

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи



Груздев Дмитрий Андреевич

**Производные аминокислот для кинетического разделения
рацематов, дизайна лекарств и новых материалов**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Екатеринбург – 2020

Работа выполнена в лаборатории асимметрического синтеза ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера Уральского отделения Российской академии наук

Научный консультант: доктор химических наук, профессор
Краснов Виктор Павлович

Официальные оппоненты: **Кучин Александр Васильевич**,
доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Сыктывкар, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений;

Фисюк Александр Семенович,
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского», заведующий кафедрой органической химии;

Сосновских Вячеслав Яковлевич,
доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», заведующий кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики

Защита состоится «25» января 2021 г. в 14:00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 02.02.20 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?id=12&rid=1686>

Автореферат разослан «__» _____ 202... года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

Аминокислоты являются основой белков и незаменимы в метаболизме живых организмов. Широкие возможности применения аминокислот, их производных и аналогов в современном органическом синтезе, медицинской химии и науке о материалах обусловлены структурным разнообразием, высокой энантиомерной чистотой и широкими возможностями химической функционализации соединений данной группы.

Наличие разнообразных функциональных групп в молекуле и доступность в энантиомерно чистой форме, делают аминокислоты незаменимым сырьем для получения хиральных соединений сложной структуры, реагентов для разделения и дериватизации стереоизомеров, а также стереоселективных катализаторов. Несмотря на значительный прогресс в области получения энантиомерно чистых веществ, методы их синтеза, основанные на разделении рацемических смесей, требуют дальнейшего изучения. Дизайн и получение недорогих и легкодоступных энантиомерно чистых реагентов, пригодных для эффективного разделения рацематов, представляет актуальную задачу, которая может быть решена с использованием природных аминокислот и родственных соединений.

В число актуальных проблем создания эффективных лекарственных препаратов входят необходимость снижения токсичности ксенобиотиков и увеличения избирательности их доставки к биологическим мишеням. Биологически активные соединения, в структуре которых имеются остатки природных аминокислот, в особенности соединения со свободными карбоксильной и аминогруппами в альфа-положении, часто отличаются высокой биодоступностью, избирательностью действия и низкой токсичностью. Создание новых синтетических подходов к биологически активным агентам на основе аминокислот является одним из активно развивающихся приоритетных направлений современной медицинской химии.

Цель работы. Целью диссертационного исследования является разработка оригинальных подходов к созданию на основе аминокислот и родственных соединений новых хиральных реагентов, пригодных для получения энантиомерно чистых веществ – потенциальных лекарственных средств и функциональных материалов.

Достижение поставленной цели предусматривало решение ряда **задач**:

1) Сравнительное изучение кинетического разделения хиральных гетероциклических аминов под действием хлорангидридов *N*-защищенных аминокислот и родственных соединений и разработка эффективных методов получения энантиомерно чистых аминов из рацематов.

2) Разработка подходов к функционализации природных гетероциклических соединений с использованием аминокислот и хиральных аминов, в том числе энантиомерно чистых, на примере синтеза конъюгатов пурина и 2-аминопурина. Поиск среди впервые синтезированных соединений потенциальных противотуберкулезных и противовирусных агентов; выявление взаимосвязей между структурой и биологической активностью.

3) Разработка методов получения новых борсодержащих производных и аналогов аминокислот, основы потенциальных агентов для бор-нейтронозахватной терапии рака и перспективных материалов с полезными свойствами. Тестирование пьезоэлектрических свойств карборансодержащих производных аминокислот; выявление структурных факторов, лежащих в их основе.

Научная новизна и теоретическая значимость работы. Работа посвящена решению важной научно-прикладной проблемы: использованию природных аминокислот и их аналогов в качестве платформы для создания стереоселективных реагентов, пригодных для получения энантиомерно чистых соединений, дизайна биологически активных соединений и получения материалов с ценными физическими свойствами.

Впервые систематически изучены хлорангидриды ряда *N*-защищенных аминокислот и некоторых родственных соединений в качестве хиральных ацилирующих агентов для кинетического разделения рацемических гетероциклических аминов. Использование широкого круга новых разделяющих агентов для кинетического разделения аминов позволило определить зависимость стереохимических результатов процесса от структуры реагентов и условий реакции.

Впервые осуществлено параллельное кинетическое разделение рацемического амина с использованием пары разделяющих агентов, полученных на основе одного хирального предшественника, природной аминокислоты (*S*)-фенилаланина.

С использованием квантово-химических расчетов впервые удалось объяснить высокую стереоселективность ацилирования хиральных аминов хлорангидридами; получены свидетельства протекания реакции по синхронному S_N2 -подобному механизму.

Разработаны методы синтеза новых конъюгатов пурина и 2-аминопурина с природными аминокислотами, дипептидами, а также хиральными гетероциклическими аминами. Разработаны способы получения энантиомерно чистых конъюгатов пурина и методы определения их энантиомерного состава. Полученные конъюгаты 2-аминопурина с аминокислотами и хиральными гетероциклическими аминами впервые использованы в качестве субстратов для хемо-энзиматического рибозилирования, дезоксирибозилирования и арабинозилирования.

Синтезирован ряд новых производных природных аминокислот, содержащих фрагмент 1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана (карборана), в том числе планарно-хиральные аминокислоты и дипептиды. Некоторые планарно-хиральные производные *клозо*-карборана синтезированы нами в энантиомерно чистом виде впервые. В работе изучены кристаллографические и пьезоэлектрические свойства хиральных карборансодержащих аминокислот. Впервые показано, что кристаллы некоторых полученных соединений обладают пьезоэлектрической активностью, превышающей таковую большинства органических соединений. Установлены структурные особенности кристаллической упаковки карборанил-производных аминокислот, обуславливающие пьезоэлектрическую активность.

Практическая значимость работы. В результате систематического изучения кинетического разделения с помощью производных аминокислот и соединений близкой структуры разработаны новые эффективные методы получения энантиомерно чистых гетероциклических аминов (*R*)- и (*S*)-рядов, в том числе полупродуктов в синтезе препаратов, используемых в клинической практике, и соединений с потенциальной биологической активностью. Кинетическое разделение в ходе ацилирования положено в основу метода получения ключевого полупродукта в синтезе препарата Левофлоксацин и использовано для создания оригинальной отечественной технологии получения субстанции этого антибиотика.

Разработаны методы получения энантиомерно чистых конъюгатов пурина с хиральными аминокислотами и аминами. Использование эффективных и удобных с практической точки зрения подходов к получению производных и аналогов

естественных метаболитов имеет большое значение для синтеза библиотек биологически активных соединений, востребованных современной медицинской химией. На примере полученных в работе пуринил-производных аминокислот и аминов показаны перспективы получения эффективных агентов для лечения социально значимых заболеваний, в том числе туберкулеза. Обнаружено, что некоторые из пуриносодержащих производных аминокислот обладают высокой ингибирующей активностью в отношении как лабораторного штамма *Mycobacterium tuberculosis*, так и клинического штамма с множественной лекарственной устойчивостью.

Среди новых конъюгатов пурина, содержащих фрагменты хиральных гетероциклических аминов, обнаружены соединения, проявляющие высокую активность в отношении вируса герпеса простого типа 1 (HSV-1), в том числе ацикловир-резистентного штамма. Сделаны выводы о взаимосвязи строения конъюгатов пурина с хиральными аминами и их активности в отношении HSV-1. Установлено, что противовирусная активность полученных соединений существенно зависит от пространственной конфигурации. Указанные результаты могут быть использованы для создания новых эффективных средств лечения вирусных заболеваний.

Синтез новых производных природных аминокислот, содержащих фрагмент *клозо*-карборана, в том числе энантиочистых планарно-хиральных соединений является важным шагом на пути создания оригинального отечественного препарата для бор-нейтронозахватной терапии, современного комбинированного подхода к лечению онкологических заболеваний. Обнаруженная высокая пьезоэлектрическая активность хиральных *клозо*-карборанил-производных аминокислот указывает на высокий потенциал их использования в качестве основы для биосовместимых и безвредных для окружающей среды сенсоров, актюаторов и других микроэлектромеханических систем.

Методы и методология исследования. Синтез соединений осуществлен в лаборатории асимметрического синтеза Института органического синтеза И.Я. Постовского УрО РАН (ИОС УрО РАН) (г. Екатеринбург) с использованием стандартного лабораторного оборудования и коммерчески доступных реагентов. Изучение биологической активности соединений проведено в Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии (г. Екатеринбург) и научно-исследовательском институте вирусологии им. Д.И. Ивановского (Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ) (г. Москва) в соответствии с общепринятыми методами.

Степень достоверности результатов исследования. Физико-химический анализ соединений, синтезированных в работе, проведен с использованием оборудования центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» на базе ИОС УрО РАН. Исследование пьезоэлектрических свойств проведено в центре коллективного пользования «Современные нанотехнологии» Уральского федерального университета (г. Екатеринбург).

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в планировании и организации исследования, проведении экспериментов, обработке, обсуждении и обобщении результатов работы. Выводы работы базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Автор участвовал в научном руководстве при подготовке диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук (С.А. Вакаров, 2016 г.), пяти дипломных работ по теме настоящего исследования.

Основные положения и результаты, выносимые на защиту:

- Метод синтеза энантиомерно чистых ацилирующих агентов – хлорангидридов *N*-защищенных аминокислот и близких по структуре хиральных кислот.
- Метод получения энантиомерно чистых гетероциклических аминов, основанный на диастереоселективном ацилировании рацематов хлорангидридами *N*-защищенных аминокислот, 2-арилокси- и 2-арилпропионовых кислот.
- Методы получения производных пурина и 2-аминопурина, содержащих в положении 6 остатки аминокислот, дипептидов и хиральных гетероциклических аминов, в том числе энантиомерно чистых.
- Антимикобактериальная и антигерпетическая активность производных пурина, содержащих остатки аминокислот и хиральных гетероциклических аминов.
- Методы получения производных и аналогов природных аминокислот, содержащих фрагменты 1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана (карборана). Методы синтеза энантиомерно чистых планарно-хиральных производных *клозо*-карборана и методы анализа их изомерного состава.
- Пьезоэлектрическая активность карборансодержащих производных аминокислот.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликованы одна монография, 42 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых базами данных Scopus и Web Of Science, включая три обзора. Получено три патента РФ на изобретения. Результаты работы представлены в виде устных и приглашенных докладов на 15 международных и 15 российских конференциях.

Диссертация выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (темы гос. рег. АААА-А19-119011790134-1, АААА-А19-119012490007-8, АААА-А19-119011790130-3); в рамках проектов РФФИ (19-13-00231, 14-13-01077, 14-13-01077 (*продолжение*)), РФФИ (17-13-00137_д, 16-33-60122_мол_а_дк, 13-03-00674_а, 13-03-12188_офи, 12-03-33029_мол_а_вед), Уральского отделения РАН (проект 12-П-4-1030); при поддержке Минобрнауки России (проект «Медицинская химия в создании лекарств нового поколения для лечения социально-значимых заболеваний»; соглашение 075-15-2020-777), а также в рамках выполнения государственных контрактов «Доклинические исследования противотуберкулезного лекарственного средства на основе синтетического производного глутаминовой кислоты» (14.N08.11.0141) и «Разработка технологий синтеза соединений фторхинолонового ряда и выпуск на их основе опытных партий антибактериального препарата левофлоксацина для лечения широкого круга инфекций» (02.522.12.2011); и Программы поддержки ведущих научных школ (грант НШ-3656.2014.3).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 393 страницах и включает 87 схем, 31 таблицу и 43 рисунков. Работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (главы 2-4), экспериментальной части (глава 5), выводов и списка литературы (430 наименований).

Автор выражает глубокую признательность проф. д.х.н. Краснову В.П. за научное руководство, директору ИОС УрО РАН академику Чарушину В.Н. и научному руководителю ИОС УрО РАН академику Чупахину О.Н. за поддержку и постоянный интерес к работе, ценные советы и рекомендации, д.х.н. Левит Г.Л. за постоянную помощь, внимание и поддержку, сотрудникам лаборатории

асимметрического синтеза ИОС УрО РАН за помощь в проведении исследований. Автор благодарен сотрудникам ЦКП «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ИОС УрО РАН, г. Екатеринбург) за постоянную помощь в работе, ЦКП «Современные нанотехнологии» (Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург) за изучение физических свойств; к.х.н. Ольшевской В.А. (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва) за помощь в получении производных карборана; к.х.н. Константиновой И.Д., м.н.с. Елецкой Б.З. (Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва) за проведение хемо-энзиматического гликозилирования; к.б.н. Кравченко М.А. и к.б.н. Вахрушевой Д.В. (Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург), к.б.н. Андроновой В.Л. и д.б.н. Галегову Г.А. (Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского (НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ), г. Москва) за проведение биологических испытаний; к.х.н. Борисевич С.С. (Уфимский институт химии УФИЦ РАН, г. Уфа) за проведение молекулярного докинга производных пурина.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1 представляет собой аналитический обзор литературы, в котором обобщена информация о кинетическом разделении (КР) рацемических аминов с использованием производных аминокислот в качестве хиральных разделяющих агентов как одним из важных путей использования аминокислот в органическом синтезе и медицинской химии. Высокий потенциал аминокислот в качестве основы для хиральных реагентов продемонстрирован на примере стереоселективного ацилирования рацемических аминов.

Краткие литературные сведения об использовании производных аминокислот в создании противомикробных, противовирусных и противораковых агентов выделены в отдельные разделы глав 3 и 4.

Глава 2 Производные аминокислот и их структурные аналоги – диастереоселективные ацилирующие агенты в кинетическом разделении рацемических аминов

Метод КР входит в число наиболее современных и перспективных подходов к получению оптически чистых аминов и их производных из рацематов. Он основан на разности скоростей превращения энантиомеров рацемата в реакциях с асимметрическим реагентом и/или катализатором. Особое место среди подходов к энантиомерно чистым аминам занимает КР в результате реакции ацилирования.

Энантиомерно чистые амины являются ключевыми полупродуктами в синтезе практически важных органических соединений: лекарственных веществ, хиральных катализаторов, реагентов для дериватизации оптических изомеров, их разделения и анализа. Поэтому разработка рациональных путей получения индивидуальных стереоизомеров аминов представляет значительный интерес.

2.1 Диастереоселективное ацилирование хлорангидридами *N*-защищенных (*S*)-аминокислот

Реакция рацемических аминов с хиральным ацилирующим агентом при определенных условиях (например, при мольном соотношении реагентов 2 : 1) может приводить к образованию амидов с преобладанием одного из диастереомеров, а непрореагировавший амин является энантиомерно обогащённым (схема 1).

Варьирование реагентов и условий КР позволяет установить факторы, лежащие

в основе стереоселективности, и разработать препаративные методы получения энантиоцистых соединений. Так, в результате очистки, а также дополнительных трансформаций диастереомерно обогащенных амидов, продуктов КР, могут быть получены энантиомерно чистые (*ee* 99% и более) амины и их производные.

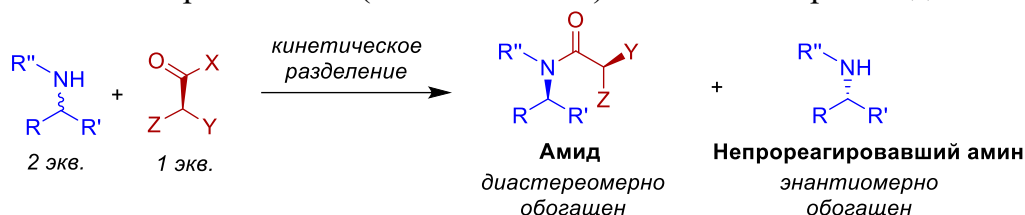


Схема 1

Нами синтезированы и изучены потенциальные агенты для КР аминов: хлорангидриды *N*-защищенных (*S*)-аминокислот и тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (соединения **1-5**) (рис. 1).

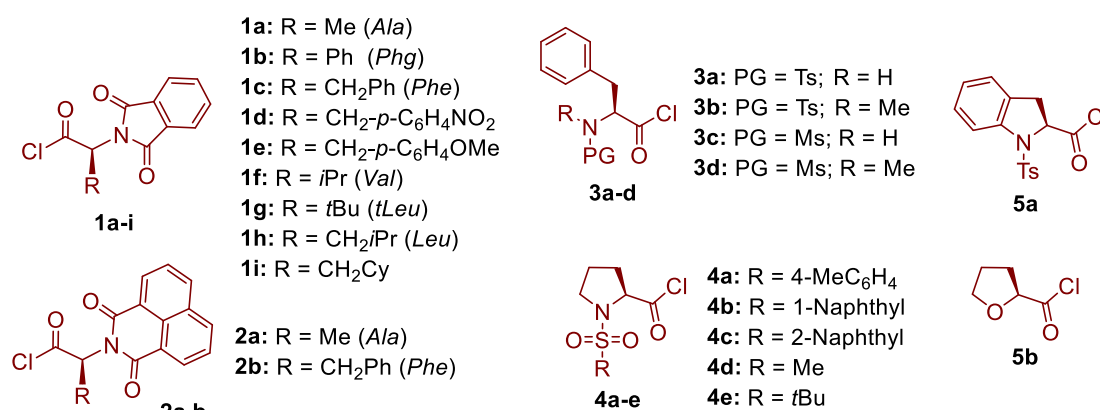


Рисунок 1 – Структуры хиральных ацилирующих агентов **1-5**

Хлорангидриды **1-5** были изучены в качестве диастереоселективных реагентов для КР рацемических гетероциклических аминов **6a-j** (рис. 2), из которых наибольшее внимание уделялось диастереоселективному ацилированию производных 3,4-дигидробензоксазина (**6a,c**) и 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**6b,d**).

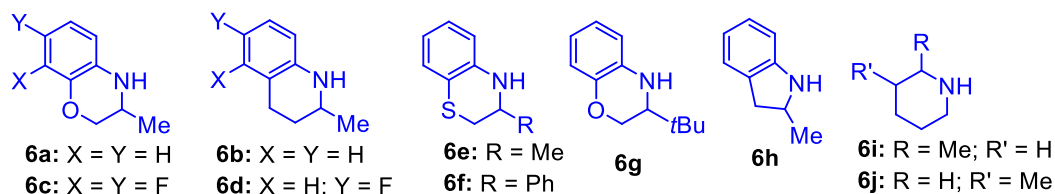


Рисунок 2 – Структуры рацемических аминов **6a-j**

Для идентификации и установления абсолютной конфигурации амидов **7-26** во всех случаях получены в индивидуальном виде один или оба из образующихся в результате реакции диастереомера амидов (рис. 3, 4).

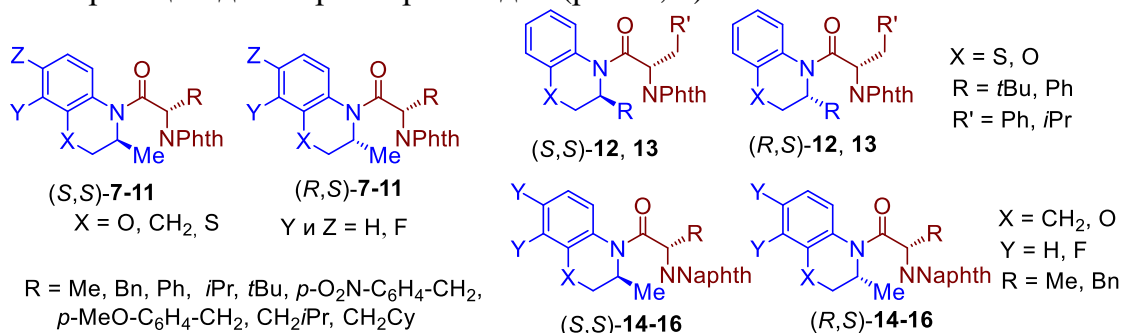


Рисунок 3 – Структуры продуктов ацилирования аминов **6a-g** хлорангидридами **1,2**

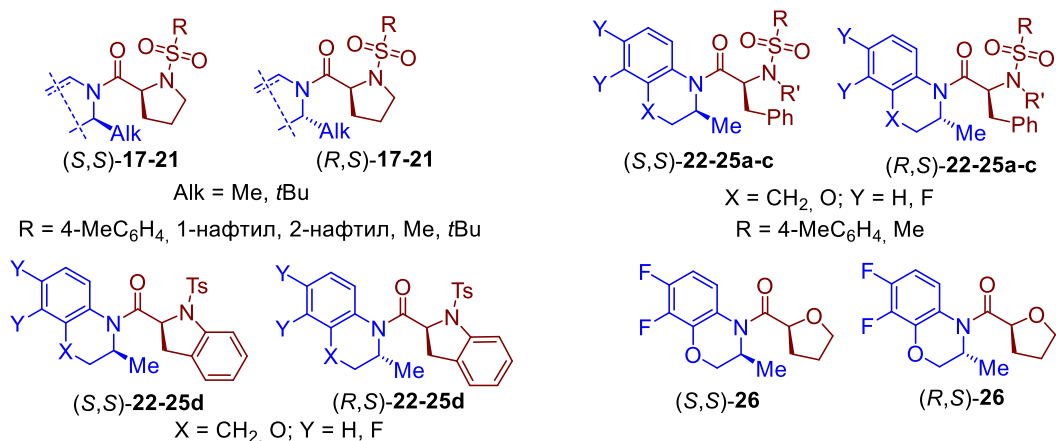


Рисунок 4 – Структуры продуктов ацилирования аминов **6a-e** хлорангидридами **3-5**

Ацилирование проводили при мольном соотношении амин–хлорангидрид 2 : 1 (начальная концентрация амина 0.1 моль/л) в различных растворителях при +20 и –20 °С. Исходя из величины *de* образующихся амидов (по данным ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР ¹H) и *ee* непрореагировавших аминов (по данным хиральной ВЭЖХ), рассчитывали конверсию исходного рацемата (*C*) и фактор селективности (*s*)*.

На примере КР рацемических аминов **6a** и **6b** продемонстрировано влияние ароматических взаимодействий и пространственных факторов на стереоселективность ацилирования хлорангидридами **1a-i** (схема 2).

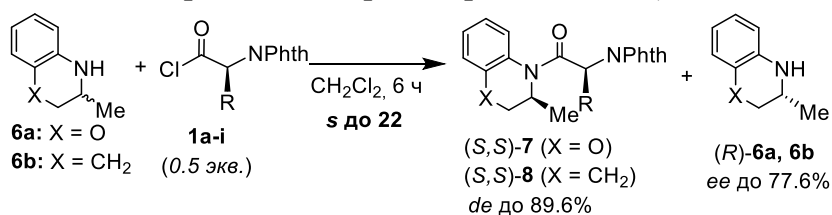


Схема 2

В продуктах ацилирования рацемических аминов **6a,b** хлорангидридами **1a-i** преобладали (*S,S*)-диастереомеры. Величина *s* достигала 22 в случае хлорангидрида **1b** (R = Ph). Наиболее эффективными реагентами были производные (*S*)-лейцина (**1f**) (*C* до 44%, *s* до 14) и (*S*)-фенилаланина (**1c**) (*C* до 45%, *s* до 12).

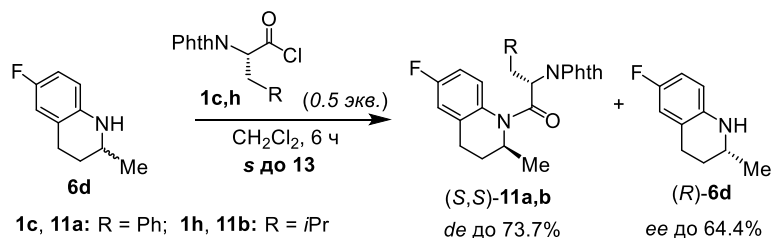


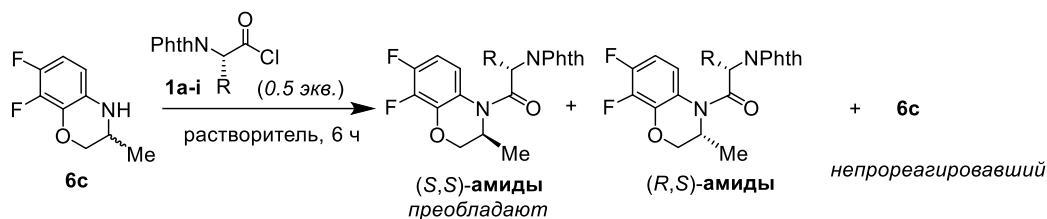
Схема 3

Ацилирование фтор-замещенного амина **6d** хлорангидридами **1c** и **1h** протекало с меньшей стереоселективностью, чем в случае нефторированного аналога **6b** (*s* до 7.2 и до 13 в случае **1c** и **1h** соответственно) (схема 3). Соединения (*S,S*)-**11a,b** (*de* > 99%) были выделены перекристаллизацией или флеш-хроматографией.

* Конверсия: $C = \frac{ee_s}{ee_s - ee_p}$; фактор селективности: $s = \frac{k_{fast}}{k_{slow}} = \frac{\ln[(1-C)(1-ee_s)]}{\ln[(1-C)(1+ee_s)]}$ [Kagan H.B.,

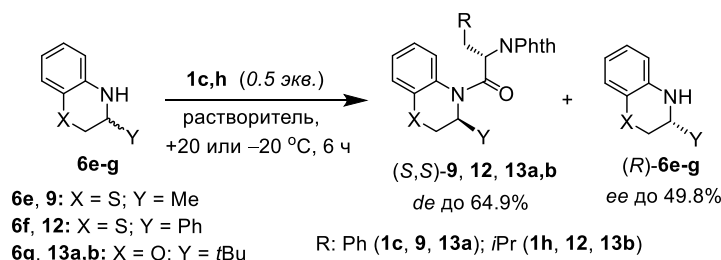
Fiaud J.C. Kinetic resolution // *Top. Stereochem.* – 1988. – V. 18. – P. 249-330].

КР дифтор-замещенного бензоксазина **6с** при ацилировании хлорангидридами **1a-i** (0.5 экв.) в CH_2Cl_2 , MeCN или толуоле при различной температуре было малоэффективным (s не более 5.0) (схема 4).



Во всех случаях за исключением хлорангида **1g** происходило преимущественное ацилирование (*S*)-энантиомера амина **6с**. Вероятно, различия в стереоселективности ацилирования амина **6с** и его нефторированного аналога **6a** хлорангидридами **1a-i** являются следствием электронных, а не пространственных факторов. По-видимому, наличие атомов фтора в молекуле **6с** оказывает влияние на электронную плотность в ароматическом цикле и нуклеофильность аминогруппы.

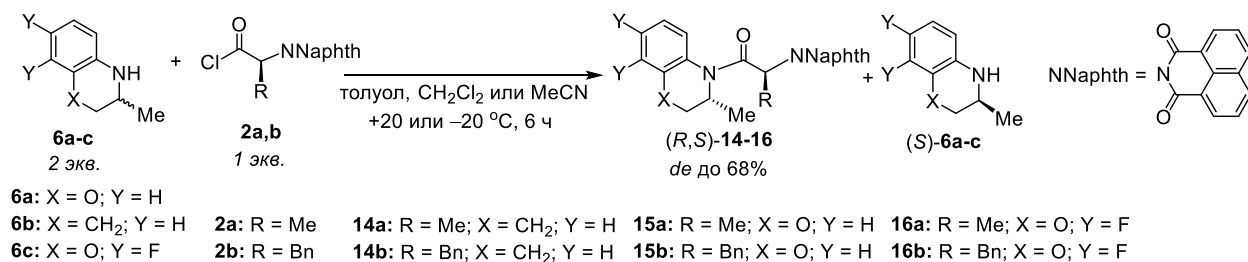
КР рацемических 3-замещенных 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазинов **6e,f** и 3-*трет*-бутил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина (**6g**) хлорангидридами *N*-фталоил-(*S*)-фенилаланина (**1c**) и *N*-фталоил-(*S*)-лейцина (**1h**) приводило к амидам **9**, **12**, **13a,b**, обогащенным (*S,S*)-диастереомерами, и непрореагировавшим (*R*)-аминам (схема 5). Величина s достигала 8.4; преобладающие (*S,S*)-амиды получены в диастереомерно чистом виде перекристаллизацией.



Изучено влияние строения *N*-защитной группы ацилирующего агента на стереохимический результат ацилирования гетероциклических аминов **6a-c**.

Близким аналогом фталоильной группы является нафталоильная защита. Хлорангидриды *N*-нафталоил-(*S*)-аланина (**2a**) и *N*-нафталоил-(*S*)-фенилаланина (**2b**) исследовали в сравнении с хлорангидридами *N*-фталоил-(*S*)-аминокислот **1a** и **1c**.

Взаимодействие хлорангидридов *N*-нафталоил-(*S*)-аминокислот **2a** и **2b** с аминами **6a-c** в любом растворителе приводило к преимущественному образованию (*R,S*)-диастереомеров амидов **14-16**, а непрореагировавшие амины были обогащены (*S*)-энантиомерами (схема 6).



Примечательно, что в случае ацилирования хлорангидридами *N*-фталоил-(*S*)-

аминокислот **1a,c** в реакцию преимущественно вступали (*S*)-энантиомеры аминов **6a,b**, а в не вступивших в реакцию аминах преобладали (*R*)-энантиомеры. Обращение стереоселективности обусловлено только изменением строения *N*-защитной группы при неизменной конфигурации хирального центра хлорангидрида.

Параллельное КР (ПКР) – это процесс, при котором одновременно протекают две реакции КР, в ходе чего два энантиомера субстрата с близкими скоростями трансформируются в продукты реакции, различающиеся по пространственной конфигурации и химическому строению. Это существенно облегчает разделение стереоизомеров. Как правило, для проведения ПКР используют смеси катализаторов или реагентов, имеющих близкую структуру, но противоположную конфигурацию.

На примере ацилирования 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина (**6a**) смесью реагентов **1c** и **2b** мы впервые продемонстрировали возможность ПКР с использованием пары реагентов, имеющих одинаковую (*S*)-конфигурацию (схема 7).

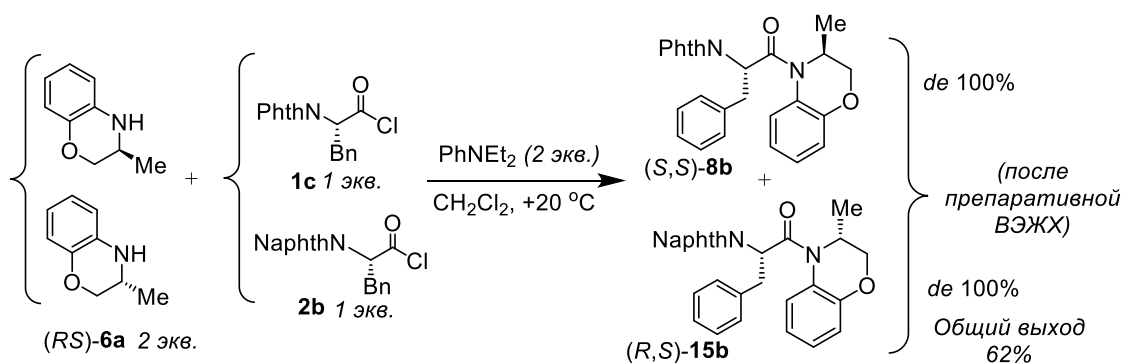


Схема 7

Реакция амина **6a** с эквивалентным количеством эквимольной смеси хлорангидридов **1c** и **2b** в присутствии *N,N*-диэтиланилина в CH_2Cl_2 при $+20^\circ\text{C}$ приводила к образованию смеси 2 пар диастереомеров **8b** [(*S,S*)-(*R,S*) 85,5 : 14,5] и **15b** [(*R,S*)-(*S,S*) 87,0 : 13,0]. Смесь диастереомерно чистых амидов (*S,S*)-**8b** / (*R,S*)-**15b** выделена с помощью препаративной ВЭЖХ с выходом 62%, считая на амин **6a**.

Таким образом, нами впервые показана принципиальная возможность использования для ПКР разделяющих агентов, полученных на основе единого хирального предшественника, природной аминокислоты (*S*)-фенилаланина.

Ацилирование рацемических аминов **6a-c** хлорангидридами *N*-тозил- и *N*-метил-производных (*S*)-фенилаланина и *N*-метил-(*S*)-фенилаланина (**3a-d**) протекало с умеренной стереоселективностью (схема 8).

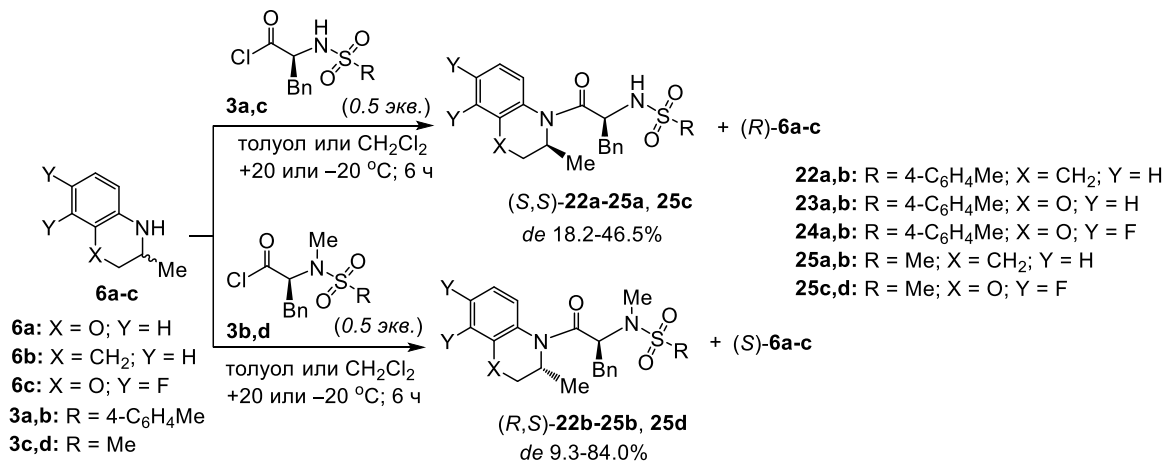


Схема 8

Сtereохимический результат КР зависел как от строения защитной группы, так

и от наличия метильной группы при атоме азота. Наиболее эффективным разделяющим агентом был хлорангидрид **3b** (*s* 9.0 и 15 для реакции с амином **6c** в толуоле при +20 и –20 °С).

Изучено КР рацемических аминов **6a-e,g-i** в ходе диастереоселективного ацилирования хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина (**4a**) (схема 9). Ацилирование в толуоле, бензоле или CH₂Cl₂ приводили к преимущественному образованию (*R,S*)-амидов, непрореагировавшие амины были обогащены (*S*)-энантиомерами. Наиболее эффективным было КР производных бензоксазина **6a,c** и бензотиазина **6e** (*s* до 28 и 44 при +20 °С и –20 °С соответственно).

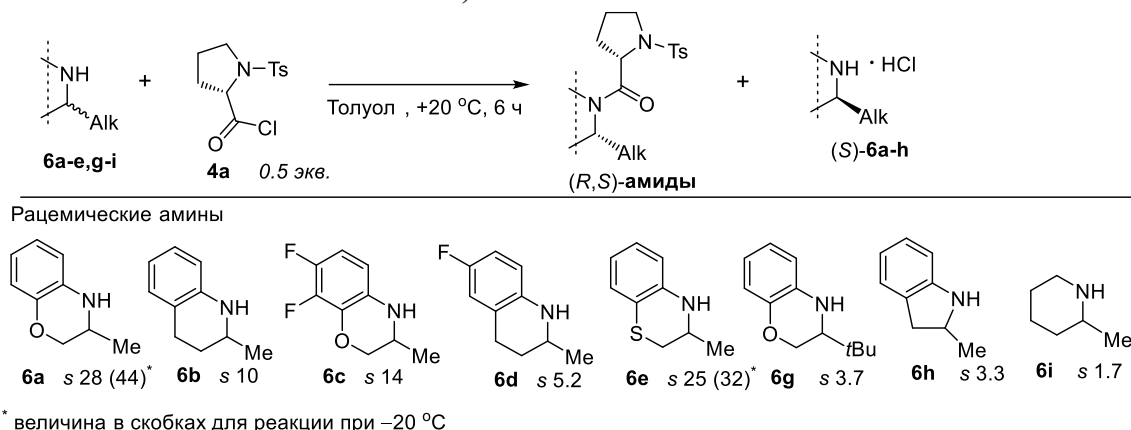


Схема 9

Сравнительное изучение КР аминов **6a-c** с помощью производных пролина **4a-e** и родственных соединений **3b**, **5a,b** показало, что высокая селективность наблюдается в случае ацилирования реагентами, в структуре которых имеется конформационно ограниченный пирролидиновый цикл и ароматический заместитель в защитной группе при атоме азота (схема 10). Наиболее эффективным реагентом в изученном ряду является хлорангидрид **4a**.

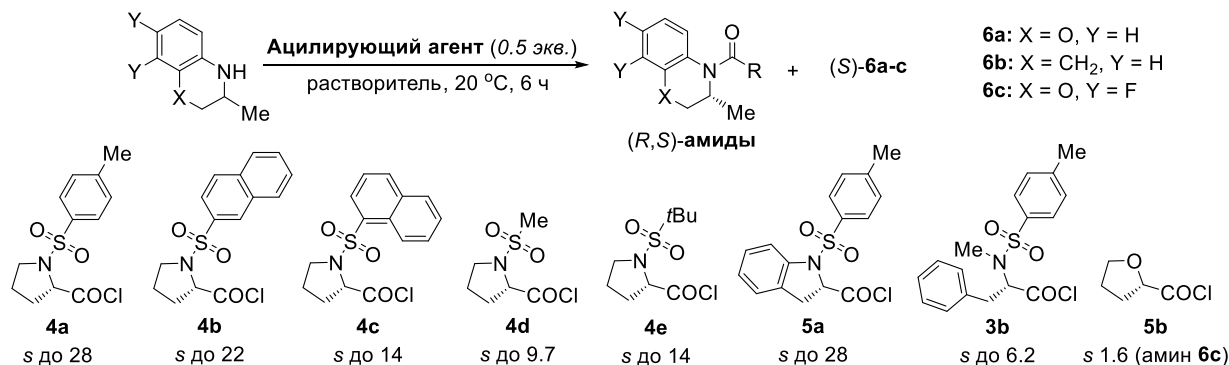


Схема 10

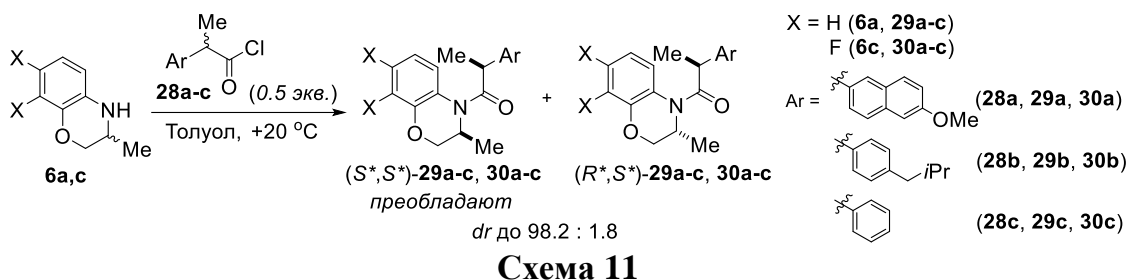
По-видимому, в стереоселективность ацилирования гетероциклических ароматических аминов **6a-c,e,g** хлорангидридом **4a** и родственными соединениями **4b** и **5a** вносят важный вклад пространственные препятствия, создаваемые заместителем при хиральном центре амина, и π–π взаимодействия между ароматическими циклами в структуре реагентов.

2.2 Диастереоселективное ацилирование хлорангидридами 2-арилпропионовых и 2-арилоксипропионовых кислот

Близкими структурными аналогами хлорангидридов *N*-защищенных природных аминокислот являются хлорангидриды на основе 2-арилпропионовых кислот и 2-арилоксипропионовых кислот. Изучение их взаимодействия с хиральными

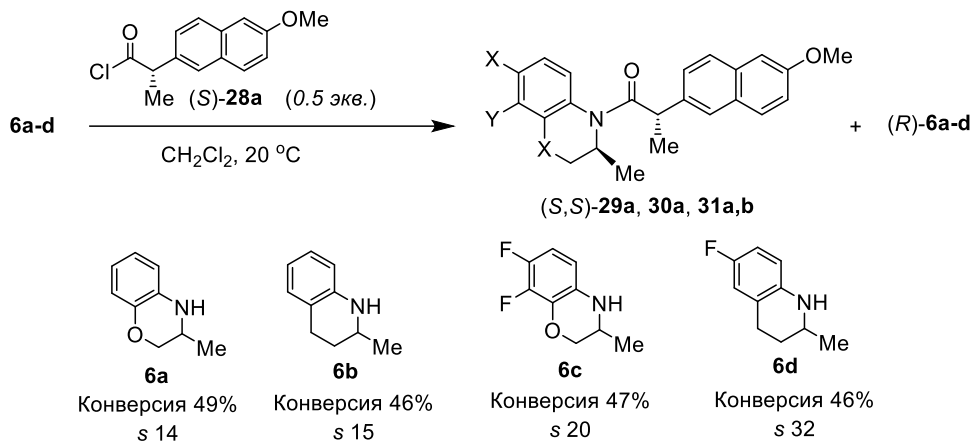
аминами позволило найти эффективные реагенты для получения ценных с практической точки зрения веществ и уточнить механизм диастереоселективной реакции ацилирования.

Первоначально было проведено диастереоселективное ацилирование рацемических гетероциклических аминов **6a,c** рацемическими хлорангидридами 2-арилпропионовых кислот **28a-c** (взаимное КР) (схема 11). Данный подход позволяет определить величину фактора селективности s по соотношению диастереомерных (S^*,S^*) и (R^*,S^*) амидов (dr) в реакционной смеси.[†]



Установлено, что в продуктах ацилирования аминов **6a,c** хлорангидридами **28a-c** преобладают (S^*,S^*)-диастереомеры (схема 11). Наибольшая селективность наблюдалась в толуоле (при +20 °C dr амида **29b** до 98.2 : 1.8, s 55).

На примере КР рацемических аминов **6a,b** и их фтор-замещенных аналогов **6c,d** под действием хлорангидрида (S)-**28a** показало, что присутствие атомов фтора в ароматическом фрагменте амина приводит к увеличению стереоселективности (схема 12). Атомы фтора в молекулах **6c,d** удалены от реакционного центра и не создают пространственных препятствий для ацилирования. По-видимому, различия в стереоселективности ацилирования фтор-замещенных (**6c,d**) и нефторированных бензоксазинов (**6a,b**) хлорангидридом (S)-**28a** обусловлены различиями в электронной плотности в ароматических циклах аминов **6c,d** и **6a,b**, что сказывается на π - π и CN - π взаимодействиях между молекулами реагентов в переходном состоянии.



КР рацемических аминов **6e-g** в результате ацилирования хлорангидридом (S)-напроксена [(S)-**28a**] приводило к амидам (S,S)-**31a-c** с de 81-90% (схема 13). Диастереомерно чистые соединения (S,S)-**31a,b** выделены хроматографически; амид (S,S)-**31c** (de >99%) получен встречным синтезом, исходя из амина (S)-**6g**.

[†] Каждый из амидов (S^*,S^*)-**29,30** и (R^*,S^*)-**29,30** представляет собой смесь энантиомеров (S,S)+(R,R) и (R,S)+(S,R) соответственно.

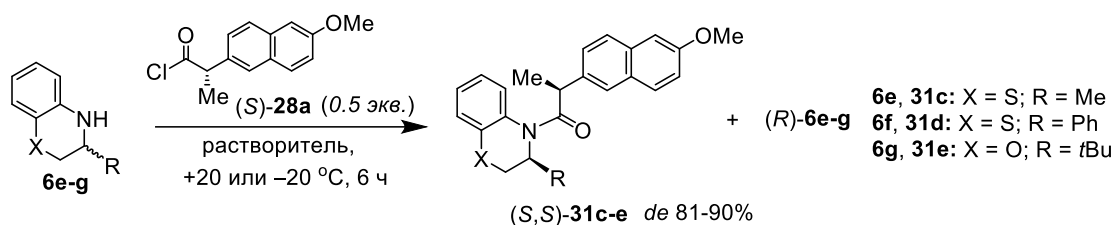


Схема 13

Нами впервые использованы хлорангидриды 2-феноксипропионовых кислот **32a-c** в качестве хиральных реагентов для КР рацемических аминов (схема 14).

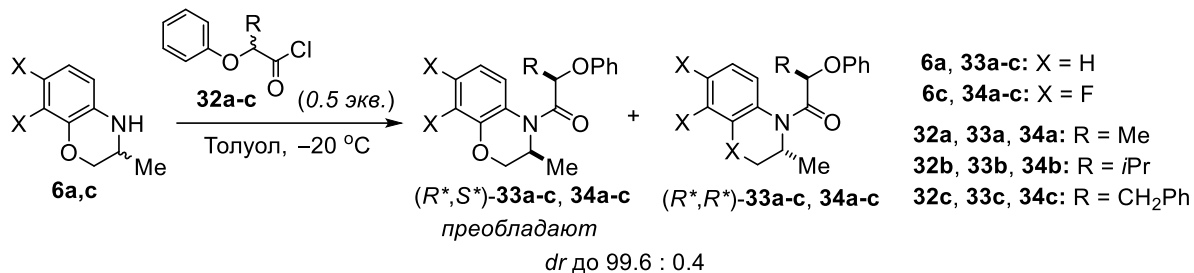


Схема 14

Ацилирование рацемических 3-метилбензоксазинов **6a** и **6c** рацемическими хлорангидридами **32a-c** протекало с большей стереоселективностью (*s* до 500) по сравнению с хлорангидридами 2-арилпропионовых кислот **28a-c**. В продуктах КР преобладали (*R*,S**)-диастереомеры амидов **33a-c**, **34a-c**. Полученный результат превосходит стереоселективность большинства известных синтетических реагентов и катализаторов для КР рацемических аминов.

Проведено КР ряда рацемических гетероциклических аминов под действием энантиомерно чистого разделяющего агента (*R*)-**32a** (схема 15). Ацилирование в толуоле при +20 °С приводило к (*S,R*)-амидам **33a**, **34a**, **35a-d** с *de* 60.4-94.2% (*ee* не вступивших в реакцию аминов **6a-c,e,g** 53.0-94.8%). Наиболее стереоселективно протекало ацилирование аминов **6e** и **6g** (*s* 111 и >200 соответственно).

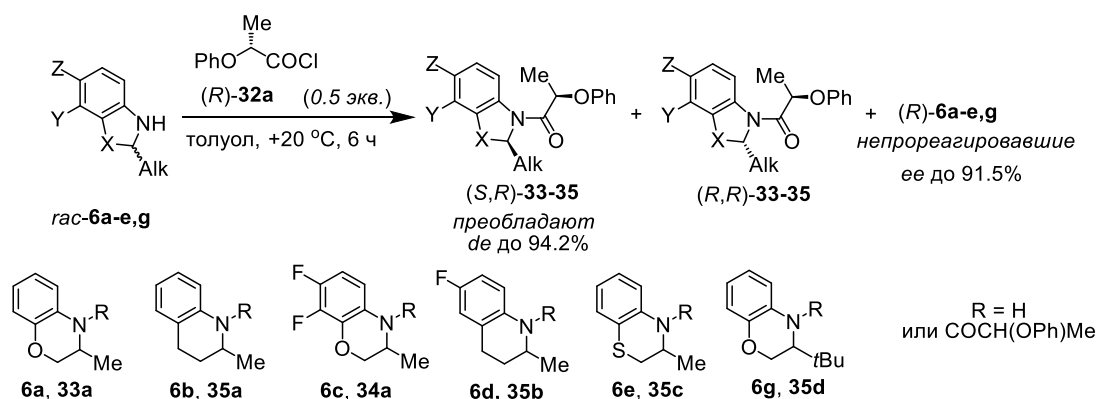


Схема 15

Для выяснения механизма диастереоселективного ацилирования производных дигидробензоксазина хлорангидридами 2-арилоксипропионовых кислот проведены квантово-химические расчеты.[‡] Свободные энергии Гиббса диастереомерных переходных состояний и молекулярных комплексов, образующихся в процессе ацилирования, а также соответствующие энергии активации рассчитаны методом теории функционала плотности (DFT) с оптимизацией геометрий переходных

[‡] Квантово-химические расчеты выполнены с использованием суперкомпьютера УРАН на базе Института математики и механики им. Н.Н. Красовского УрО РАН (г. Екатеринбург).

состояний на уровне теории COSMO-CH₂Cl₂-B3LYP-D3-gCP/def2-TZVP//B3LYP-D3-gCP/def2-SVP.

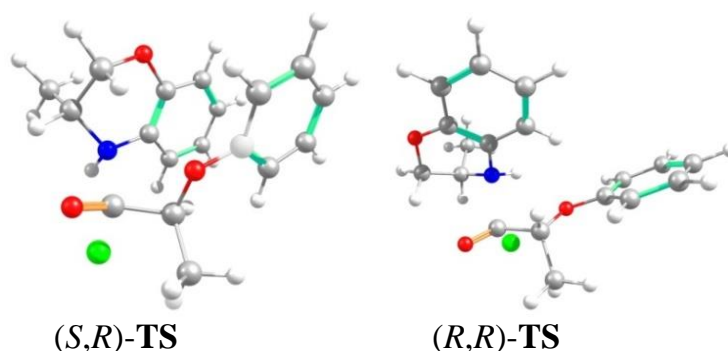


Рисунок 5 – Структуры переходных состояний в реакциях хлорангидридов (*S*)-**32a** и (*R*)-**32a** с амином (*R*)-**6a** [(*S,R*)-**TS** и (*R,R*)-**TS**] по данным расчета методом DFT

Результаты расчетов указывают на то, что синхронный S_N2-подобный механизм является общим для ацилирования аминов хлорангидридами. Преимущественное образование амида (*3S,2'R*)-**33a** обусловлено π–π взаимодействиями между ароматическими фрагментами реагентов в переходном состоянии (*S,R*)-**TS**, которые не реализуются в случае (*R,R*)-**TS** (рис. 5).

Продемонстрирована хорошая корреляция между рассчитанной (в исправленном функционале B3LYP-D3-gCP) и наблюдаемой в эксперименте стереоселективностью в реакциях ацилирования 3-метилбензоксазинов **6a,c** хлорангидридами *para*-замещенных 2-феноксипропионовых кислот **32a,d,e** (схема 16).

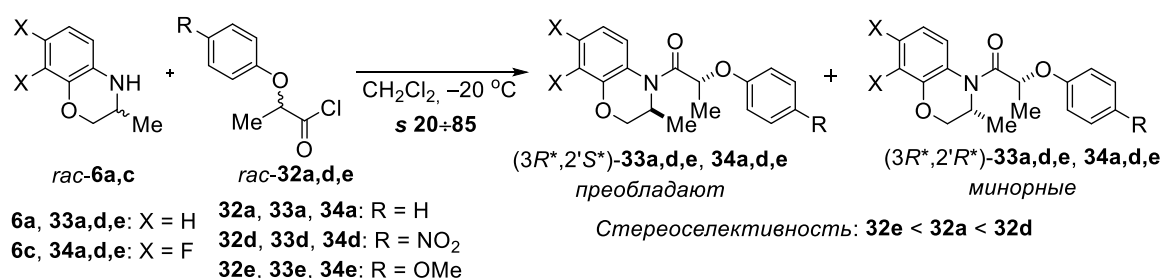


Схема 16

Диастереоселективность ацилирования бензоксазинов **6a** и **6c** хлорангидридами **36a-e**, имеющими в положении 2 метокси- или бензилокси-группу (схема 17), была существенно ниже, чем при ацилировании аминов **6a,c** хлорангидридом **32a**. Наибольшая стереоселективность (*s* до 32) наблюдалась в случае хлорангидрида **36b** с объемным изопропильным заместителем.

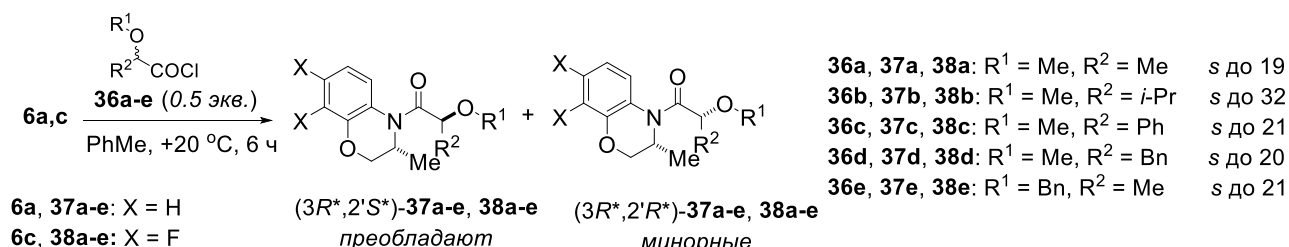


Схема 17

Полученные результаты указывают на то, что высокая стереоселективность ацилирования гетероциклических аминов обеспечивается наличием фенильной группы непосредственно при атоме кислорода в положении 2 хлорангидрида. Присутствие объемных заместителей вблизи хирального центра ацилирующего

агента также является причиной высокой стереоселективности реакции, однако, является причиной низкой конверсии.

На примере ацилирования производных дигидробензоксазина **6a,c** хлорангидридами 2-фенокси- и 2-(1-нафтил)оксипропионовых кислот было продемонстрировано, что небольшие изменения в структуре ацилирующего агента могут приводить к обращению стереоселективности реакции.

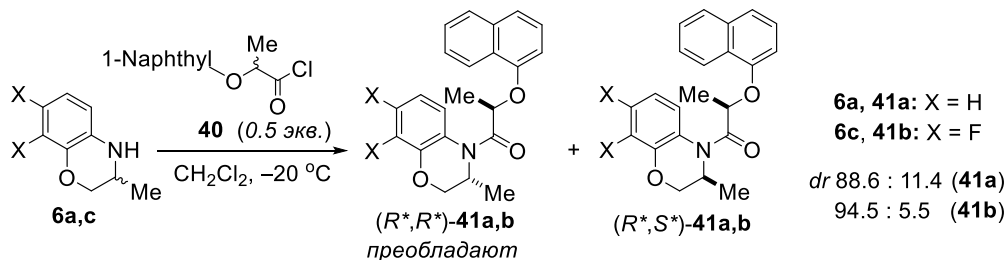


Схема 18

Ацилирование аминов **6a,c** хлорангидридом 2-(1-нафтилоксипропионовой) кислоты (**40**) приводило к преимущественному образованию (*R*,R**)-амидов **41a,b** (*dr* до 94.5 : 5.5) (схема 18), в отличие от КР 2-фенокси-хлорангидридом **32a**, приводившего к (*R*,S**)-диастереомерам амидов **33a, 34a** (схема 14). Похожую стереоинверсию мы ранее наблюдали при переходе от реакции амина **6a** с фталоил-фенилаланилхлоридом (**1b**) к реакции с нафталоил-производным **2b**.

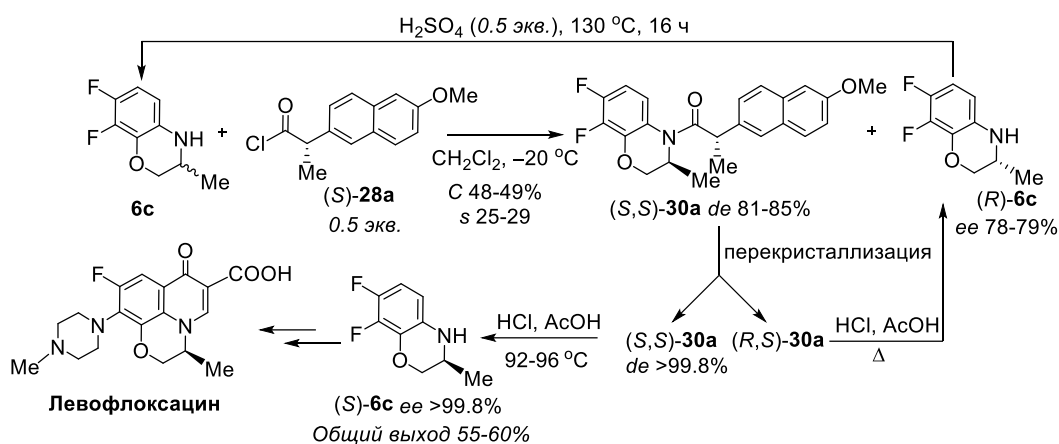
Для объяснения противоположной стереоселективности, наблюдаемой при КР аминов **6a,c** хлорангидридами **32a** и **40**, выполнены DFT-расчеты параметров реакции (*R*)-аминов **6a** и **6b** с энантиомерами хлорангидрида **40** на уровнях теории COSMO-CH₂Cl₂-B3LYP-D3-gCP/def2-TZVP и def2-SVP//B3LYP-D3-gCP/def2-SVP в сравнении с результатами расчетов реакции (*R*)-**6a,c** и хлорангидрида **32a**.

По данным расчетов, энергии активации реакций, приводящих к амидам (*3R,2'S*)-**41a,b**, выше, чем энергии активации конкурирующих реакций, продуктами которых являются (*3R,2'R*)-диастереомеры **41a,b** (схема 18). Разница в энергиях активации Гиббса для пар реагентов (*S*)-**40**–(*R*)-**6a** и (*R*)-**40**–(*R*)-**6a** составляет 3.17 кДж·моль⁻¹. Экспериментальное значение, рассчитанное по формуле $\Delta\Delta G^\ddagger = RT \times \ln s$, составило 4.31 кДж/моль.

2.2 Получение энантиомерно чистых аминов с помощью кинетического разделения

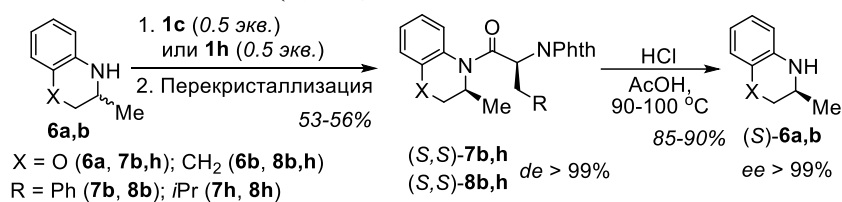
В число гетероциклических аминов, использованных нами в реакциях диастереоселективного ацилирования, входит 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин (**6c**), (*S*)-энантиомер которого является важным полупродуктом в синтезе противобактериального препарата Левофлоксацин. Нами разработан оригинальный метод получения амина (*S*)-**6c** с *ee* > 99.8%, основанный на КР с помощью хлорангидрида (*S*)-**28a**, пригодный для использования в технологической схеме получения субстанции препарата Левофлоксацин (схема 19).

Метод получения амина (*S*)-**6c** с помощью КР отличается простотой исполнения, масштабируемостью (загрузка рацемата до 1 кг) и позволяет получать целевой продукт высокой оптической чистоты. Разработанный метод рацемизации (*R*)-энантиомера амина **6c** и амида (*R,S*)-**30a** и возвращения рацемата **6c** в схему синтеза позволил увеличить производительность процесса (выход энантиомерно чистого (*S*)-**6c** до 55-60%, считая на рацемат).

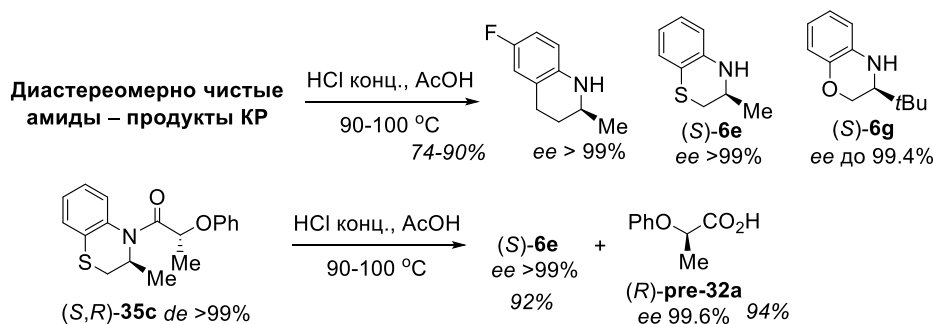


Процесс КР был положен в основу оригинальной технологии получения субстанции Левофлоксацина, на основе которой создана отечественная лекарственная форма этого антибиотика. На заводе «Медсинтез» (г. Новоуральск, Свердловская область) выпущены экспериментальные партии лекарственной формы препарата.

КР хлорангидами фталоил-(*S*)-фенилаланина **1c** и (*S*)-лейцина **1h** положено в основу получения (*S*)-энантиомеров аминов **6a** и **6b** с *ee* > 99% (схема 20). Единственная перекристаллизация продуктов КР приводила к (*S,S*)-амидам **7b,h** и **8b,h**, а их гидролиз давал амины (*S*)-**6a,b** с *ee* > 99%.



Разработаны методы получения (*S*)-энантиомеров аминов **6d**, **6e** и **6g** высокой энантиомерной чистоты, основанные на гидролизе диастеремерно чистых амидов, полученных в результате КР рацематов **6d,e,g** хлорангидами *N*-защищенных аминокислот (**1c**, **1h**), (*S*)-напроксена [(*S*)-**28a**], а также (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты [(*R*)-**32a**] (схема 21).



После гидролиза амида (*S,R*)-**35c** удалось выделить не только энантиоочищенный амин (*S*)-**6e** (*ee* > 99%), но и энантиоочищенную кислоту (*R*)-**pre-32a** (*ee* 99.6%), пригодную для повторного использования в синтезе разделяющего агента (*R*)-**32a**.

Гидролиз (*S,S*)-амидов **12** и **31d**, содержащих фрагмент 3,4-дигидро-3-фенил-2*H*-[1,4]бензотиазина в кислых или щелочных условиях протекал медленно и сопровождался заметной рацемизацией (*ee* амина (*S*)-**6f** не выше 92%) (схема 22).

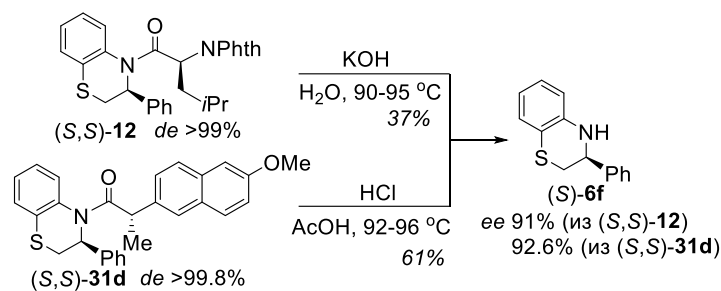
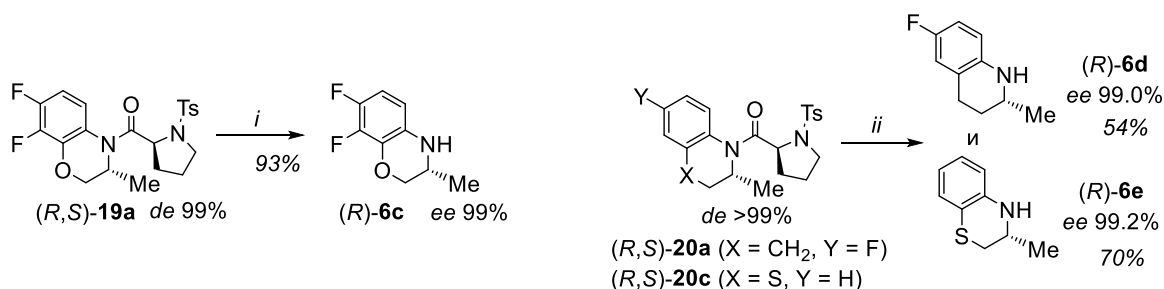


Схема 22

Из диастереомерно чистых (*R,S*)-амидов **19a**, **20a** и **20c** на основе *N*-тозилпролина ($de \geq 99\%$) в результате кислотного (**20a,c**) или щелочного гидролиза (**19a**) синтезированы (*R*)-энантиомеры аминов **6c-e** ($ee \geq 99\%$) (схема 23).



Реагенты и условия: i) КОН, MeOH/ТГФ, Δ; ii) HCl, AcOH, 95-100 °C

Схема 23

Дополнительные трансформации диастереомерно чистых амидов, полученных в результате КР, позволили получить в энантиомерно чистом виде некоторые хиральные амины, труднодоступные с использованием других методов.

Нитрование амидов (*S,S*)-**7h** и (*R,S*)-**18a** протекало хемо- и региоселективно по положению 6 фрагмента тетрагидрохинолина (схема 24). Гидролиз полученных амидов (*S,S*)-**42** и (*R,S*)-**43** приводил к (*S*)- и (*R*)-энантиомерам 2-метил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**6k**) с ee 96 и 98% соответственно.

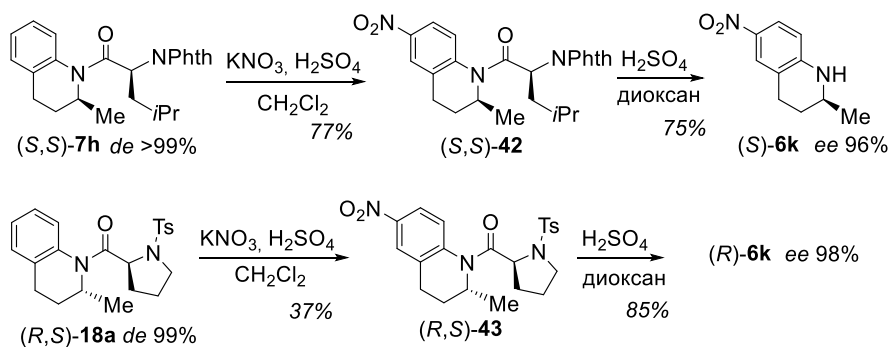


Схема 24

Энантиомерно чистые 3-метил-производные 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазин-1,1-диоксида (*S*)-**6l** и (*R*)-**6l** синтезированы в результате окисления амидов (*S,S*)-**9b** и (*R,S*)-**20c** и последующего расщепления соединений (*S,S*)-**44a** и (*R,S*)-**45** под действием метилата натрия (схема 25). Получение 3-фенил-замещенного аналога (*S*)-**6m** из амида *N*-фталоиллейцина (*S,S*)-**44b** сопровождалось частичной потерей оптической чистоты.

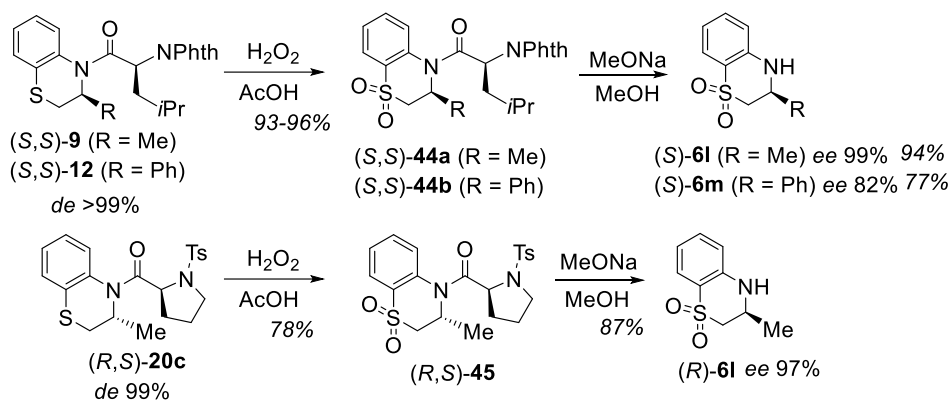
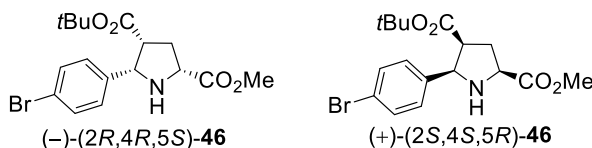


Схема 25

Исследованы возможности использования диастереоселективного ацилирования хлорангидридами *N*-фталоил-(*S*)-фенилаланина (**1c**) и (*S*)-напроксена [(*S*)-**28a**] для получения индивидуальных стереоизомеров тризамещённого пирролидина **46**, предшественника в синтезе ингибиторов тромбина (рис. 6).

Рисунок 6 – Энантимеры предшественника ингибиторов тромбина **46**

Ацилирование во всех случаях протекало с низкой стереоселективностью. Энантимеры (-)-(2*R*,4*R*,5*S*)-**46** и (+)-(2*R*,4*R*,5*S*)-**46** были выделены нами с помощью препаративной ВЭЖХ на ХНФ, отнесение конфигурации соединения (2*R*,4*R*,5*S*)-**46** сделано методом РСА с использованием эффекта аномального рассеяния.

На основе энантимерно чистых гетероциклических аминов **6a-c** и амидов (*S,S*)-**7h**, (*S,S*)-**8h**, полученных в результате КР, синтезирован ряд хиральных индукторов для асимметрической реакции Биджинелли (например, соединение **47b**) (схема 26)[§]. Строение хирального индуктора **47b**, других хиральных индукторов и промежуточных соединений в их синтезе доказано методами спектроскопии ЯМР, элементного анализа, хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения. Продукт реакции Биджинелли получен в присутствии соединения **47b** и наноразмерных оксидов кремния и циркония с *ee* до 76% (схема 26).

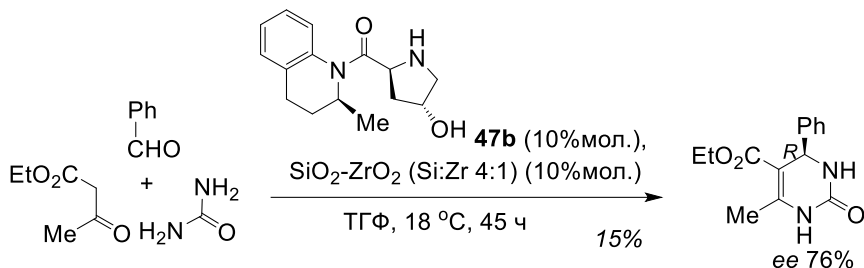


Схема 26

Таким образом, в главе 2 диссертации представлены данные о получении широкого ряда новых хиральных ацилирующих агентов (производных аминокислот, 2-арилпропионовых и 2-оксипропионовых кислот) для КР рацемических аминов. На основании полученных результатов установлены факторы, определяющие стереохимический результат КР, найдены высокоэффективные разделяющие агенты. Разработаны методы анализа энантиомерного состава хиральных аминов и

[§] Исследование реакции Биджинелли проведено к.х.н. Титовой Ю.А. и к.х.н. Фёдоровой О.В.

диастереомерного состава амидов – продуктов КР. Проведено отнесение конфигурации всех полученных соединений. Синхронный S_N2 -подобный механизм диастереоселективного ацилирования изучен с помощью квантово-химических расчетов. Предложены методы получения (*S*)- и (*R*)-энантиомеров хиральных гетероциклических аминов с энантиомерной чистотой более 99%. В некоторых случаях в результате дополнительных трансформаций амидов – продуктов КР – удалось получить в энантиомерно чистом виде производные гетероциклических аминов, недоступные другими методами.

Глава 3 Аминокислоты и их производные в синтезе конъюгатов пурина

Важнейшим аспектом использования аминокислот является создание на их основе биологически активных соединений. Производные аминокислот часто отличаются лучшей биодоступностью и меньшей токсичностью по сравнению с другими ксенобиотиками. Известно, что опухолевые клетки, а также клетки микроорганизмов активно поглощают некоторые природные аминокислоты, необходимые для их развития. Поэтому введение структурных фрагментов аминокислот в молекулы лекарств является популярным подходом в создании противоопухолевых и антибактериальных агентов.

Пуриновые азотистые основания аденин и гуанин являются структурными фрагментами нуклеиновых кислот и играют важнейшую роль в метаболизме живых организмов. Нарушение обмена аденина и гуанина приводит к гибели клеток и нарушению репродукции вирусов. Получение структурных аналогов природных метаболитов на основе пурина является одним из путей создания противовирусных, противоопухолевых и антимикобактериальных лекарственных препаратов.

Глава 3 диссертации посвящена получению производных пурина, содержащих остатки природных аминокислот, а также хиральных гетероциклических аминов, и поиску среди них потенциальных фармакотерапевтических агентов.

3.1 Синтез конъюгатов пурина с аминокислотами

В результате нуклеофильного замещения хлора в 2-ацетиамидо-6-хлорпурине (**53a**) под действием *tert*-бутиловых эфиров (*S*)-аминокислот нами получен ряд новых защищенных конъюгатов 2-аминопурина **54a-h** (схема 27).

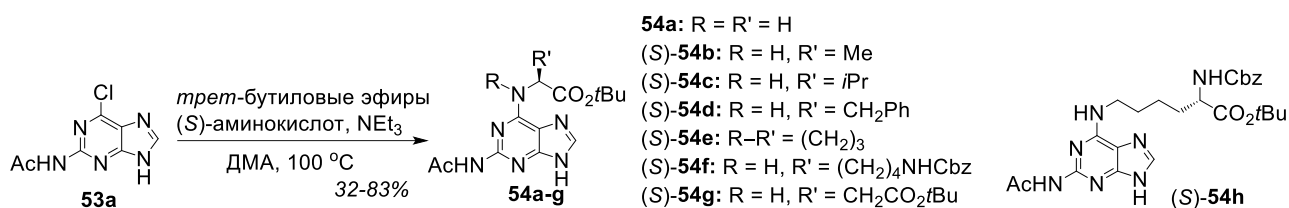


Схема 27

Взаимодействием 2-амино-6-хлорпурина (**53b**) с глицинамидом получен конъюгат **54i**, содержащий карбоксамидную группу. Из соединений **53c** и **54a** получены производные глицина **55a,b**, содержащие фрагменты пурина и 2-ацетиамидопурина (схема 28).

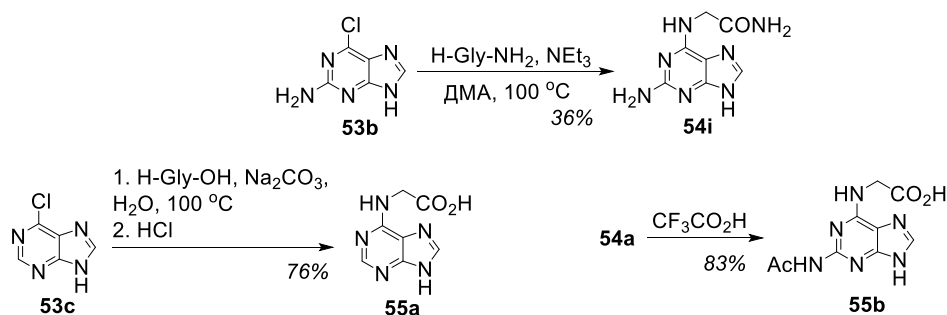


Схема 28

Удаление защитных групп соединений (*S*)-**54a-f,h** (NaOH, 60 °C) приводило к свободным *N*-(2-аминопурин-6-ил)аминокислотам **56a-g** (схема 29).

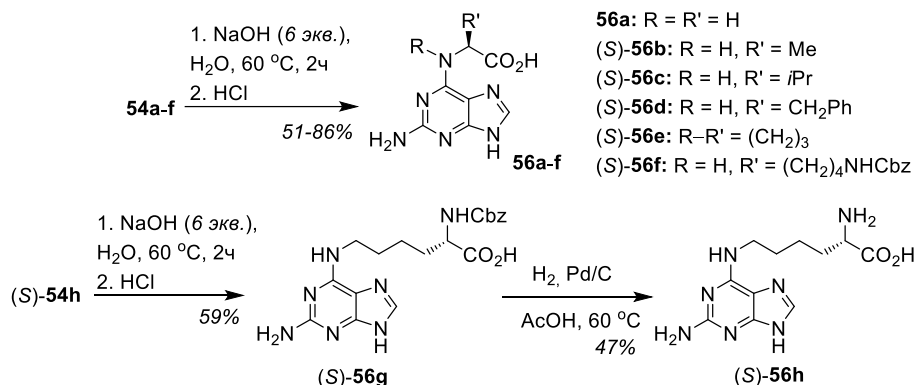


Схема 29

Конъюгат (*S*)-**56h** получен с умеренным выходом в результате гидрогенолиза производного (*S*)-**56g**.

Найдены условия определения оптической чистоты соединений (*S*)-**54b-e,g,h** и (*S*)-**56b-e,g** методом хиральной ВЭЖХ. Для этого в случае соединений **54b-e,g,h** специально синтезированы соответствующие рацематы или (*R*)-энантиомеры. Соединения **56b-e** превращали в метиловые эфиры **57** (схема 30), которые анализировали методом ВЭЖХ. Во всех случаях, за исключением производного аспарагиновой кислоты (*S*)-**54g**, (2-аминопурин-6-ил)-(*S*)-аминокислоты были получены с *ee* 96% и выше. Аналогично метиловым эфирам **57b-e**, исходя из *N*-(2-аминопурин-6-ил)глицина (**56a**), получен метиловый эфир **57a** (схема 30).

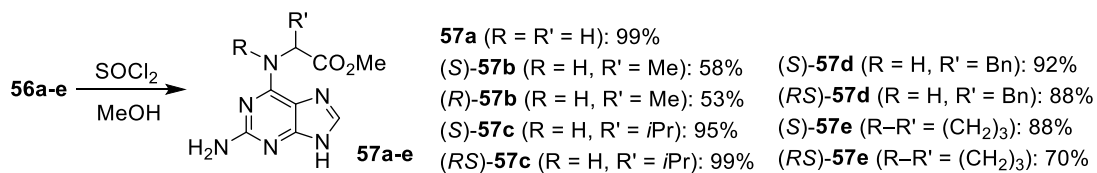


Схема 30

Поиск потенциальных противотуберкулезных агентов среди *N*-(2-аминопурин-6-ил)аминокислот **54-57** позволил выявить соединение-лидер, проявляющее наибольшую антимикобактериальную активность, – производное глицина **55b** (см. раздел 3.4.1). Поэтому наша дальнейшая работа была направлена на разработку подходов к *N*-(пурин-6-ил)- и *N*-(2-аминопурин-6-ил)-замещенным конъюгатам глицинсодержащих дипептидов.

Исходя из пурин-6-ил производных глицина **55a** и **55b**, синтезированы защищенные пуринил-дипептиды **58a-f**, **59a-g** и производные **60a-f** и **61a-g** со свободными функциональными группами (схема 31).

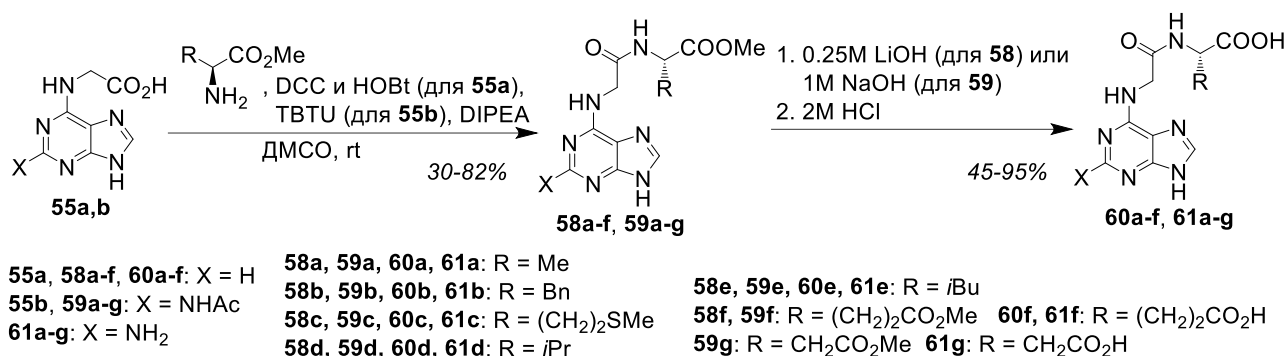


Схема 31

Важное место среди противотуберкулезных агентов занимают производные этилендиамина. К ним относятся, например, этамбутол и новый эффективный антимикобактериальный агент SQ109. Нами впервые предложен путь синтеза новых производных пурина и 2-аминопурина, содержащих фрагмент этилендиамина и остатки (*S*)-аспарагиновой и (*S*)-глутаминовой кислот со свободными функциональными группами в альфа-положении.

Для регионаривленной функционализации (*S*)-аспарагиновой и (*S*)-глутаминовой кислот был разработан оригинальный метод получения их избирательно защищенных производных **65a,b** (схема 32).

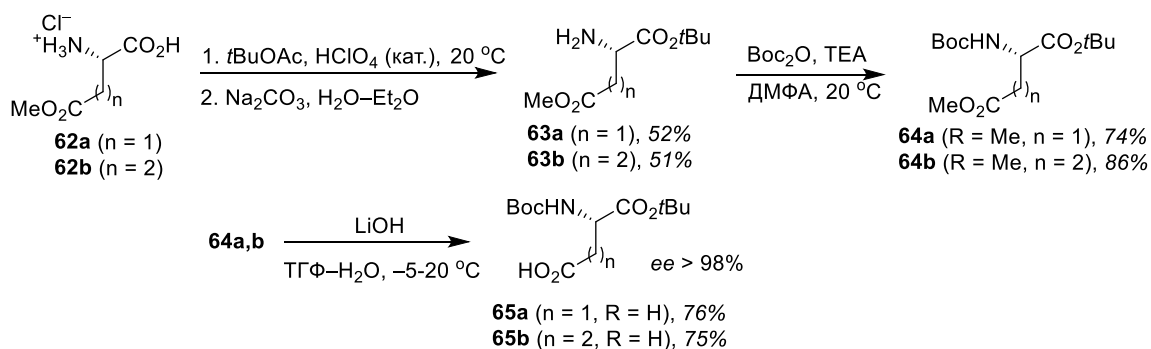


Схема 32

Исходя из 2-ацетида-6-хлорпурина (**53a**) и 6-хлорпурина (**53c**), синтезированы производные этилендиамина **66a,b** и **67a,b** (схема 33), а также производные **66c,d** и **67c,d**, имеющие в положении 9 ациклический аналог углеводного фрагмента (схема 34).

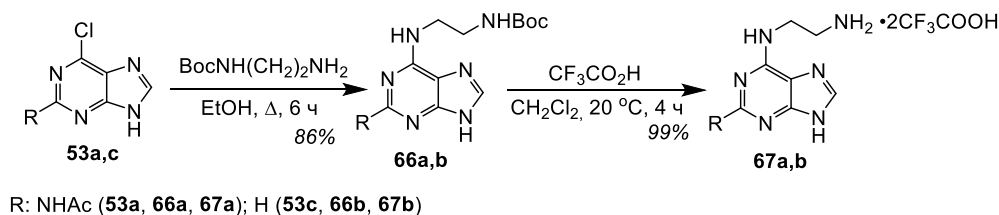


Схема 33

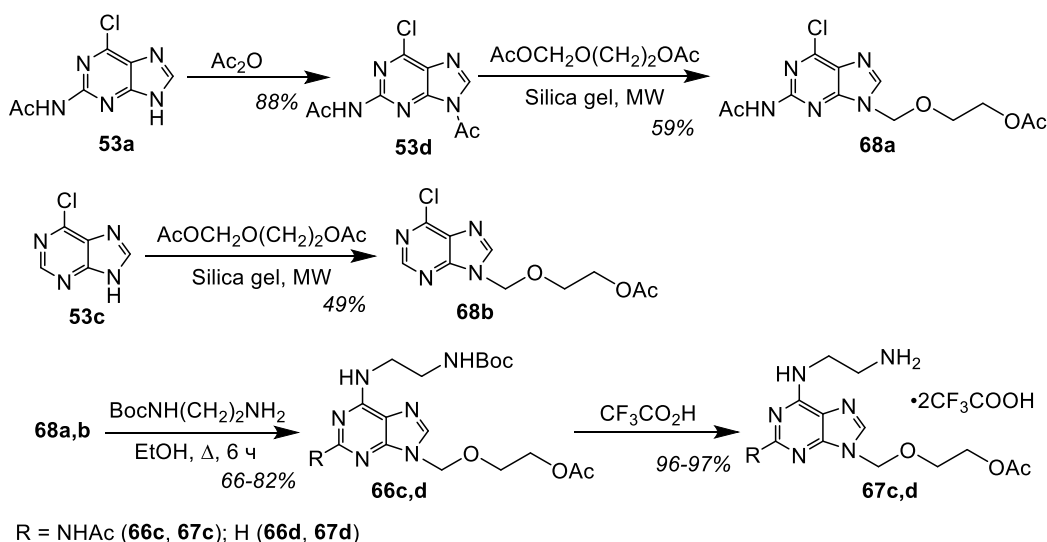


Схема 34

Конденсацией избирательно защищенных (*S*)-аспарагиновой (**65a**) и (*S*)-глутаминовой кислот (**65b**) и соединений **67a-d**, синтезированы защищенные конъюгаты **69a-d** и **70a-d** (схема 35).

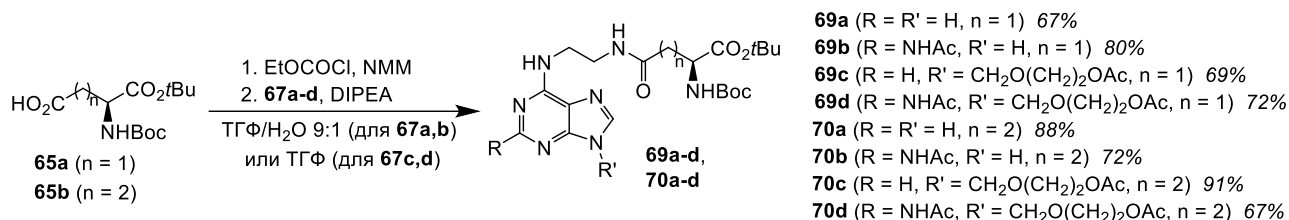


Схема 35

Удаление защитных групп соединений **69a,b**, **70a,b** приводило к пуринодержающим производным (*S*)-аспарагина (**71a-c**) и (*S*)-глутамина (**72a-c**) (схема 36). Аналогичный подход использован для синтеза 9-(2-гидроксиэтоксиметил)-производных **73a,b** и **74a,b**, являющихся аналогами препарата Ацикловир.

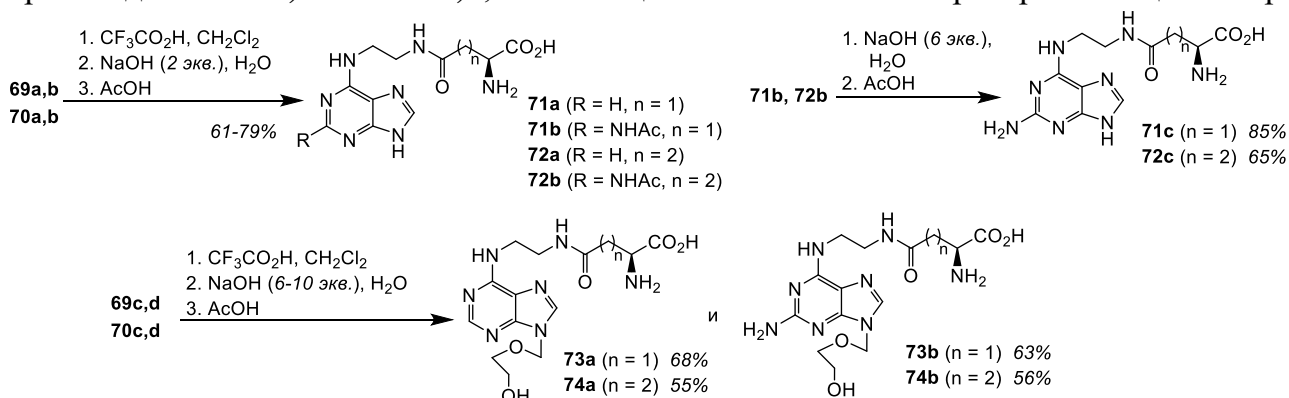


Схема 36

2-Гидроксиэтоксиметил-производные **73a,b** и **74a,b** отличаются более высокой растворимостью в воде по сравнению с 9-незамещенными производными пурина.

Для оценки энантиомерной чистоты конъюгатов **69-74** проведен кислотный гидролиз соединения **71a** с последующей дериватизацией полученной аспарагиновой кислоты (схема 37). Величины *ee* амидоэфира (*S*)-**75**, полученного исходя из **71a**, и соединения (*S*)-**75**, полученного в тех же условиях из энантиоочистой (*S*)-аспарагиновой кислоты, составляли 95.5 и 94.8% соответственно (по данным ВЭЖХ на ХНФ). Это позволило сделать вывод об отсутствии рацемизации в ходе синтеза

соединений **71-74**.

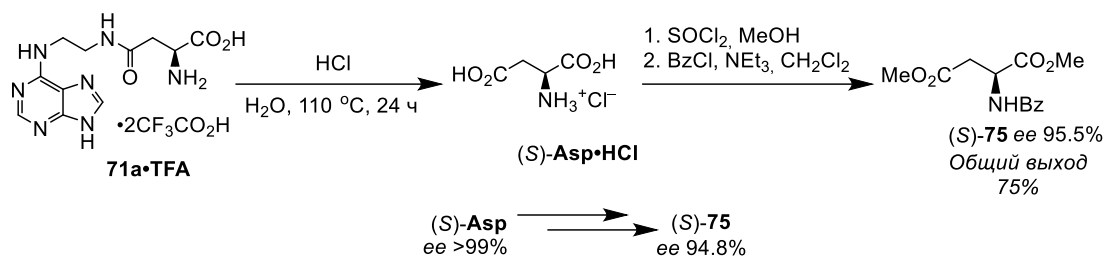


Схема 37

На основе соединения **68a** двумя альтернативными методами получен водорастворимый конъюгат 2-аминопурина с лизином **77** (схема 38). Предпочтительным являлся метод **Б**, основанный на реакции между хлорпурином **68a** и метиловым эфиром N^α -трифторацетил-(*S*)-лизина с последующим удалением всех защитных групп соединения **76b** в одну стадию.

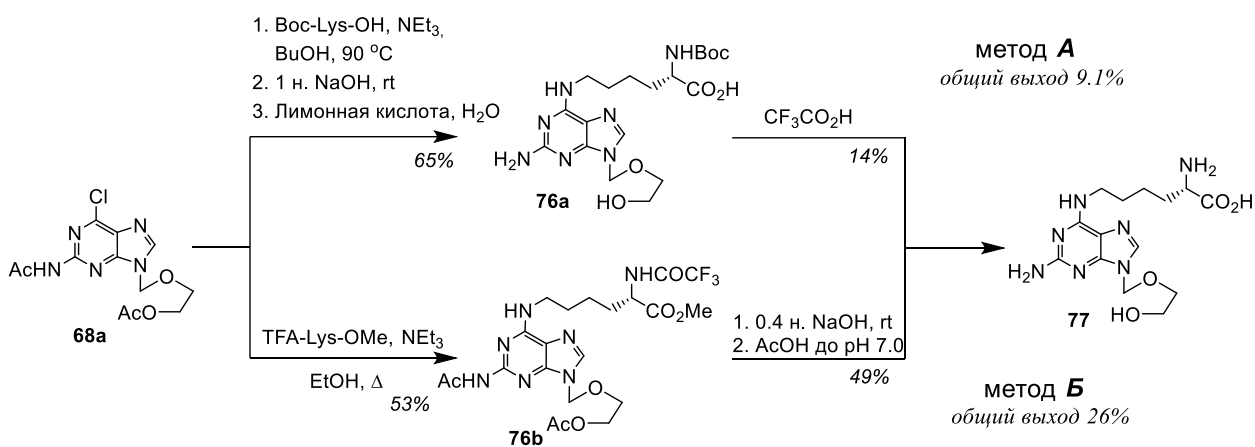


Схема 38

3.2 Синтез конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами**

Известно множество биологически активных соединений, содержащих фрагменты гетероциклических аминов. Однако число конъюгатов 2-аминопурина с гетероциклическими аминами до наших работ ограничивалось несколькими примерами.

Нами впервые синтезирован ряд конъюгатов пурина и 2-аминопурина с энантиомерно чистыми хиральными гетероциклическими аминами **6**, полученными в результате КР рацематов производными аминокислот и хлорангидридом (*S*)-напроксена. Связывание фрагментов пурина и хирального гетероциклического амина осуществлено как напрямую, так и с использованием омега-аминокислот (глицина и β -аминокапроновой кислоты) в качестве линкеров. Введение линкерных фрагментов между азотистым основанием и другой частью молекулы является общим подходом для получения ингибиторов киназ и других ферментов.

Разработаны методы получения *N*-(пурин-6-ил)- и *N*-(2-аминопурин-6-ил)производных гетероциклических аминов (соединения **78** и **79**), в которых остаток гетероциклического амина связан с положением 6 азотистого основания (схема 39).

** Совместно с аспиранткой Воздвиженской О.А.

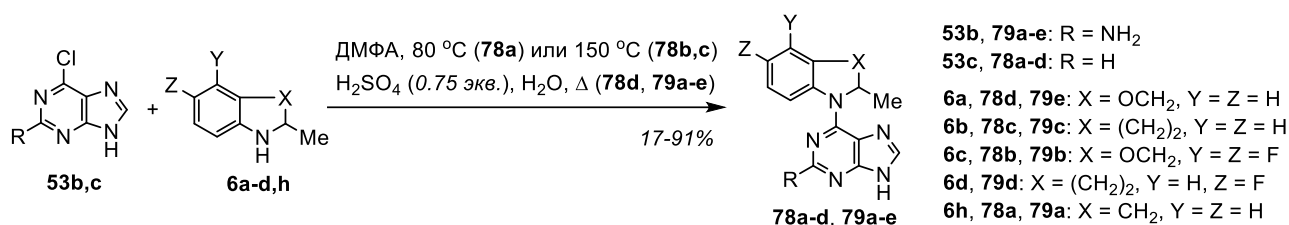


Схема 39

Найдены условия анализа энантиомерного состава соединений **78b** и **79b** методом ВЭЖХ на ХНФ. Установлено, что синтез пуринил-производных (*S*)-**78b**, (*S*)-**79b** и (*R*)-**79b** на основе энантиомерно чистого 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина (**6c**) не сопровождается рацемизацией (*ee* конъюгатов >99%).

Из рацемических и энантиомерно чистых производных 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина (**6a,c**), 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**6b,d**) и 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазина (**6e**), синтезирован ряд *N*-(6-фталимидогексаноил)- и *N*-(2-фталимидоацетил)-производных (соединения **80, 81**) (схема 40).

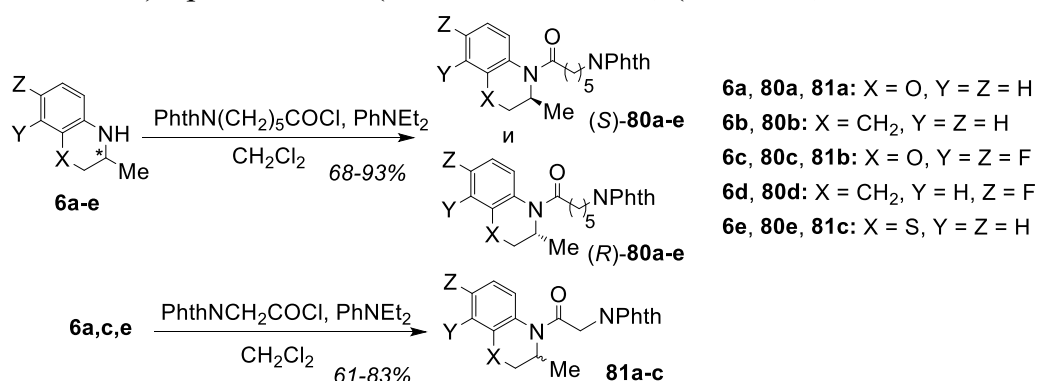


Схема 40

Энантиомерная чистота соединений (*R*)-**80a-e** и (*S*)-**80a-e** доказана методом хиральной ВЭЖХ (*ee* ≥ 99%).

В результате гидразиолиза соединений **80a-e** и последующей реакции аминов **82a-e** с 2-ацетидамо-6-хлорпурином (**53a**) синтезированы конъюгаты 2-ацетидамопурина **83a-e** (схема 41). После удаления ацетильной группы в щелочных условиях получены конъюгаты 2-аминопурина **84a-e**. На примере производного бензотиазина (*R*)-**84e** показана возможность введения фрагмента 2-аминопурина путем прямого взаимодействия *N*-нуклеофила с 2-амино-6-хлорпурином в бутаноле.

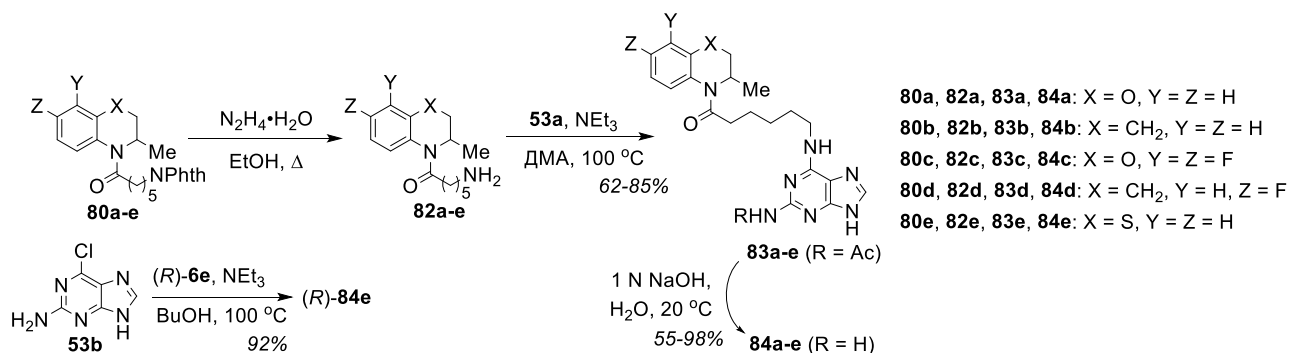


Схема 41

Соединения **83, 84**, полученные из (*S*)- или (*R*)-энантиомеров аминов **82**, являлись энантиомерно чистыми (*ee* > 97% по данным ВЭЖХ на ХНФ). В положении 9 конъюгатов аминопурина **83, 84** находится свободная NH-группа, что делает возможным получение нуклеозидов на их основе.

На основе производных **80b,e** и 6-хлорпурина (**53c**) синтезированы конъюгаты пурина **85a,b**, не имеющие заместителя в положении 2 (схема 42).

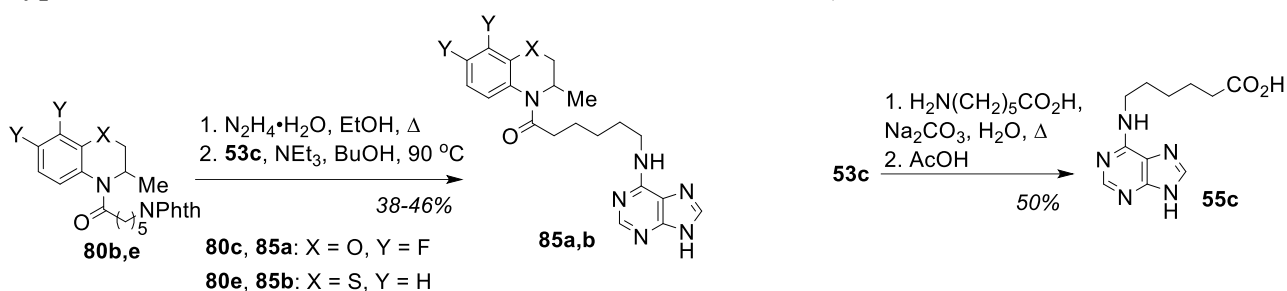


Схема 42

Кроме того, из 6-хлорпурина получена 6-(пурин-6-ил)аминогексановая кислота (**55c**), структурный аналог соединений **85a-c**, не содержащий остатка гетероциклического амина (схема 42).

Взаимодействием защищенного производного 2-амино-6-хлорпурина **68a** и (*S*)-энантиомера амина **82e** синтезирован конъюгат (*S*)-**86** (схема 43). Удаление защитных групп соединения (*S*)-**86** позволило получить структурный аналог препарата Ацикловир, содержащий остаток хирального гетероциклического амина и линкерный фрагмент (соединение (*S*)-**87**).

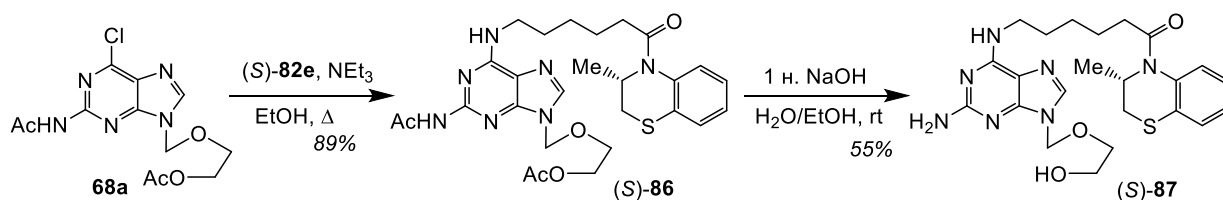


Схема 43

Конъюгаты **88a-c** и **89** на основе 2-ацетамидопурина и 3-метил-производных гетероциклических аминов, содержащие фрагмент глицина в качестве линкера, получены с невысокими выходами (схема 44).

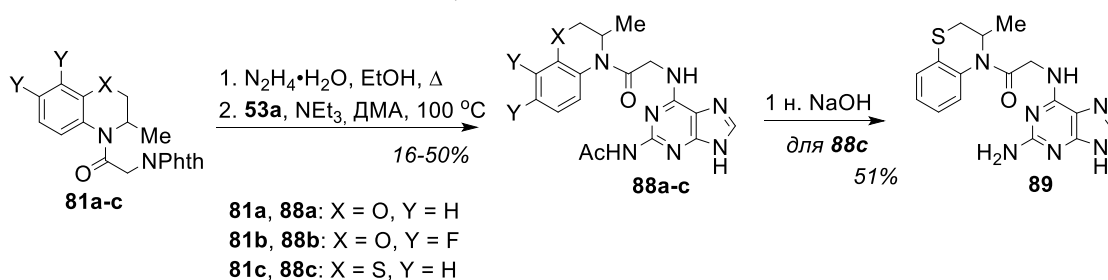


Схема 44

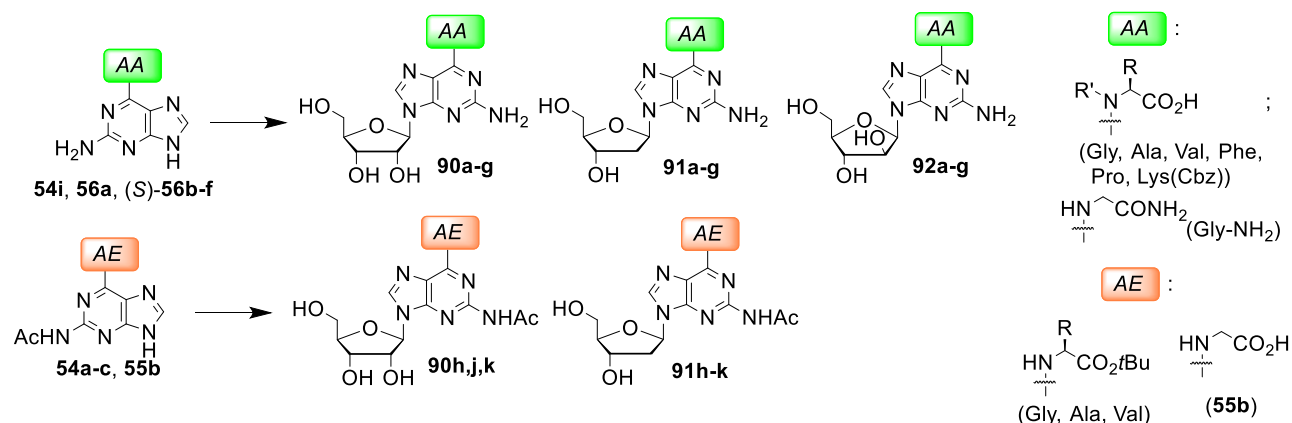
Изучено удаление ацетильной группы конъюгатов **88a-c**. Обработка производных бензоксазина **88a** и **88b** водным раствором NaOH приводила к отщеплению фрагмента амина и образованию *N*-(2-аминопурин-6-ил)глицина (**56a**); щелочной гидролиз производного бензотиазина **88c** позволял получить конъюгат **89** с умеренным выходом.

Строение и чистота соединений всех синтезированных производных пурина подтверждены методами спектроскопии ЯМР, ВЭЖХ, элементного анализа, ИК спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии.

3.3 Синтез нуклеозидов на основе конъюгатов пурина с аминокислотами и хиральными аминами^{††}

Использование разнообразных по структуре 6-замещенных производных 2-аминопурина позволило оценить возможности хемо-энзиматического гликозилирования для получения рибозидов, дезоксирибозидов и арабинозидов, содержащих остатки аминокислот и хиральных аминов. В качестве биокатализатора использовали рекомбинантную пуриинуклеозидфосфорилазу (*rPNP*) *E. coli*. В реакциях рибо- и дезоксирибозилирования в качестве доноров сахаров использовали инозин (**Ino**) и 2'-дезоксиинозин (**dIno**) соответственно. В случае арабинозилирования донором сахара выступал α -D-арабинозо-1-фосфат, генерируемый *in situ* из β -D-арабинозил-урацила (**AraU**) под действием уридинфосфорилазы (UP).

Гликозилирование *N*-(2-аминопурин-6-ил)аминокислот **56a**, (*S*)-**56b-f**, сложных эфиров **54a-c**, а также карбоксамида **54i** под действием *rPNP E. coli* приводило к рибозидам **90**, дезоксирибозидам **91** и арабинозидам **92** с конверсией до 90% и выше (по данным ВЭЖХ) (схема 45). Скорость образования нуклеозидов снижалась в ряду 2-дезоксирибозиды > рибозиды > арабинозиды. Наличие объемных заместителей в структуре субстратов **54a-c** обуславливало низкую скорость их рибозилирования, но не оказывало влияния на скорость дезоксирибозилирования.



Условия реакции: **Ino**, **dIno** или **AraU** и UP, *rPNP E. coli*, KH_2PO_4 (pH 6.8-7.0), H_2O

Схема 45

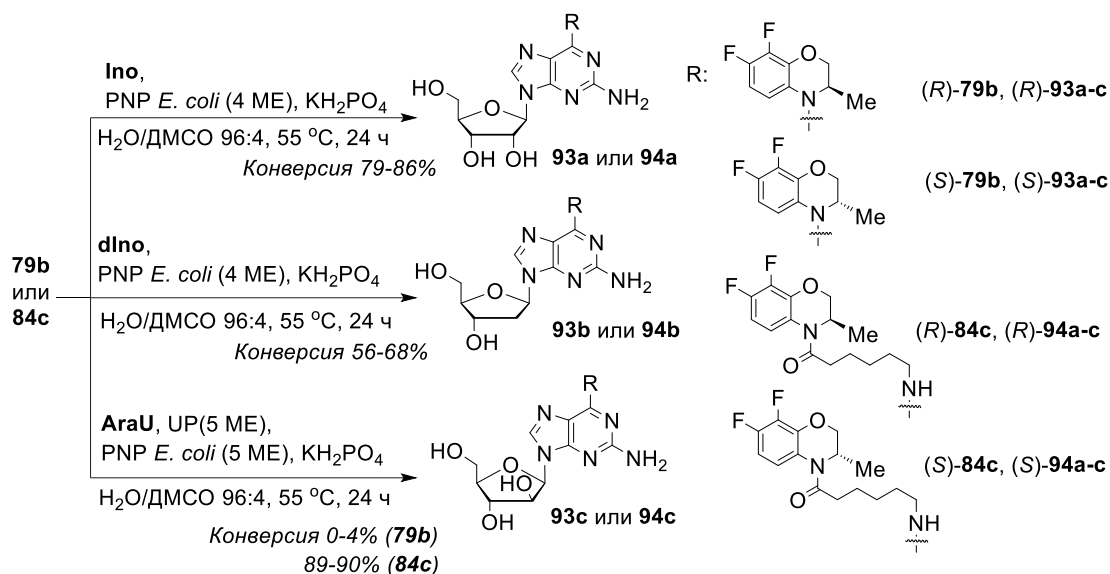
Показана возможность получения граммовых количеств арабинозида **92a** в результате гликозилирования под действием *rPNP E. coli*. Найдены условия реакции, при соблюдении которых конверсия **56a** в **92a** за 7 суток составила 90% (препаративный выход 64%).

Изучены возможности хемо-энзиматического гликозилирования производных 2-аминопурина **79b** и **84c**, в которых остаток 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина связан с пуриновым фрагментом напрямую или через линкер (схема 46).

Во всех случаях реакция, катализируемая *rPNP E. coli*, с высокой специфичностью приводила к β -аномерам нуклеозидов **93**, **94**. Образование рибозидов и дезоксирибозидов из субстратов **79b** и **84c** протекало с большей скоростью, чем образование соответствующих арабинозидов, и требовало меньшего

^{††} Нуклеозиды синтезированы к.х.н. Константиновой И.Д. и м.н.с. Елецкой Б.З. в Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (г. Москва)

количества фермента.



Основания *(R)*-**79b** и *(S)*-**79b**, в которых остаток пурина напрямую соединён с объёмным фрагментом гетероциклического амина, отличались меньшей реакционной способностью, чем производные *(R)*-**84c** и *(S)*-**84c**, содержащие линкерный фрагмент. Установлено, что скорость хемо-энзиматического гликозилирования *(S)*- и *(R)*-энантиомеров конъюгата **79b** существенно зависит от стереоконфигурации. Так, накопление в реакционной массе рибозида *(R)*-**93a** происходило быстрее, чем накопление изомерного рибозида *(S)*-**93a**. Конверсия основания *(R)*-**79b** в арабинозид *(R)*-**93c** составляла 18.3% за 96 ч, в то время как изомер *(S)*-**79b** не подвергался арабинозилированию.

Гликозилирование производных **84c** во всех случаях протекало быстро с высокой конверсией. Конфигурация хирального центра в остатке гетероциклического амина не оказывала влияния на субстратно-специфические свойства *rPNP E. coli*.

Таким образом, была продемонстрирована возможность получения нуклеозидов на основе 6-замещенных производных 2-аминопурина, содержащих в своей структуре фрагменты аминокислот и хиральных гетероциклических аминов. В ряде случаев установлена зависимость субстратно-специфических свойств фермента от пространственной конфигурации хиральных конъюгатов пурина.

3.4 Биологическая активность синтезированных производных пурина

Проведено тестирование биологической активности синтезированных конъюгатов на основе пурина по двум направлениям: 1) поиск потенциальных противотуберкулезных агентов; 2) поиск потенциальных противогерпетических агентов.

3.4.1 Антимикобактериальная активность конъюгатов пурина с аминокислотами^{††}

Туберкулез является инфекционным заболеванием, вызываемым *Mycobacterium tuberculosis*. Он является одной из наиболее распространенных причин смертности (в 2018 г. в мире от туберкулеза умерло около 1.4 млн человек). В то же время

^{††} Тестирование антимикобактериальной активности полученных соединений проводили в Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии (г. Екатеринбург) под руководством к.м.н. М.А. Кравченко

постоянно появляются новые штаммы микобактерий, устойчивые к действию известных лекарств. Так, до 30% смертей от туберкулеза связаны с лекарственной резистентностью. Этим обусловлена актуальность поиска новых антимикобактериальных агентов, в особенности, активных в отношении штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

Известно, что среди производных пурина имеются вещества, обладающие высокой антимикобактериальной активностью. Установлены механизмы действия некоторых из таких соединений, например ингибирование микобактериальной аденозинкиназы, ингибирование биосинтеза микобактинов. В то же время механизм действия большинства производных пурина с противотуберкулезной активностью остается невыясненным.

Введение в структуру конъюгатов пурина остатков природных аминокислот и коротких пептидов может позволить получить соединения, активно проникающие внутрь микобактерий и способные ингибировать ключевых бактериальных ферментов (например, глутамин-синтетазу или дигидрофолат-редуктазу), при этом имеющие низкую токсичность.

Проведена оценка активности полученных (пурин-6-ил)-производных аминокислот в отношении лабораторных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, *M. avium* и *M. terrae*, а также клинических штаммов *M. tuberculosis* с МЛУ, выделенных от больных туберкулезом, находящихся на лечении в Уральском научно-исследовательском институте фтизипульмонологии (г. Екатеринбург), в опытах *in vitro*. Оценку минимальной ингибирующей концентрации (МИК) проводили с использованием изониазида и офлоксацина в качестве препаратов сравнения. Всего были испытаны 75 соединений.

Среди (пурин-6-ил)аминокислот был обнаружен ряд производных с антимикобактериальной активностью (табл. 1). В то же время, производные пурина и 2-аминопурина, содержащие фрагменты гетероциклических аминов, не проявили активности в отношении модельного штамма *M. tuberculosis* H37Rv.

Наибольшую активность в отношении *M. tuberculosis* H37Rv среди конъюгатов пурина с природными аминокислотами, проявило ацетамидо-производное **55b** (МИК 0.7 мкг/мл). В то же время некоторые другие (2-аминопурин-6-ил)-производные аминокислот (например, (S)-**54e**, (S)-**56c**, **57a**) обладали умеренной активностью (МИК 6.25 мкг/мл). Высокой активностью отличалось производное лизина **77**, содержащее гидрофильный заместитель в положении 9 (МИК 0.7–1.5 мкг/мл).

Наибольшую антимикобактериальную активность среди (пурин-6-ил)-замещенных дипептидов проявили производные глицил-(S)-глутаминовой кислоты **60f** и **61f** (МИК 0.7 мкг/мл для штамма H37Rv), а также глицил-(S)-фенилаланина (**58b**, МИК 1.5 мкг/мл).

Производные пурина и 2-аминопурина, содержащие остаток (S)-аспарагиновой кислоты и фрагмент этилендиамина, продемонстрировали высокую активность в отношении модельных штаммов микобактерий, а также штамма с МЛУ (МИК 0.7 и 1.5 мкг/мл для **71a** и **71c** соответственно). Родственные по структуре конъюгаты на основе (S)-глутаминовой кислоты (соединения **72a,c**), а также водорастворимые производные **73a,b** и **74a,b**, содержащие аналог сахара в положении 9 пурина, оказались неактивными.

Таблица 1 – Антимикобактериальная активность наиболее эффективных пуриносодержащих производных аминокислот и дипептидов, а также производных 6-хлорпурина

| Соединение | Антимикобактериальная активность (МИК, мкг/мл) | | | |
|-------------------|--|-----------------|------------------|---|
| | <i>M. tuberculosis</i> H37Rv | <i>M. avium</i> | <i>M. terrae</i> | <i>M. tuberculosis</i> с МЛУ ^a |
| 53a | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 53b | 0.7 | 0.7 | 0.35 | 0.7 |
| 53e | 1.5 | 1.5 | 0.7 | 1.5 |
| 53f | 6.25 | 6.25 | 6.25 | 6.25 |
| (S)- 54e | 6.25 | 6.25 | 6.25 | 6.25 |
| 55b | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| (S)- 56c | 6.25 | 6.25 | 6.25 | 6.25 |
| 57a | 6.25 | 6.25 | 6.25 | 6.25 |
| 58b | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 59c | 3.1 | 3.1 | 1.5 | 3.1 |
| 60f | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 61c | 3.1 | 3.1 | 3.1 | 3.1 |
| 61f | 0.7 | 0.35 | 0.35 | 0.7 |
| 71a | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 71c | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 77 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 1.5 |
| Изониазид | 0.1 | 0.1 | 0.1 | Не активен |
| Офлоксацин | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |

^a штамм, устойчивый к действию рифампицина и изониазида

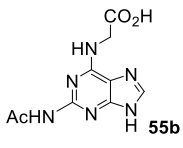
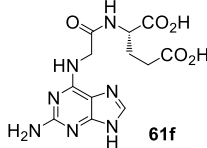
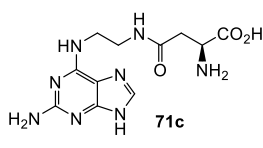
С помощью МТТ-теста показано, что полученные конъюгаты пурина являются нетоксичными в отношении фибробластов эмбриона человека (ФЭЧ) ($IC_{50} > 50$ мкмоль/мл). Важно отметить, что производные, проявившие высокую активность на лабораторном штамме *M. tuberculosis* H37Rv, отличались высокой активностью и в отношении штамма с МЛУ. Низкая цитотоксичность и простота получения делает производные пурина (такие как **55b** и **61f**) привлекательными с точки зрения создания новых препаратов для лечения туберкулеза, устойчивого к существующим терапевтическим агентам.

На основании квантово-химических расчетов установлено, что для наиболее активных производных пурина преобладающим в растворе ДМСО является таутомер N9H.^{§§} Наличие в структуре активных соединений остатка глутаминовой кислоты позволяет предположить, что вероятной мишенью их действия является глутамин-синтетаза (MtGS), ключевой фермент в метаболизме азота микобактерий. Молекулярный докинг новых производных пурина в активный центр MtGS показал, что некоторые из соединений отличаются высокими показателями уровня воспроизводимости укладки, кластеризуемости решений докинга и аффинности (табл. 2), что указывает на высокую потенциальную мишень-специфичность.

Установлено, что связывание молекул пуринил-аминокислот в активном центре MtGS обеспечивается взаимодействием с фрагментами ионизируемых аминокислот (Lys³⁶¹, Glu²¹⁴, Arg³⁶⁴), а также ароматическими взаимодействиями с остатками Trp²⁸², Tyr¹²⁹ и Phe²³² (рис. 7).

^{§§} Расчеты проведены к.х.н. С.С. Борисевич в Уфимском институте химии УФИЦ РАН (г. Уфа) с использованием программ Gaussian 09 (rev. C.01) (метод TPSS с базисным набором 6-311+G(d,p)) и Small Molecule Drug Discovery by Schrödinger (release 2019-3).

Таблица 2 – Результаты молекулярного докинга соединений **55b**, **61f** и **71c** в активный центр глутамин-синтетазы *M. tuberculosis*

| Соединение |  |  |  |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Аффинность лиганда, ккал/моль | -6.0 | -6.0 | -5.4 |
| Эффективность лиганда, ккал/моль | -0.335 | -0.249 | -0.246 |
| Параметр модельного значения энергии | -55.4 | -82.4 | -61.6 |

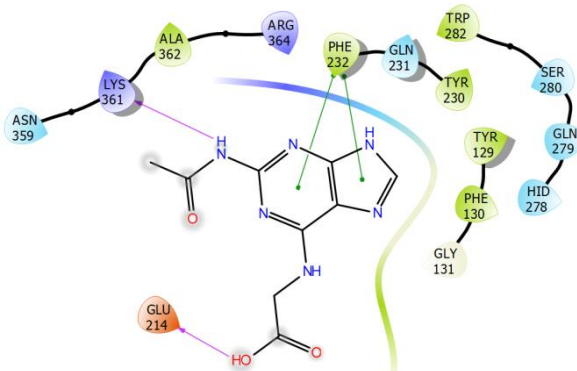


Рисунок 7 – Молекулярный докинг соединения **3b** в активном центре MtGS

Мы также испытали антимикобактериальную активность и цитотоксичность 2-амино-6-хлорпурина (**53b**) и некоторых его простейших производных **53a,e,f** (рис. 8) в опытах *in vitro*.

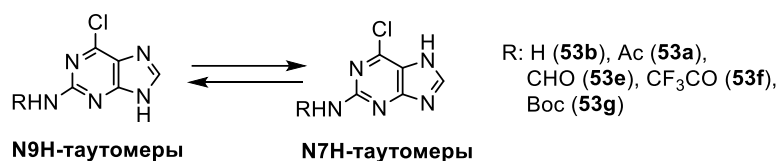


Рисунок 8 – N9H–N7H Таутомерия производных пурина на примере соединений **53a,b,e-g**

Установлено, что соединения **53a**, **53b** и **53e** обладают высокой ингибирующей активностью в отношении различных видов микобактерий, в т.ч. штамма с МЛУ (МИК 0.7–1.5 мкг/мл), при низкой токсичности в отношении ФЭЧ (IC₅₀ > 50 мкмоль/мл в МТТ-тесте).

В результате, нами впервые показано, что среди производных природных аминокислот и дипептидов, содержащих остатки пурина и 2-аминопурина, имеются соединения, активные в отношении штамма *M. tuberculosis*, устойчивого к действию препаратов первого ряда, и имеющие низкую токсичность. Это позволяет рассматривать конъюгаты пурина с аминокислотами как потенциальные противотуберкулезные препараты, отличающиеся по механизму действия от существующих лекарств.

3.4.2 Противовирусная активность конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами^{***}

Фрагмент пурина входит в структуру многих препаратов, используемых для лечения заболеваний вирусной природы, в т.ч. препаратов для лечения вируса герпеса простого типа 1 (HSV-1). HSV-1 является одной из наиболее распространенных причин вирусных заболеваний в мире. По оценкам ВОЗ, 67% населения Земли младше 50 лет (около 3,7 млрд человек) инфицированы HSV-1. В связи с проблемой резистентности HSV актуальным является создание противовирусных агентов, отличающихся по механизму действия от существующих препаратов. Наша идея заключалась в поиске соединений, обладающих противогерпетической активностью, среди конъюгатов пурина и 2-аминопурина, содержащих фрагменты гетероциклических аминов, связанных с положением 6 пурина напрямую или через линкер аминокислотной природы.

Изучение противогерпетической активности конъюгатов пурина с N-гетероциклами в отношении стандартного штамма вируса герпеса HSV-1/L₂, а также штамма HSV-1/L₂/R, устойчивого к действию ацикловира, проводилось с помощью микрометода ингибирования вирус-индуцированного цитопатического эффекта (ЦПЭ) в культуре клеток Vero E6 (табл. 3).

Полученные результаты позволили сделать ряд выводов о взаимосвязи структуры конъюгатов пурина и их противогерпетической активности.

Показано, что конъюгаты 2-аминопурина, содержащие хиральный гетероциклический фрагмент, обладают противогерпетической активностью. В случае конъюгата **79b** анти-HSV-1 активность зависела от пространственной конфигурации: (*S*)-энантиомер **79b** был более активным и менее токсичным, чем (*R*)-**79b**. Производные 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (*S*)-**84d** и (*R*)-**84d** отличались несколько меньшей активностью и меньшей токсичностью, чем конъюгат (*S*)-**84e** на основе 3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензотиазина; вследствие этого индекс селективности соединений **84d** и (*S*)-**84e** являлся одинаковым (SI 10).

Наличие в положении 9 пурина остатки рибозы (соединение **93a**) или аналог сахара [соединение (*S*)-**87**], приводило к снижению активности и снижению токсичности по сравнению с N9-незамещенными соединениями.

Активность фторсодержащего конъюгата **85a** в отношении стандартного и ацикловир-резистентного штаммов HSV-1 существенно зависела от пространственной конфигурации. Так, (*S*)-энантиомер конъюгата **85a** проявлял большую активность, чем соединение (*R*)-**85a** (при близкой токсичности (*S*)- и (*R*)-**85a**). Величина SI для (*S*)-**85a** и (*R*)-**85a** составляла 64 и 18 соответственно. Индекс селективности для рацемического соединения [(*RS*)-**85a**] имел промежуточное значение (SI 32).

Изолированные структурные фрагменты молекулы **85a**: 6-(пурин-6-ил)аминогексановая кислота (**55c**), амин (*RS*)-**6c**, его производные (*RS*)-**80c** и (*RS*)-**82c** не были активными в отношении вирус-индуцированного ЦПЭ. Таким образом, высокую анти-HSV-1 активность соединения **85a** обеспечивало только сочетание в одной молекуле фрагментов пурина, хирального гетероциклического амина и линкерного фрагмента.

^{***} Тестирование противовирусной активности проведено проф. д.б.н. Галеговым Г.А. и к.б.н. Андроновой В.Л. в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского (НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ) (г. Москва)

Таблица 3 – Активность пуринсодержащих производных хиральных гетероциклических аминов и некоторых родственных соединений

| Соединение | Цитотоксичность (CC ₅₀ , мкмоль/л) ^a | HSV-1/L ₂ | | HSV-1/L ₂ /R | |
|---------------------------|---|--|-----------------|--|-----------------|
| | | IC ₅₀ , мкмоль/л ^б | SI ^в | IC ₅₀ , мкмоль/л ^б | SI ^в |
| 55c | 1800.00±16.67 | 2375 | <1 | 2375 | <1 |
| (<i>RS</i>)- 6c | 1445.84±79.17 | 594 | 2 | 891 | 2 |
| (<i>RS</i>)- 79b | 1445.84±79.17 | 594 | 2 | 891 | 2 |
| (<i>S</i>)- 79b | >296.88 | 37.11 | >8 | 37.11 | >8 |
| (<i>R</i>)- 79b | 167.61±9.66 | 74.22 | 2 | 74.22 | 2 |
| (<i>RS</i>)- 80c | 1075.0±9.0 | 594 | 2 | 594 | 2 |
| (<i>RS</i>)- 82c | 656.25±27.08 | 594 | 1 | 594 | 1 |
| (<i>S</i>)- 84c | 660.80±5.30 | 660.20 | 1 | 660.20 | 1 |
| (<i>R</i>)- 84c | 462.50±11.50 | 148.44 | 3 | 148.44 | 3 |
| (<i>S</i>)- 84e | 364.52±35.10 | 37 | 10 | 74 | 5 |
| (<i>R</i>)- 84e | 231.35±0.97 | 74 | 3 | 74 | 3 |
| (<i>S</i>)- 84d | 767.78±8.89 | 74 | 10 | 74 | 10 |
| (<i>R</i>)- 84d | 760.00±16.67 | 74 | 10 | 74 | 10 |
| (<i>S</i>)- 85a | 293.48±15.55 | 4.6 | 64 | 4.6 | 64 |
| (<i>R</i>)- 85a | 316.31±11.96 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| (<i>RS</i>)- 85a | 293.37±21.64 | 9.3 | 32 | 9.3 | 32 |
| (<i>S</i>)- 87 | 696.15±34.12 | 74 | 9 | 74 | 9 |
| (<i>S</i>)- 93a | >1187.5 | 37.11 | >32 | 37.11 | >32 |
| (<i>R</i>)- 93a | 855.82±6.28 | 37.11 | 23 | 37.11 | 23 |
| (<i>S</i>)- 94a | 1865.62±34.38 | 593.75 | 3.1 | 1187.5 | 1.6 |
| (<i>R</i>)- 94a | 1441.38±75.86 | 445.32 | 3.2 | 445.32 | 3.2 |
| (<i>S</i>)- 94b | 730.77±50.00 | 593.75 | 1.2 | 593.75 | 1.2 |
| (<i>R</i>)- 94b | 690.38±36.53 | 296.88 | 2.3 | 296.88 | 2.3 |
| (<i>S</i>)- 94c | 1982.76±65.52 | 593.75 | 3.3 | 593.75 | 3.3 |
| (<i>R</i>)- 94c | >875 | 218.75 | >4 | не определяли | |
| Ацикловир | >444 | 1.73 | >256 | >444 | 1 |
| Рибавирин | >4098 | 1025 | >4 | 1025 | >4 |
| Фоскарнет | >667 | 104 | >6.4 | 104 | >6.4 |

^a концентрация соединения, необходимая для снижения выживаемости клеток Vero E6 на 50%; ^б концентрация соединения, обеспечивающая 50% ингибирование развития вирусиндуцированного ЦПЭ на 50% по сравнению с полным ЦПЭ на инфицированной контрольной культуре; ^в индекс селективности (рассчитывается как отношение CC₅₀/IC₅₀).

Таким образом, в главе 3 диссертации представлены синтетические подходы к новым производным пурина, имеющим в своей структуре остатки природных аминокислот, а также гетероциклических аминов (в том числе впервые получен ряд энантимерно чистых производных пурина). Продемонстрирована возможность получения нуклеозидов на основе полученных конъюгатов пурина. Среди полученных соединений обнаружены производные, обладающие высокой активностью в отношении *M. tuberculosis* и вируса герпеса простого типа 1, в том числе в отношении штаммов с устойчивостью к существующим видам терапии.

Глава 4 Синтез и свойства карборансодержащих аминокислот

Соединения с высоким содержанием бора привлекают значительное внимание в связи с возможностью использования производных такого рода в качестве агентов для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) опухолей. Разработка методов получения

карборансодержащих производных природных аминокислот способна служить основой новых эффективных агентов для БНЗТ, обладающих низкой токсичностью, хорошей биодоступностью и избирательностью накопления. Интерес к производным карборанов обусловлен также возможностью получения на их основе модуляторов различных рецепторов. В последние годы карбораны и их производные находят применение в конструировании молекулярных устройств и создании инновационных материалов.

4.1 Синтез карборансодержащих производных и аналогов природных аминокислот

Производные икосаэдрического *клозо*-карборана отличаются высокой липофильностью, химической устойчивостью и могут обладать особым видом хиральности. При наличии двух различных заместителей при атомах бора и углерода, принадлежащих к одной грани *клозо*-карборана, такие производные являются планарно-хиральными и существуют в виде смесей энантиомеров. К таким соединениям относятся *N*-защищенные аминокислоты **95a-d** (рис. 9).

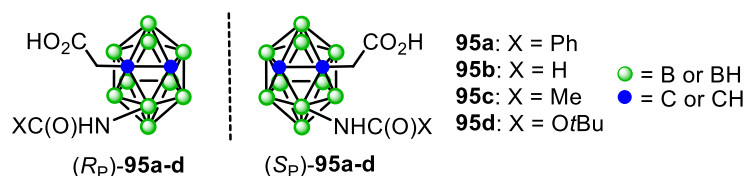


Рисунок 9 – Планарно-хиральные *N*-защищенные карборанил-аминокислоты **95a-d**

Поскольку стереохимический аспект имеет большое значение для медицинской химии и науки о материалах, мы уделяли особое внимание анализу изомерного состава планарно-хиральных производных карборана и получению стереоизомерно чистых соединений.

Нами впервые получены в энантиомерно чистом виде *N*- и *C*-защищенные производные планарно-хиральной (3-амино-*орто*-карборан-1-ил)уксусной кислоты. Preparative separation of enantiomers of benzoyl-amino acid **95a** by VJX on HPLC allowed to obtain acids (*R_p*)-**95a** and (*S_p*)-**95a** with *ee* > 99% (scheme 47).

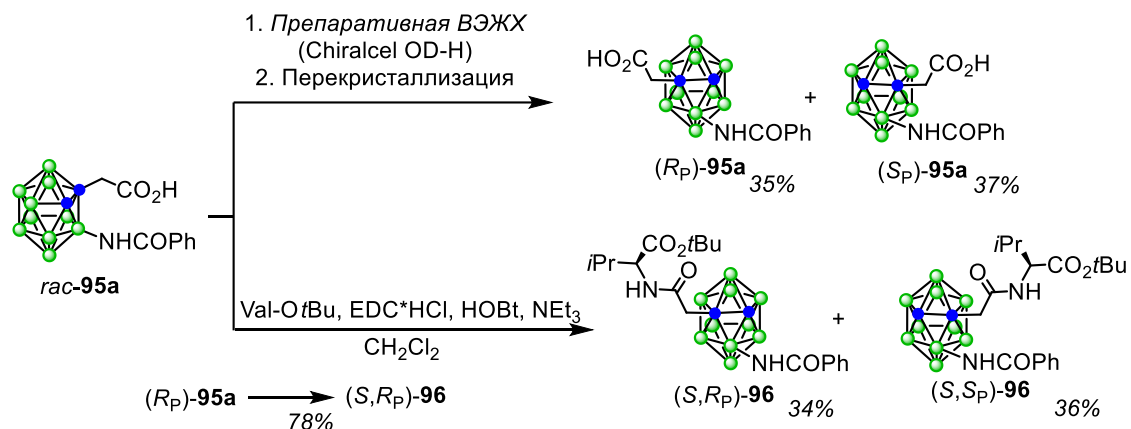


Схема 47

Для отнесения конфигурации энантиомеров кислоты **95a** проводили ее конденсацию с *трет*-бутиловым эфиром (*S*)-валина (схема 47) и анализировали диастереомерный состав амида **96** методом ВЭЖХ. Абсолютную конфигурацию амида (*S_p, S*)-**96**, содержащего в молекуле хиральный центр и хиральную плоскость, определяли с помощью РСА.

Исходя из рацемических карборанил-кислот **95b** и **95c**, синтезированы

бензиловые эфиры **97a,b** (схема 48). (*R_P*)- и (*S_P*)-энантиомеры эфира **97b** (*ee* > 98%) получены с помощью препаративной ВЭЖХ на ХНФ.

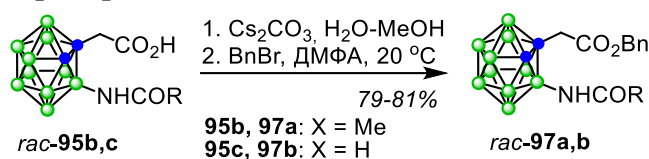
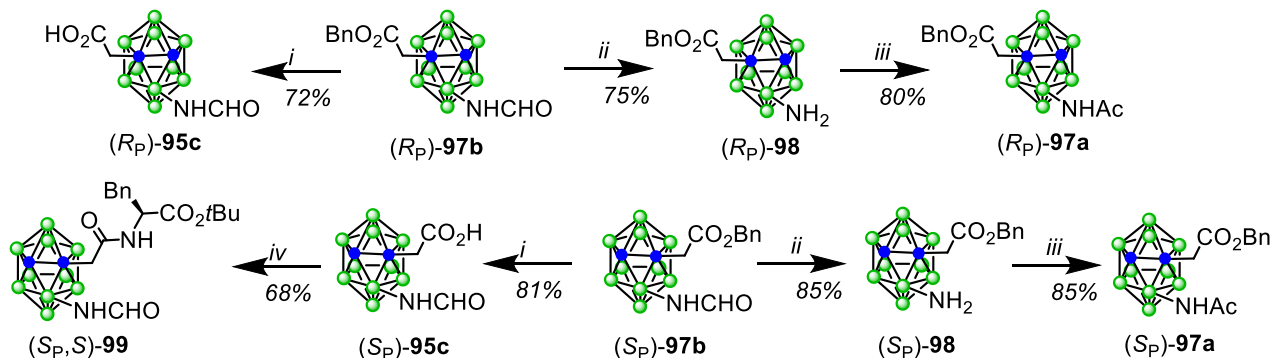


Схема 48

Гидрогенолиз бензиловых эфиров (*R_P*)-**97b** и (*S_P*)-**97b** приводил к энантиомерно чистым кислотам (*R_P*)-**95c** и (*S_P*)-**95c** (схема 49).

Аминоэфиры (*R_P*)-**98** и (*S_P*)-**98** получены в результате отщепления формильной группы соединений **97b**. Из аминоэфиров **98** синтезированы соответствующие ацетил-производные (*R_P*)-**97a** и (*S_P*)-**97a**. Отнесение конфигурации планарно-хиральных производных карборанил-аминокислоты **95c**, **97a,b**, **98** сделано на основании PCA амида (*S,S_P*)-**99**, полученного из энантиомерно чистой кислоты (*S_P*)-**95c** и *tert*-бутилового эфира (*S*)-фенилаланина.

Энантиомерно чистые соединения **95a-c**, **97a,b** и **98** являются ценными строительными блоками для получения производных *орто*-карборана различной структуры.



Реагенты и условия: i) H₂, Pd/C, 25 °C; ii) AcCl, BnOH, 0 - 20 °C; iii) AcCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 20 °C; iv) Phe-OtBu, EtOCOCl, NMM, ТГФ, -20 - +20 °C

Схема 49

В результате конденсации рацемических *N*-защищенных аминокислот **95a-d** и алкиловых эфиров альфа-аминокислот **100a-c** карбодимидным методом получены карборансодержащие амиды **101a-g** (в виде смесей диастереомеров) (схема 50).

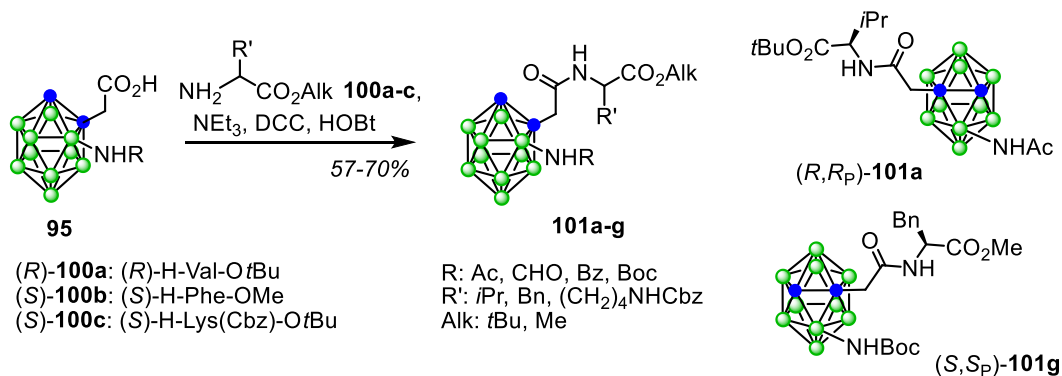
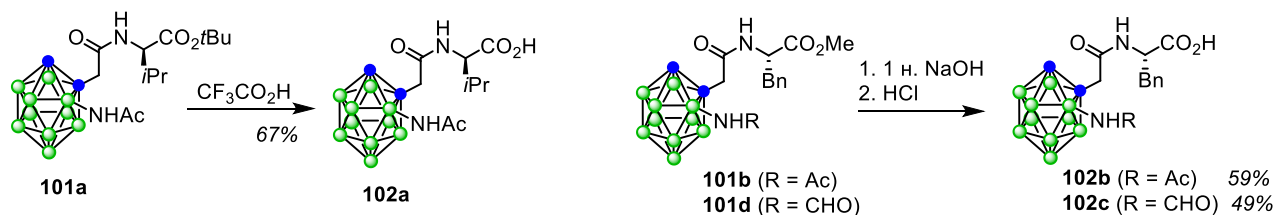


Схема 50

Индивидуальные диастереомеры соединений **101a**, **101d** и **101g** удалось выделить с помощью перекристаллизации [(*R,R_P*)-**101a**] или флеш-хроматографии на силикагеле [(*S,S_P*)-**101d**, (*S,R_P*)-**101d**, (*S,S_P*)-**101g**]. Отнесение конфигурации фрагмента

карборана в амидах (R,R_P)-**101a** и (S,S_P)-**101g** проведено с помощью РСА.

На примере соединений **101a,b,d** показана возможность гидролиза сложноэфирных групп (схема 51). Карборанилацетил-аминокислоты **102a-c** получены с высокими выходами.



Из *tert*-бутиловых эфиров (S)-аминокислот, синтезированы новые производные аминокислот **99**, **101a,h-k**, содержащих планарно-хиральный фрагмент карборана (схема 52).

Разработаны методы анализа диастереомерного состава производных карборана с помощью ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР ^1H . Каждый из (S,S_P)- и (S,R_P)-диастереомеров соединений **99**, **101a,h-k** был получен в индивидуальном виде. Отнесение конфигурации амидов сделано на основании РСА индивидуальных диастереомеров (например, представленных на рис. 10).

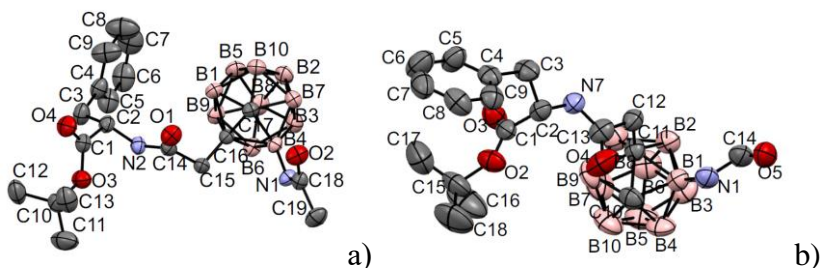
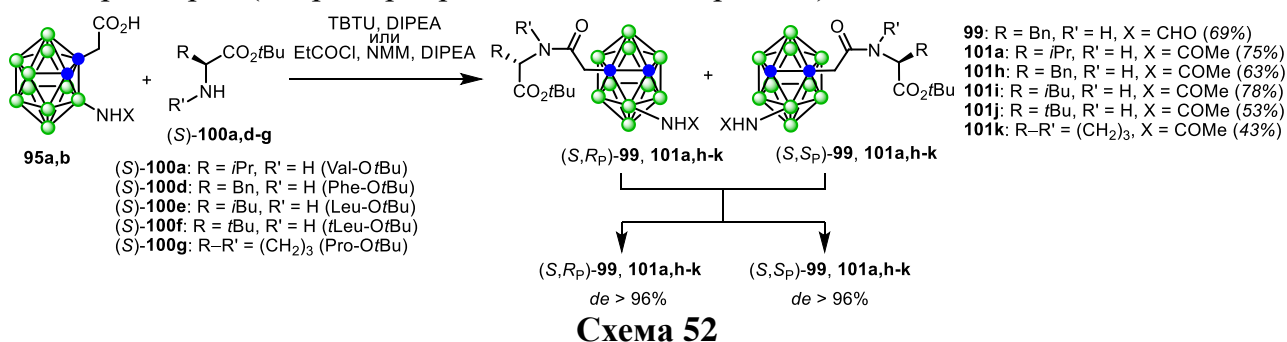


Рисунок 10 – Структуры соединений (S,R_P)-**101h** (a) и (S,S_P)-**99** (b) в представлении эллипсоидами 50% вероятности (атомы водорода не показаны) (данные РСА)

Важными требованиями к потенциальным агентам для БНЗТ являются высокая растворимость в воде и способность накапливаться опухолевыми клетками. Одним из способов получения таких соединений является получение конъюгатов карборана с полифункциональными аминокислотами. Наличие свободных амино- и карбоксильных групп в аминокислотном фрагменте делают возможным получение водорастворимых солей борсодержащих производных аминокислот.

Нами разработаны методы синтеза карборансодержащих производных полифункциональных аминокислот: лизина, глутаминовой, аспарагиновой кислот и гомоцистеина, в которых карборанильный заместитель находится в боковой цепи, а карбоксильная и амино-группы в альфа-положении являются незамещенными.

Получены амиды **103a-c** и **104a-c** на основе карборанил-уксусных кислот **95a,d,e** и метилового эфира N^α -трифторацетил-(S)-лизина (схема 53). Псевдо-

дипептид **105** со свободными функциональными группами получен, исходя из Вос-аминокислоты **95d**.

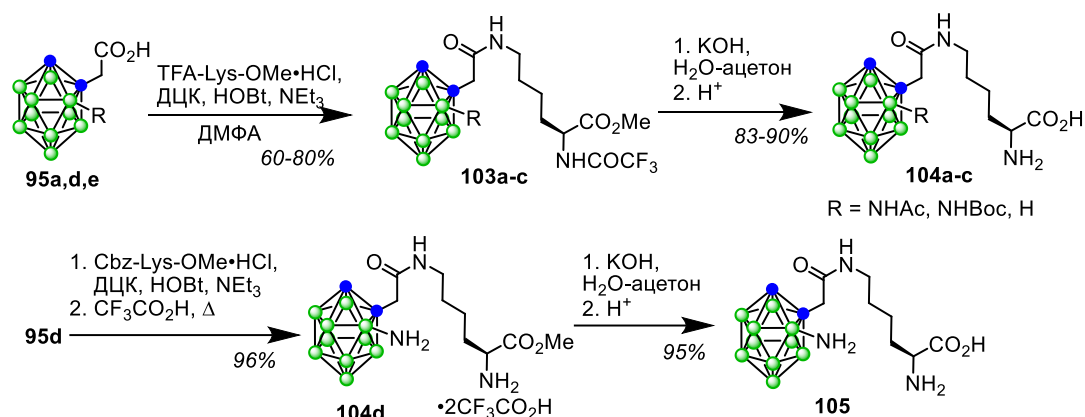


Схема 53

Синтезированы новые *орто*-карборан-замещенные производные (*S*)-аспарагина (**107a**, **108a**) и (*S*)-глутамина (**107b**, **108b**) (схема 54). Конденсация энантичистых Вос-*трет*-бутиловых эфиров **65a,b** с 3-амино-*орто*-карбораном (**106a**) и последующее отщепление защитных групп соединений **107a,b** в одну стадию позволило получить (карборан-3-ил)-(*S*)-аспарагин (**108a**) и (карборан-3-ил)-(*S*)-глутамин (**108b**).

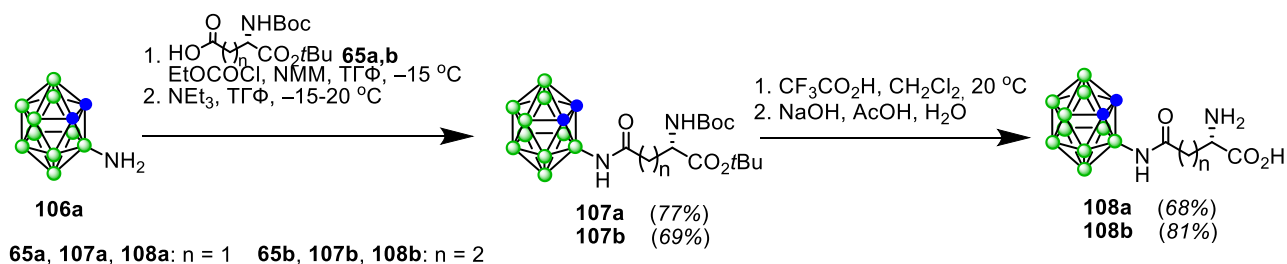


Схема 54

Установлено, что синтез карборанил-производных моноаминодикарбоновых кислот по предложенному нами пути (схема 54) не сопровождается рацемизацией. Для этого конъюгат **108b** трансформировали в амидоэфир (*S*)-**109** (схема 55). Ее соединения (*S*)-**109** составлял 97.6% и был равен *ee* соединения-свидетеля, полученного после обработки (*S*)-глутаминовой кислоты ($ee \geq 99.6\%$) аналогично соединению **108b**.

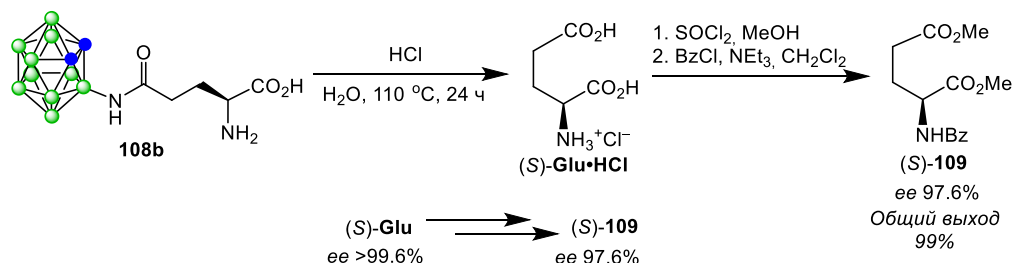


Схема 55

Исходя из защищенной (*S*)-аспарагиновой кислоты **65a**, получены новые производные (*S*)-гомоцистеина **112-114**, содержащие фрагмент *мета*-карборана (схема 56). Нуклеофильное замещение мезилоксигруппы соединения **111** 9-тио-*мета*-карбораном (**106b**) с последующим окислением позволяло получить производное гомоцистеин-сульфоксида **113**. Его обработка трифторуксусной кислотой приводила к аминокислоте **114** в виде смеси диастереомеров.

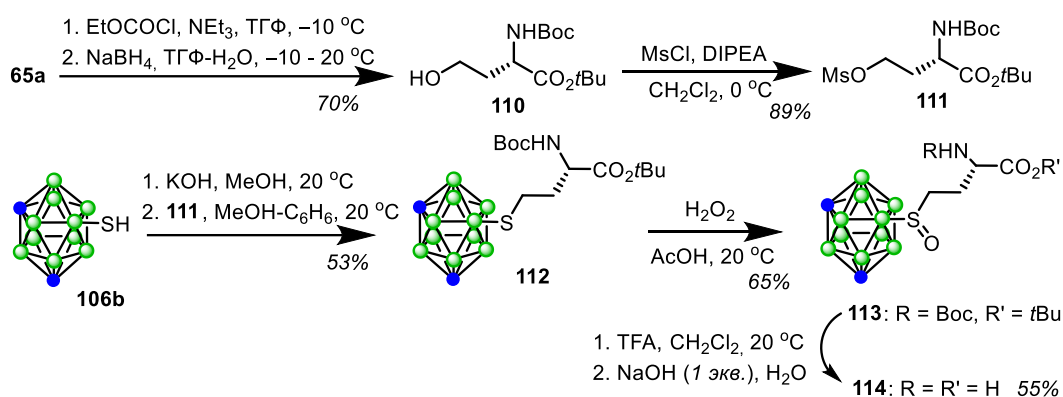


Схема 56

Таким образом, мы впервые синтезировали ряд новых карборансодержащих производных аминокислот, в том числе производные полифункциональных аминокислот с остатком карборана в составе боковой цепи, а также энантиомерно чистые планарно-хиральные карборансодержащие аналоги аминокислот и дипептидов.

4.2 Исследование пьезоэлектрических свойств монокристаллов хиральных производных карборанил-аминокислот^{†††}

В последние годы производные карборанов привлекают интерес в качестве основы для создания молекулярных устройств и материалов с уникальными свойствами. Нами начато исследование кристаллографических и пьезоэлектрических свойств хиральных карборанил-аминокислот и родственных соединений.

Установлено, что энантиомерно чистые карборансодержащие производные аминокислот **96**, **99**, **101a,h-k**, **108b** склонны к образованию кристаллов, принадлежащих к хиральным пространственным группам. Важную роль в формировании их молекулярной укладки играют межмолекулярные водородные связи (ММВС) (по данным РСА).

Локальный пьезоэлектрический отклик кристаллов синтезированных производных карборана измеряли методом силовой микроскопии пьезоэлектрического отклика (СМПО) в латеральном и вертикальном направлениях. Нами впервые обнаружена пьезоэлектрическая активность планарно-хиральных карборансодержащих производных аминокислот.

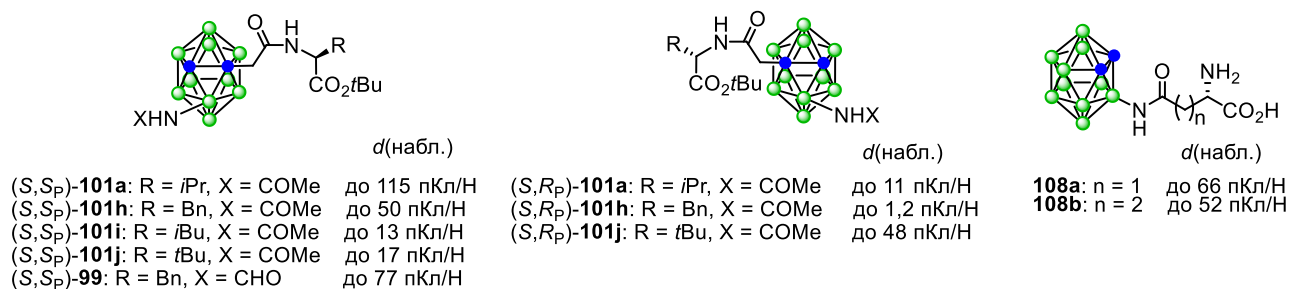


Рисунок 11

Величины эффективных пьезоэлектрических коэффициентов $d_{\text{набл.}}$, найденные исходя из линейной зависимости локального пьезоэлектрического отклика от

^{†††} Изучение морфологии и измерения пьезоэлектрического отклика проведены на базе ЦКП «Современные нанотехнологии» Уральского федерального университета (г. Екатеринбург) под руководством д.ф.-м.н. проф. Шура В.Я.

напряжения на кантилере, в ряде случаев превышали 50 пКл/Н (рис. 11).^{†††}

Наибольший пьезоотклик был определен для кристаллов дипептидов (S,S_P)-**101a** и (S,S_P)-**101h**, содержащих фрагменты валина и фенилаланина ($d_{\text{набл.}}$ до 115 и 77 пКл/Н соответственно). Кристаллы амида (S,S_P)-**101a** принадлежат к моноклинной сингонии и вытянуты вдоль оси $0b$ (по данным PCA); молекулы (S,S_P)-**101a** уложены слоями, стабилизированными цепочками ММВС (рис. 12).

По-видимому, существенная пьезоактивность кристаллов амидов (S,S_P)-**101a** и (S,S_P)-**101h** обусловлена наличием в них некомпенсированного дипольного момента, направление которого не совпадает с направлениями

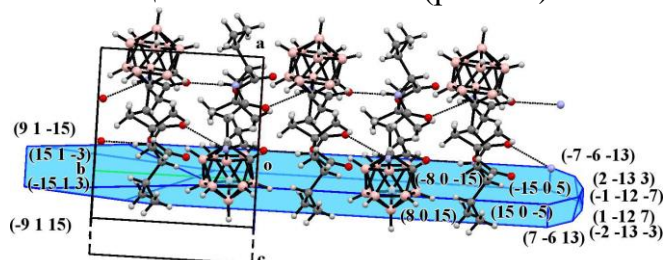


Рисунок 12 – Фрагмент молекулярной упаковки соединения (S,S_P)-**101a** (по данным PCA)

осей элементарной ячейки.

Пьезоотклик кристаллов амида (R,R_P)-**101a** был близким по величине, но отличался по направлению от пьезоотклика энантиомерного соединения (S,S_P)-**101a** ($d_{\text{набл.}}$ до 130 пКл/Н). Пьезоэлектрическая активность диастереомерного амида (S,R_P)-**101a** была существенно меньшей (до 11 пКл/Н). Замена фрагмента валина на остатки других аминокислот с алифатической боковой цепью (например, соединения (S,S_P)-**101i**, (S,R_P)-**101j**, (S,S_P)-**101j**) приводила к уменьшению эффективного пьезоотклика, несмотря на сохранение общего мотива кристаллической упаковки.

Величины эффективных пьезоэлектрических коэффициентов для кристаллов карборанил-(S)-аспарагина (**108a**) и карборанил-(S)-глутамина (**108b**) достигали 66 и 52 пКл/Н соответственно.

Молекулярная упаковка аминокислоты **108b** представлена чередующимися слоями, образованными гидрофобными карборановыми кластерами и полярными аминокислотными фрагментами (рис. 13). Наличие дипольного момента, направленного вдоль наиболее развитой грани кристалла (1 0 0) и вызванного ориентацией аминокислотных фрагментов под углом к этой плоскости, по-видимому, обуславливает значительный пьезоотклик в латеральном направлении.

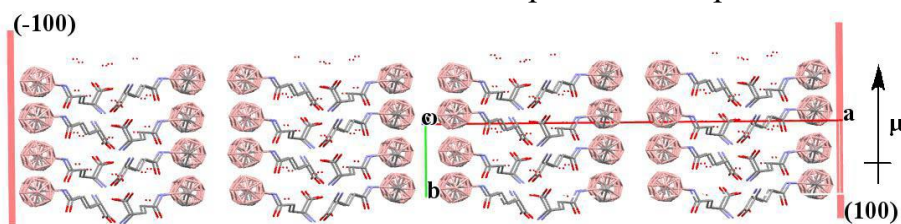


Рисунок 13 – Молекулярная упаковка и дипольный момент в кристалле аминокислоты **108b** (плоскость 1 0 0 соответствует наиболее развитой поверхности кристалла)

Исследование структуры и свойств планарно-хиральных производных карборана требует дальнейшего изучения и открывает перспективы создания новых материалов.

Таким образом, нами впервые установлено, что среди карборансодержащих производных аминокислот, обладающих центральной и планарной хиральностью,

^{†††} Измерение локального пьезоэлектрического отклика в каждом случае произведено вдоль произвольно выбранного направления в кристалле.

имеются соединения, кристаллы которых обладают выраженной пьезоэлектрической активностью, сравнимой с таковой классических неорганических пьезоэлектриков и превышающей пьезоактивность большинства органических соединений. Это позволяет рассматривать хиральные производные аминокислот, в том числе борсодержащие, в качестве перспективных объектов исследования для медицинской физики, способных служить основой для биосовместимых и безвредных для окружающей среды сенсоров, актюаторов и других микроэлектромеханических систем.

ВЫВОДЫ

1. Выполнен цикл работ по кинетическому разделению рацемических аминов. Аминокислоты и соединения близкой структуры использованы в качестве синтетической платформы для создания ряда высокоселективных хиральных реагентов – хлорангидридов *N*-ацил-, *N*-сульфониламинокислот, 2-арил- и 2-арилоксиалкановых кислот.
2. Разработаны эффективные методы получения хиральных гетероциклических аминов с высокой энантиомерной чистотой (*ee* >99%), в том числе недоступных другими методами.
3. Впервые обнаружены примеры обращения стереоселективности ацилирования в результате небольшого изменения структуры ацилирующего агента при сохранении его стереоконфигурации. Продемонстрирована принципиальная возможность параллельного кинетического разделения с использованием двух разделяющих агентов, полученных на основе одного хирального предшественника, производного природной аминокислоты (*S*)-фенилаланина.
4. На основании квантово-химических расчетов показано, что диастереоселективное ацилирование 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазинов хиральными хлорангидридами протекает по синхронному S_N2 -подобному механизму. Установлена важная роль ароматических взаимодействий для стереоселективного протекания реакции. Получено хорошее соответствие между результатами расчетов и экспериментальными данными.
5. Предложены пути синтеза новых производных пурина и 2-аминопурина, содержащих остатки природных аминокислот, фрагменты хиральных гетероциклических аминов. Методы получения энантиомерно чистых конъюгатов пурина и анализа их энантиомерного состава разработаны впервые. Впервые проведено хемо-энзиматическое гликозилирование производных 2-аминопурина, содержащих в положении 6 остатки аминокислот и хиральных аминов.
6. В результате скрининга соединений с антимикобактериальной и антигерпетической активностью среди производных пурина, содержащих остатки аминокислот и хиральных аминов, обнаружен ряд производных, проявляющих высокую активность в отношении возбудителей туберкулеза и вируса герпеса, в том числе лекарственно-устойчивых штаммов. Продемонстрирована взаимосвязь структуры производных пурина и их биологической активности. Установлено, что активность новых антимикобактериальных и противогерпетических агентов на основе пурина и 2-аминопурина существенно зависит от стереоконфигурации.
7. Разработаны методы получения новых карборансодержащих производных аминокислот, в том числе обладающих свойством планарной хиральности. Впервые получены энантиомерно чистые производные планарно-хиральной аминокислоты на основе *клозо*-карборана, представляющие интерес для получения новых

борсодержащих биологически активных соединений.

8. Впервые среди карборансодержащих производных аминокислот обнаружены соединения, кристаллы которых обладают значительной пьезоэлектрической активностью, превышающей таковую большинства органических соединений. Установлено, что пьезоэлектрическая активность производных карборана связана с наличием в кристаллах некомпенсированного дипольного момента, обусловленного взаимной ориентацией остатков *клозо*-карборана и аминокислотных фрагментов.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования. Разработанная методология кинетического разделения рацемических аминов с использованием производных аминокислот и родственных соединений в дальнейшем может быть успешно использована для получения энантиомерно чистых соединений: аминов и хиральных кислот. Предложенные пути модификации производных азотсодержащих гетероциклов с использованием хиральных строительных блоков перспективны для получения новых производных аденина и других природных соединений, потенциальных лекарственных средств. Углубленные исследования впервые обнаруженных в работе пьезоэлектрических свойств хиральных производных *клозо*-карборана могут привести к созданию биосовместимых и безвредных для окружающей среды пьезоэлектрических материалов и устройств.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях.

Статьи в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК и Аттестационным советом УрФУ:

1. **Gruzdev D.A.** Synthesis of *N*-[(3-amino-1,2-dicarba-*closo*-dodecaboran-1-yl)-acetyl] derivatives of α -amino acids / Levit G.L., Krasnov V.P., **Gruzdev D.A.**, Demin A.M., Bazhov I.V., Sadretdinova L.Sh., Ol'shevskaya V.A., Kalinin V.N., Cheong C.S., Chupakhin O.N., Charushin V.N. // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **2007**, 72 (12), 1697–1706. (0,63 п.л. / 0,06 п.л.) *Scopus*
2. **Груздев Д.А.** Синтез новых карборанил производных α -аминокислот / **Груздев Д.А.**, Левит Г.Л., Бажов И.В., Дёмин А.М., Садретдинова Л.Ш., Ольшевская В.А., Калинин В.Н., Краснов В.П., Чупахин О.Н. // *Известия Академии наук. Серия химическая* **2010**, № 1, 110–115 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, 59 (1), 110–115]. (0,38 п.л. / 0,04 п.л.) *Scopus*
3. **Груздев Д.А.** Хлорангидриды 2-арилпропионовых кислот в кинетическом разделении рацемических гетероциклических аминов / Чулаков Е.Н., **Груздев Д.А.**, Левит Г.Л., Садретдинова Л.Ш., Краснов В.П., Чарушин В.Н. // *Известия Академии наук. Серия химическая* **2011**, № 5, 926–931 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, 60 (5), 948–954]. (0,38 п.л. / 0,06 п.л.) *Scopus*
4. **Груздев Д.А.** Синтез энантиомеров 6-нитро- и 6-амино-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов / **Груздев Д.А.**, Левит Г.Л., Кодесс М.И., Краснов В.П. // *Химия гетероциклических соединений* **2012**, № 5, 805–814 [*Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48 (5), 748–757]. (0,63 п.л. / 0,16 п.л.) *Scopus*
5. **Gruzdev D.A.** Acylative kinetic resolution of racemic heterocyclic amines using *N*-phthaloyl-(*S*)-amino acyl chlorides with alkyl side chains / **Gruzdev D.A.**, Levit G.L., Krasnov V.P. // *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23 (24), 1640–1646. (0,44 п.л. / 0,15 п.л.) *Scopus, Web Of Science*
6. **Gruzdev D.A.** Enantiomers of all-*cis*-5-(4-bromophenyl)-4-*tert*-butoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-pyrrolidine: preparative HPLC separation and acylative kinetic resolution

of the racemate / Chulakov E.N., **Gruzdev D.A.**, Levit G.L., Kudryavtsev K.V., Krasnov V.P. // *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23 (24), 1683–1688. (0,38 п.л. / 0,08 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

7. **Gruzdev D.A.** A comparative study on the acylative kinetic resolution of racemic fluorinated and non-fluorinated 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and 3,4-dihydro-3-methyl-2*H*-[1,4]benzoxazines / **Gruzdev D.A.**, Chulakov E.N., Levit G.L., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Krasnov V.P. // *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24 (19), 1240–1246. (0,44 п.л. / 0,07 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

8. **Груздев Д.А.** Хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина в кинетическом разделении рацемических гетероциклических аминов / **Груздев Д.А.**, Вакаров С.А., Левит Г.Л., Краснов В.П. // *Химия гетероциклических соединений* **2013**, № 12, 1936–1950 [*Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 49 (12), 1795–1807]. (0,94 п.л. / 0,23 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

9. **Груздев Д.А.** Диастереоселективное ацилирование рацемических гетероциклических аминов хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина и его структурными аналогами / Вакаров С.А., **Груздев Д.А.**, Чулаков Е.Н., Садретдинова Л.Ш., Ежикова М.А., Кодесс М.И., Левит Г.Л., Краснов В.П. // *Химия гетероциклических соединений* **2014**, № 6, 908–927 [*Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50 (6), 838–855]. (1,25 п.л. / 0,16 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

10. **Gruzdev D.A.** Novel synthetic routes to *N*-(2-amino-9*H*-purin-6-yl)-substituted amino acids / Vigorov A.Yu., Krasnov V.P., **Gruzdev D.A.**, Men'shikova A.A., Demin A.M., Levit G.L., Charushin V.N. // *Mendeleev Communications* **2014**, 24 (1), 35–36. (0,13 п.л. / 0,02 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

11. **Груздев Д.А.** Синтез энантиомеров *N*-(2-аминопурин-6-ил)аминокислот / Краснов В.П., Вигоров А.Ю., **Груздев Д.А.**, Левит Г.Л., Демин А.М., Низова И.А., Тумашов А.А., Садретдинова Л.Ш., Горбунов Е.Б., Чарушин В.Н. // *Известия Академии наук. Серия химическая* **2015**, № 9, 2106–2113 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, 64 (9), 2106–2113]. (0,50 п.л. / 0,05 п.л.) *Scopus*

12. **Груздев Д.А.** Синтез конъюгатов пурина и 2-аминопурина, содержащих в положении 6 фрагменты гетероциклических аминов / **Груздев Д.А.**, Мусияк В.В., Чулаков Е.Н., Левит Г.Л., Краснов В.П. // *Химия гетероциклических соединений* **2015**, 51 (8), 738–744. [*Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51 (8), 738–744]. (0,44 п.л. / 0,09 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

13. **Gruzdev D.A.** Synthesis of enantiomers of 3-methyl- and 3-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]benzothiazines and their 1,1-dioxides via an acylative kinetic resolution protocol / **Gruzdev, D.A.**, Chulakov E.N., Sadretdinova L.Sh., Kodess M.I., Levit G.L., Krasnov V.P. // *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26 (4), 186–194. (0,56 п.л. / 0,09 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

14. **Gruzdev D.A.** Diastereoselective acylation of 3,4-dihydro-3-methyl-2*H*-[1,4]benzoxazines with 2-phenoxy carbonyl chlorides / Vakarov S.A., **Gruzdev D.A.**, Sadretdinova L.Sh., Chulakov E.N., Pervova M.G., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Levit G.L., Krasnov V.P. // *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26 (5-6), 312–319. (0,50 п.л. / 0,06 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

15. **Gruzdev D.A.** Synthesis of novel purin-6-yl conjugates with heterocyclic amines linked via 6-aminohexanoyl fragment / Krasnov V.P., **Gruzdev D.A.**, Chulakov E.N., Vigorov A.Yu., Musiyak V.V., Matveeva T.V., Tumashov A.A., Levit G.L., Charushin V.N. //

Mendeleev Communications **2015**, 25 (6), 412–414. (0,19 п.л. / 0,02 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

16. **Gruzdev D.A.** Piezoelectric and ferroelectric properties of organic single crystals and films derived from chiral 2-methoxy and 2-amino acids / Nuraeva A.S., Vasileva D.S., Vasilev S.G., Zelenovskiy P.S., **Gruzdev D.A.**, Krasnov V.P., Olshevskaya V.A., Kalinin V.N., Shur V.Ya. // *Ferroelectrics* **2016**, 496 (1), 1–9. (0,56 п.л. / 0,06 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

17. **Gruzdev D.A.** Acylative kinetic resolution of racemic heterocyclic amines with (*R*)-2-phenoxypropionyl chloride / Vakarov S.A., **Gruzdev D.A.**, Chulakov E.N., Sadretdinova L.Sh., Tumashov A.A., Pervova M.G., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N. // *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, 27 (24), 1231–1237. (0,44 п.л. / 0,04 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

18. **Gruzdev D.A.** Chemoenzymatic arabinosylation of 2-aminopurines bearing the chiral fragment of 7,8-difluoro-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]benzoxazines / Eletskaia B.Z., Konstantinova I.D., Paramonov A.S., Esipov R.S., **Gruzdev D.A.**, Vigorov A.Yu., Levit G.L., Miroshnikov A.I., Krasnov V.P., Charushin V.N. // *Mendeleev Communications* **2016**, 26 (1), 6–8. (0,19 п.л. / 0,02 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

19. **Gruzdev D.A.** Synthesis and antimycobacterial activity of *N*-(2-aminopurin-6-yl) and *N*-(purin-6-yl) amino acids and dipeptides / Krasnov V.P., Vigorov A.Yu., Musiyak V.V., Nizova I.A., **Gruzdev D.A.**, Matveeva T.V., Levit G.L., Kravchenko M.A., Skornyakov S.N., Bekker O.B., Danilenko V.N., Charushin V.N. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, 26 (11), 2645–2648. (0,25 п.л. / 0,02 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

20. **Груздев Д.А.** Синтез и пьезоэлектрические свойства производных *N*-фталойлглутаминовой кислоты / Устинова В.О., Вигоров А.Ю., **Груздев Д.А.**, Нураева А.С., Низова И.А., Чулаков Е.Н., Садретдинова Л.Ш., Слепухин П.А., Зеленевский П.С., Шур В.Я., Краснов В.П. // *Известия Академии наук. Серия химическая* **2017**, № 8, 1439–1445 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2017**, 66 (8), 1439–1445]. (0,44 п.л. / 0,04 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

21. **Груздев Д.А.** Синтез орто-карборанил производных (*S*)-аспарагина и (*S*)-глутамина / **Груздев Д.А.**, Левит Г.Л., Ольшевская В.А., Краснов В.П. // *Журнал органической химии* **2017**, 53 (5), 756–762 [*Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53 (5), 769–776]. (0,44 п.л. / 0,11 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

22. **Груздев Д.А.** Туберкулоостатическая активность производных 2-амино-6-хлорпурина / Краснов В.П., Вигоров А.Ю., **Груздев Д.А.**, Левит Г.Л., Кравченко М.А., Скорняков С.Н., Беккер О.Б., Маслов Д.А., Даниленко В.Н., Чарушин В.Н. // *Химико-фармацевтический журнал* **2017**, 51 (9), 20–23 [*Pharm. Chem. J.* **2017**, 51 (9), 769–772]. (0,25 п.л. / 0,03 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

23. **Gruzdev D.A.** Morphology and piezoelectric characterization of thin films and microcrystals of *ortho*-carboranyl derivatives of (*S*)-glutamine and (*S*)-asparagine / Nuraeva A.S., Zelenovskiy P.S., Slashchev A., **Gruzdev D.A.**, Slepukhin P.A., Olshevskaya V.A., Krasnov V.P., Kholkin A.L., Shur V.Ya. // *Ferroelectrics* **2017**, 509 (1), 113–123. (0,69 п.л. / 0,08 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

24. **Gruzdev D.A.** Synthesis and antimycobacterial activity of novel purin-6-yl and 2-aminopurin-6-yl conjugates with (*S*)-aspartic and (*S*)-glutamic acids / **Gruzdev D.A.**, Chulakov E.N., Levit G.L., Kravchenko M.A., Krasnov V.P., Charushin V.N. // *Mendeleev Communications* **2017**, 27 (6), 547–549. (0,19 п.л. / 0,03 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

25. **Груздев Д.А.** Диастереоселективное ацилирование рацемических гетероциклических аминов хлорангидами *N*-фталойл- и *N*-нафталойл-(*S*)-аминокислот. Возможность параллельного кинетического разделения / **Груздев Д.А.**, Чулаков Е.Н., Садретдинова Л.Ш., Левит Г.Л., Краснов В.П., Чарушин В.Н. // *Доклады Академии Наук* **2018**, 483 (2), 394–398 [*Dokl. Chem.* **2018**, 483 (2), 293–296]. (0,38 п.л. / 0,06 п.л.) *Scopus, Web Of Science*
26. **Груздев Д.А.** Синтез *мета*-карборанил-(*S*)-гомоцистеин-сульфоксида / **Груздев Д.А.**, Устинова В.О., Левит Г.Л., Ольшевская В.А., Краснов В.П. // *Журнал органической химии* **2018**, 54 (10), 1564–1567 [*Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54 (10), 1579–1582]. (0,25 п.л. / 0,05 п.л.) *Scopus, Web Of Science*
27. **Груздев Д.А.** Анализ рацемических конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Тумапов А.А., **Груздев Д.А.**, Вигоров А.Ю., Мусияк В.В., Чулаков Е.Н., Левит Г.Л., Краснов В.П., Чарушин В.Н. // *Известия Академии наук. Серия химическая* **2018**, № 9, 1704–1709 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, 67 (9), 1704–1709]. (0,38 п.л. / 0,05 п.л.) *Scopus, Web Of Science*
28. **Груздев Д.А.** Производные пурина, обладающие противотуберкулезной активностью / **Груздев Д.А.**, Мусияк В.В., Левит Г.Л., Краснов В.П., Чарушин В.Н. // *Успехи химии* **2018**, 87 (6), 604–618 [*Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87 (6), 604–618]. (0,94 п.л. / 0,19 п.л.) *Scopus, Web Of Science*
29. **Gruzdev D.A.** New chiral proline-based catalysts for silicon and zirconium oxides-promoted asymmetric Biginelli reaction / Titova Yu.A., **Gruzdev D.A.**, Fedorova O.V., Alisienok O.A., Murashkevich A.N., Krasnov V.P., Rusinov G.L., Charushin V.N. // *Химия гетероциклических соединений* **2018**, 54 (4), 417–427 [*Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54 (4), 417–427]. (0,69 п.л. / 0,09 п.л.) *Scopus, Web Of Science*
30. Груздев Д.А. Взаимное кинетическое разделение 3-метил-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазинов и хлорангидридов 2-алкилоксикислот / Вакаров С.А., **Груздев Д.А.**, Садретдинова Л.Ш., Кодесс М.И., Тумапов А.А., Горбунов Е.Б., Левит Г.Л., Краснов В.П. // *Химия гетероциклических соединений* **2018**, 54 (4), 437–446 [*Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54 (4), 437–446]. (0,63 п.л. / 0,08 п.л.) *Scopus*
31. **Gruzdev D.A.** Mutual kinetic resolution of racemic 3,4-dihydro-3-methyl-2*H*-[1,4]benzoxazines with acyl chlorides of racemic *O*-phenyllactic acids and DFT modeling of transition states / Korolyova M.A., Vakarov S.A., Kozhevnikov D.N., **Gruzdev D.A.**, Levit G.L., Krasnov V.P. // *European Journal of Organic Chemistry* **2018**, (33), 4577–4585. (0,56 п.л. / 0,09 п.л.) *Scopus, Web Of Science*
32. **Gruzdev D.A.** Piezoactive amino acid derivatives containing fragments of planar-chiral *ortho*-carboranes / **Gruzdev D.A.**, Nuraeva A.S., Slepukhin P.A., Levit G.L., Zelenovskiy P.S., Shur V.Ya., Krasnov V.P. // *Journal of Materials Chemistry C* **2018**, 6 (32), 8638–8645. (0,50 п.л. / 0,07 п.л.) *Scopus*
33. **Gruzdev D.A.** Preparation of enantiomerically pure derivatives of (3-amino-1,2-dicarba-*closo*-dodecaboran-1-yl)acetic acid / **Gruzdev D.A.**, Ustinova V.O., Chulakov E.N., Ol'shevskaya V.A., Slepukhin P.A., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N. // *Journal of Organometallic Chemistry* **2018**, 876 (1), 50–56. (0,44 п.л. / 0,05 п.л.) *Scopus, Web Of Science*
34. Груздев Д.А. Кинетическое разделение рацемического 3-*трет*-бутил-4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина в ходе ацилирования хлорангидами хиральных кислот /

Вакаров С.А., Груздев Д.А., Чулаков Е.Н., Левит Г.Л., Краснов В.П. // *Известия Академии наук. Серия химическая* **2019**, № 4, 841–847 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, 68 (4), 841–847]. (0,44 п.л. / 0,09 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

35. Груздев Д.А. Стереоинверсия при диастереоселективном ацилировании производных бензоксазина 2-арилоксипропионилхлоридами / Вакаров С.А., Королёва М.А., Груздев Д.А., Первова М.Г., Левит Г.Л., Краснов В.П. // *Известия Академии наук. Серия химическая* **2019**, № 6, 1257–1263 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, 68 (6), 1257–1263]. (0,44 п.л. / 0,07 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

36. Груздев Д.А. Синтез энантиомерно чистых 2-арилоксикарбоновых кислот и их производных / Вакаров С.А., Груздев Д.А., Левит Г.Л., Краснов В.П., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. // *Успехи химии* **2019**, 88 (10), 1063–1080 [*Russ. Chem. Rev.* **2019**, 88 (10), 1063–1080]. (1,13 п.л. / 0,19 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

37. **Gruzdev D.A.** Enzymatic synthesis of novel purine nucleosides bearing a chiral benzoxazine fragment / Eletskaaya B.Z., **Gruzdev D.A.**, Krasnov V.P., Levit G.L., Kostromina M.A., Paramonov A.S., Kayushin A.L., Muzyka I.S., Muravyova T.I., Esipov R.S., Andronova V.L., Galegov G.A., Charushin V.N., Miroshnikov A.I., Konstantinova I.D. // *Chemical Biology & Drug Design* **2019**, 93 (4), 605–616. (0,75 п.л. / 0,05 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

38. **Gruzdev D.A.** Chirality-dependent growth of self-assembled diphenylalanine microtubes / Zelenovskiy P.S., Nuraeva A.S., Kopyl S., Arkhipov S.G., Vasilev S.G., Bystrov V.S., **Gruzdev D.A.**, Waliczek M., Svitlyk V., Shur V.Ya., Mafra L., Kholkin A.L. // *Crystal Growth & Design* **2019**, 19 (11), 6414–6421. (0,50 п.л. / 0,04 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

39. **Gruzdev D.A.** *N*-[ω -(Purin-6-yl)aminoalkanoyl] derivatives of chiral heterocyclic amines as promising anti-herpesvirus agents / Krasnov V.P., Musiyak V.V., Vozdvizhenskaya O.A., Galegov G.A., Andronova V.L., **Gruzdev D.A.**, Chulakov E.N., Vigorov A.Yu., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Levit G.L., Charushin V.N. // *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, (30), 4811–4821. (0,69 п.л. / 0,06 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

40. **Gruzdev D.A.** Synthesis and antimycobacterial activity of purine conjugates with (*S*)-lysine and (*S*)-ornithine / Musiyak V.V., **Gruzdev D.A.**, Kravchenko M.A., Vakhrusheva D.V., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N. // *Mendeleev Communications* **2019**, 29 (1), 11–13. (0,19 п.л. / 0,03 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

41. **Gruzdev D.A.** Fragment-based approach to novel bioactive purine derivatives / Krasnov V.P., Levit G.L., Musiyak V.V., **Gruzdev D.A.**, Charushin V.N. // *Pure and Applied Chemistry* **2020**, 92 (8), 1277–1295. (1,19 п.л. / 0,24 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

42. **Gruzdev D.A.** Chapter 4. Kinetic resolution using diastereoselective acylating agents as a synthetic approach to enantiopure amines / Levit G.L., **Gruzdev D.A.**, Krasnov V.P. // in *Advances in Organic Synthesis (Volume 12)* (ed. Atta-ur-Rahman, FRS). Bentham Science Publishers (Sharjah, UAE), 2018 – p. 151–199. (3,06 п.л. / 1,02 п.л.)

Монография

43. Груздев Д.А. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования / Краснов В.П., Груздев Д.А., Левит Г.Л. // Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2017. – 228 с. (ISBN 978-5-7996-2115-5) (14,25 п.л. / 4,75 п.л.)

Патенты

44. Патент РФ № 2570113 С1. МПК⁷ C07D 473/16, A61P 31/06. N-(2-

ацетамидопурин-6-ил)глицин, обладающий противотуберкулезной активностью / Кравченко М.А., Краснов В.П., Вигоров А.Ю., **Груздев Д.А.**, Левит Г.Л., Скорняков С.Н., Даниленко В.Н., Чарушин В.Н.; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН – заявл. 08.12.2014; опубл. 10.12.2015.

45. Патент РФ № 2599577 С2. МПК⁷ С07D 473/16, А61Р 35/00. Амиды *N*-(2-аминопурин-6-ил)-6-аминокапроновой кислоты, обладающие противоопухолевой активностью, и способ их получения / Краснов В.П., **Груздев Д.А.**, Левит Г.Л., Чулаков Е.Н., Вигоров А.Ю., Даниленко В.Н., Мусияк В.В., Вакаров С.А., Алексева М.Г.; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН – заявл. 21.01.2015; опубл. 10.08.2016.

46. Патент РФ № 2644351 С1. МПК⁷ С07D 473/02, А61К 31/52, А61Р 31/16. (3*S*)-4-[6-(Пурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин и (3*R*)-4-[6-(пурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин, обладающие противовирусной активностью / Мусияк В.В., Галегов Г.А., Андропова В.Л., Краснов В.П., Левит Г.Л., **Груздев Д.А.**, Чулаков Е.Н., Чарушин В.Н.; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН – заявл. 15.11.2016; опубл. 09.02.2018.