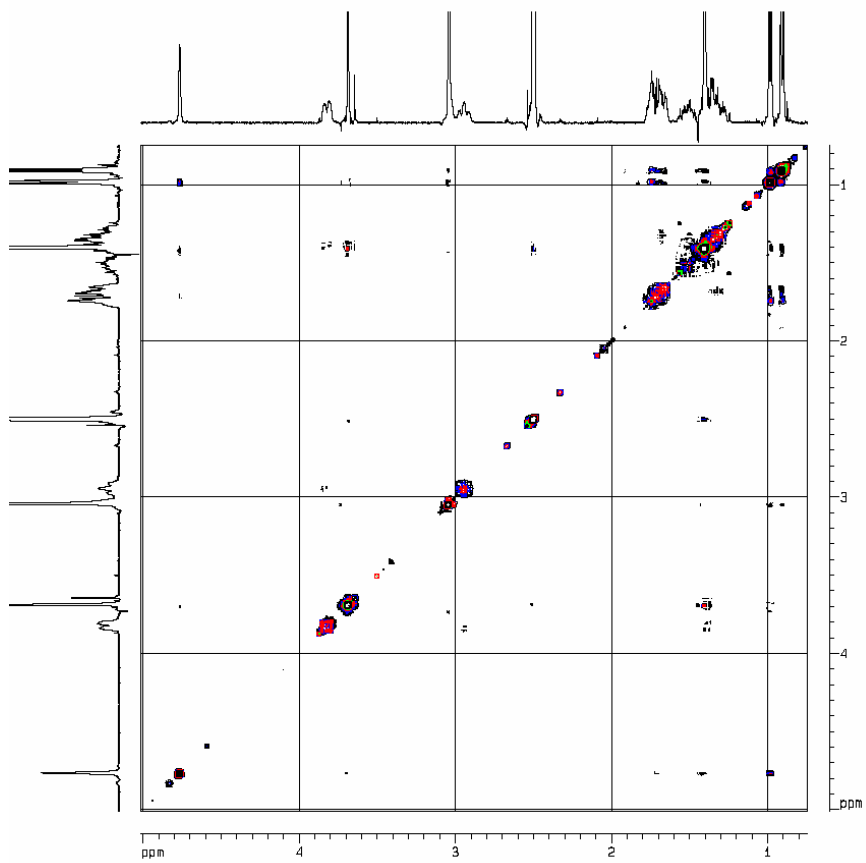


Взаимное расположение заместителей при атомах углерода C-2 и C-3 в пиперидиновом цикле соединений **24-транс** и **24-цис** было установлено на основании данных 1H ЯМР спектров при различных температурах, а также двумерных спектров COSY (гомоядерная корреляционная спектроскопия через спин-спиновое взаимодействие) и NOESY (двумерная спектроскопия неравновесного ядерного эффекта Оверхаузера).

NOESY (363K) для **24-цис:**



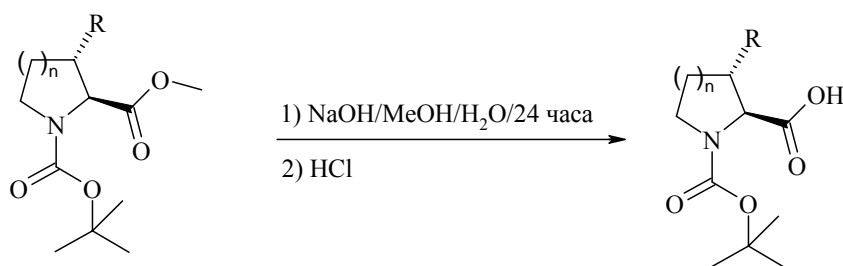
NOESY (363K) для **24-транс:**



В *транс*-изомере соединения **26** протон Н-2 занимает экваториальную позицию. Он взаимодействует с экваториальным протоном Н-3, давая неразрешенный сигнал с шириной на полувысоте $\nu_{1/2}$ 5 Гц. Дублетный сигнал этого же протона *цис*-изомера, спин-спиново связанный с аксиальным протоном Н-3 КССВ $J=4.0$ Гц, шире - он имеет $\nu_{1/2}$ 8 Гц. Подтверждением такого расположения протонов в исследованных пиперидинах являются их 2D-NOESY-спектры. В NOESY-спектре *цис*-изомера наблюдается мощный кросс-пик между метильными протонами метоксикарбонильной и изопропильной групп, указывающий на наличие NOE между ними. В *транс*-изомере **26** эти же фрагменты находятся в *транс*-диаксиальном положении и поэтому в 2D-NOESY-спектре между их протонами практически отсутствует кросс-пик, что свидетельствует об их пространственной удаленности.

4. Получение *N*-Вос-аминокислот из соответствующих сложных эфиров

Полученные по реакции 1,4-сопряженного присоединения защищенные α -аминокислоты подвергли гидролизу по сложноэфирной группе. Реакцию проводили в водно-метанольной смеси с 50 % избытком натриевой щелочи, при этом *цис*- изомеры претерпевали частичную изомеризацию в соответствующие *транс*- аминокислоты.



$n = 1$, R = Et (**19**), i-Pr (**20**), Bn (**21**), Ph (**22**).

$n = 2$, R = Et (**23**), i-Pr (**24**), Bn (**25**), Ph (**26**).

$n = 1$, R = Et (**31**), i-Pr (**32**), Bn (**33**), Ph (**34**).

$n = 2$, R = Et (**35**), i-Pr (**36**), Bn (**37**), Ph (**38**).

Выходы гидролиза *транс*-защищенных аминоэфиров приведены в таблице 5 (в скобках указан суммарный выход на две стадии: присоединения органocupрата и гидролиза сложноэфирной группы).

Таблица 5. Выходы продуктов после гидролиза сложноэфирных групп аминокислот и суммарный выход на стадии присоединения органocupрата и гидролиза сложноэфирной группы

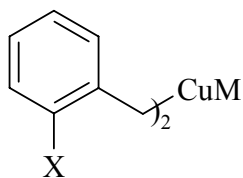
Соединение (n = 1)	Выход % (общий)	Соединение (n = 2)	Выход % (общий)
31	96 (72)	35	89 ^a (45)
32	95 ^a (86)	36	94 ^a (74)
33	89 ^a (74)	37	91 ^a (51)
34	98 (91)	38	98 (69)

^a После кристаллизации из смеси гексан:эфир (4:1).

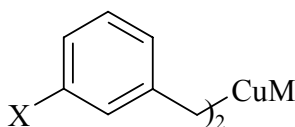
Отработанная методика проведения реакции 1,4-присоединения различных купратных реагентов к непредельным аминокислотам, помимо уже упомянутых соединений, была успешно использована для получения серии 3-замещенных аналогов пролина, пиперидина и тетрагидрохиолина.

5. Реакции купратных реагентов бензильного типа.

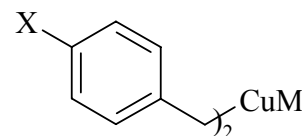
При синтезе серии Вос-3-бензилзамещенных пролинов и пипеколин-карбоновых кислот были выявлены интересные закономерности в значениях выходов продуктов реакции. Было исследовано четыре серии купратных реагентов с различными заместителями в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях фенильного кольца.



A



B



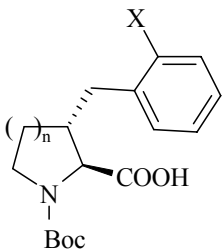
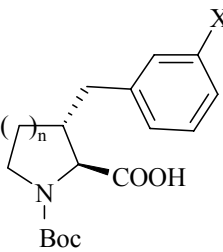
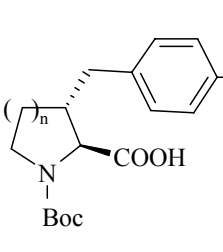
V

X = F, Cl, Me, MeO

Во всех случаях (кроме X = Cl – продуктов выделено не было) *орто*-заместитель негативно влиял на реакцию 1,4-сопряженного присоединения, что

проявлялось в уменьшении выходов реакции, по сравнению с изомерными соединениями, или отсутствии таковой на шестичленных субстратах. При взаимодействии пятичленных акцепторов Михаэля с купратами из бензильных реактивов Гриньяра с *мета*-заместителем получались продукты со средними выходами. В случае дегидропипеколиновой кислоты конечные вещества получили с *мета*-метил- и *мета*-метоксибензильными радикалам; только лишь при *пара*-расположении заместителя купратные реагенты дали хорошие результаты (таблица 6).

Таблица 6

X						
	n = 1 ВЫХОД	n = 2 ВЫХОД	n = 1 ВЫХОД	n = 2 ВЫХОД	n = 1 ВЫХОД	n = 2 ВЫХОД
F	18 % (40)	11 % (43)	35 % (44)	-	89 % (49)	20 % (52)
Cl	-	-	-	-	-	-
Me	32 % (41)	-	58 % (45)	13 % (47)	72 % (50)	31 % (53)
OMe	24 % (42)	-	61 % (46)	16 % (48)	78 % (51)	22 % (54)

Исследование купратных реагентов бензильного типа продолжили на пиридиновых аналогах. Исходное литийорганическое производное пиколинов получали металлизацией бутиллитием соответствующего 2-метил- или 4-метилпиридина и тетраметилпиперидидом лития в случае 3-пиколина. После реакции с купратным реагентом эфир аминокислоты выделялся хроматографически и затем подвергался гидролизу гидроксидом натрия в метаноле. Выходы продуктов присоединения 2- и 4-пиколинов в случае пролина и пиперидина оказались высокими, а в реакции 3-метилпиридина с дегидропролином в качестве основного соединения был выделен изомерный непредельный продукт (таблица 7)

Таблица 7

n = 1 ВЫХОД	n = 2 ВЫХОД	n = 1 ВЫХОД	n = 2 ВЫХОД	n = 1 ВЫХОД	n = 2 ВЫХОД
74 % (55)	58 % (56)	 81 % (57)	Не проводился	81 % (58)	73 % (59)

Образование соединения (57), возможно, произошло из-за наличия в реакционной смеси непрореагировавшего тетраметилпиперидида лития, вследствие неполного металлирования соответствующего пиколина, который сместил реакцию в сторону побочного продукта.

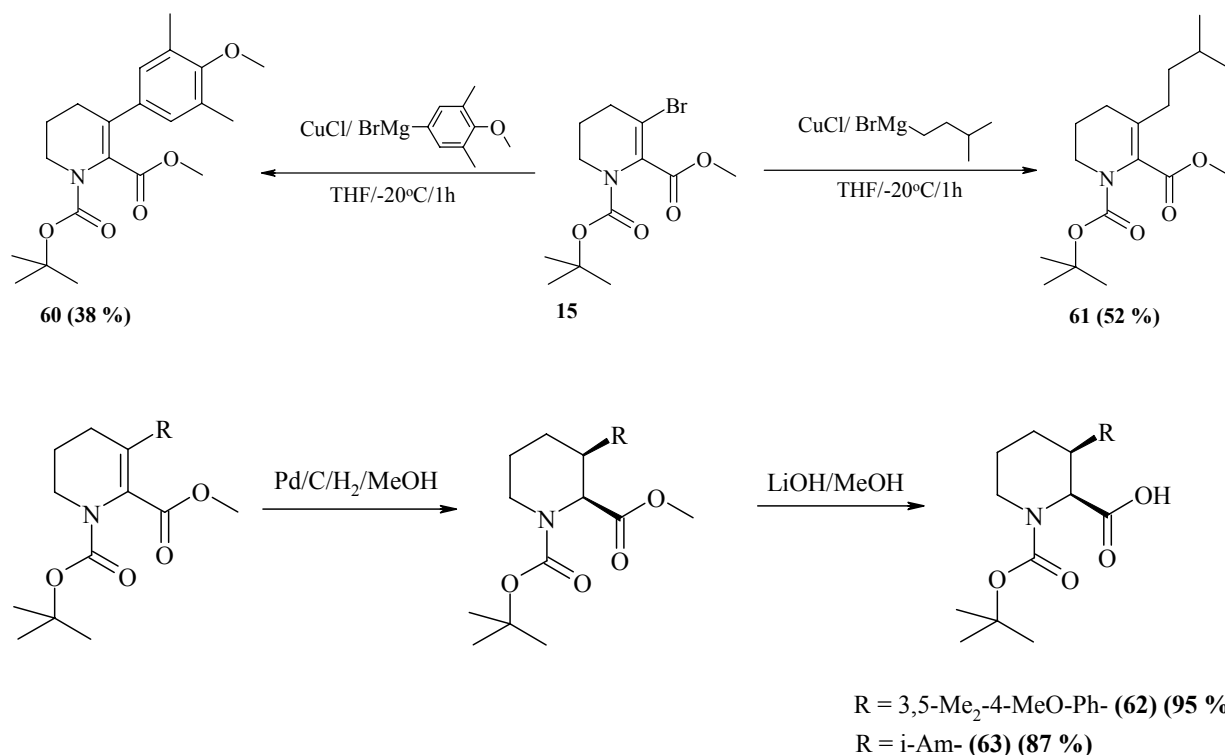
5. Реакции купратных реагентов с 1-(*трет*-бутил) 6-метил 5-бromo-1,2,3,4-тетрагидро-1,6-пиридиндикарбоксилатом (15).

Получение *цис*-3-замещенных циклических α -аминокислот в чистом виде также является актуальной синтетической задачей. Известны отдельные примеры получения пипеколиновых кислот, модифицированных по положению 3, с помощью реакции восстановления соответствующих производных пиридина. На этом, к сожалению, набор синтетических, методов приводящих к вышеупомянутым структурам исчерпывается.

На заключительном этапе работы было изучена возможность применения разработанной методологии для синтеза *цис*-3-замещенных циклических аминокислот на примере сочетания купратных реагентов из хлорида меди (I) с 1-(*трет*-бутил)-6-метил-5-бromo-1,2,3,4-тетрагидро-1,6-пиридин-дикарбоксилатом (15) с дальнейшим каталитическим гидрогенолизом неопределенных продуктов. В реакции соединения 15 и купратного реагента из *изо*-пентилмагнийбромида

выход составил 52 %, а с арильным реагентом Гриньяра – 38 %, что согласуется с данными, полученными ранее по реакционной способности органокупратов из CuCl (I).

В дальнейшем было проведено восстановление данных соединений при помощи каталитических методов, выделены соответствующие *цис*-защищенные аминокислоты, которые были гидролизованы в щелочной среде до карбоновых кислот с суммарными выходами 87 % и 95 %.



ВЫВОДЫ

1. Впервые предложен и разработан метод синтеза непредельных циклических α -аминокислот, основанный на реакции окислительного бромирования защищенных производных пирролидин-, пиперидин- и тетрагидроизохинолинкарбоновых кислот, с последующим дегидробромированием полученных интермедиатов в условиях реакции.
2. Исследована активность купратных реагентов на основе хлорида, бромида, иодида и цианида меди (I) в реакции сопряженного 1,4-присоединения к дезактивированным акцепторам Михаэля. Показано, что наивысшей реакционной способностью и диастереоселективностью в

этом процессе обладают диорганокупраты, полученные на основе хлорида меди (I).

3. Осуществлен синтез ряда *транс*-3-замещенных циклических α -аминокислот с различными купратными реагентами на основе хлорида меди (I).
4. Исследована и показана возможность применения органокупратов в реакциях кросс-сочетания с производными 4-гидроксипролина и 1-(*трет*-бутил)-6-метил-5-бromo-1,2,3,4-тетра-гидро-1,6-пиридиндикарбоксилатом с дальнейшим получением *цис*-3-замещенных пиперидинкарбоновых кислот.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ

1. Кублицкий В.С., Степанов А.Е., Трухан В.М. Новый способ получения 2,3-дегидропирролидин- и пиперидинкарбоновых кислот. // ЖОрх. – 2008. № 6. С. 939-940.
2. Кублицкий В.С., Трухан В.М., Степанов А.Е. Использование купратных реагентов на основе хлорида меди (I) для синтеза *транс*-3-замещенных циклических α -аминокислот. // Вестник МИТХТ.-2006. Т.1. № 5. С. 82-85.
3. Кублицкий В.С., Трухан В.М., Степанов А.Е. // Патент РФ на изобретение № 2316545 «Способ получения защищенных циклических 2,3-дегидро- α -аминокислот». Опубликовано: 10.02.2008, Бюл. № 4.
4. Кублицкий В.С., Трухан В. М., Степанов А.Е. Новый метод получения α,β -непредельных циклических α -аминокислот. // «Юбилейные научные чтения, посвященные 110-летию со дня рождения профессора Н.А. Преображенского». Москва. МИТХТ, 26-27 октября 2006. – Тезисы докладов. – С. 44.
5. Кублицкий В.С., Степанов А.Е. Синтез модифицированных природных аминокислот на основе органокупратных реагентов. // IX международная конференция “Наукоемкие химические технологии - 2006”. Самара. 16-20 октября, 2006. - Тезисы докладов. – С. 150-153.
6. Кублицкий В.С., Степанов А.Е. Синтез 3-замещенных циклических α -аминокислот с использованием органокупратных реагентов на основе хлорида меди (I). // Международный симпозиум «Advanced science in organic Chemistry» (ASOC). - Судак, Крым, - 2006. – Abstracts. - P. C-082.