

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. Ломоносова

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ



На правах рукописи

Зарезин Данил Петрович

**СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ И ПЕПТИДОМИМЕТИКОВ НА ОСНОВЕ
МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ С ИЗОЦИАНИДАМИ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:

д. х. н., проф. Ненайденко В. Г.

МОСКВА 2018

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	3
2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
2.1. РЕАКЦИЯ АРНДТА-ЭЙСТЕРТА.....	8
2.2. ДРУГИЕ ПОДХОДЫ	14
2.3. СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ БЕТА-АМИНОКИСЛОТ	15
2.4. СИНТЕЗ ДЕПСИПЕПТИДОВ С ФРАГМЕНТОМ БЕТА-АМИНОКИСЛОТЫ.....	26
2.5. СИНТЕЗ ПЕПТИДОМИМЕТИКОВ	29
2.6. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ	37
2.7. СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	39
2.8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	63
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	64
3.1. СИНТЕЗ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ В-ИЗОЦИАНОКИСЛОТ.....	65
3.2. СИНТЕЗ ПЕПТИДНЫХ ЧАСТЕЙ ЖАСПАМИДА И ХОНДРАМИДА	72
3.3. РЕАКЦИЯ АЗИДО-УГИ СО ВТОРИЧНЫМИ АМИНАМИ.....	78
3.4. СИНТЕЗ ТЕТРАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИТИЗИНА.....	86
3.5. СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ ТЕТРАЗОЛИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ	93
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	97
4.1. СИНТЕЗ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ В-ИЗОЦИАНОКИСЛОТ.....	97
4.2. СИНТЕЗ ПЕПТИДНЫХ ЧАСТЕЙ ЖАСПАМИДА И ХОНДРАМИДА	119
4.3. РЕАКЦИЯ АЗИДО-УГИ СО ВТОРИЧНЫМИ АМИНАМИ.....	130
4.4. СИНТЕЗ ТЕТРАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИТИЗИНА.....	146
4.5. СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ ТЕТРАЗОЛИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ	160
5. ВЫВОДЫ	165
6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	166

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цели работы: Среди различных органических соединений изонитрилы занимают особое место, в связи со своим уникальным строением и реакционной способностью. Особенностью данного класса органических соединений является то, что изонитрилы содержат стабильную функциональную группу, содержащую двухвалентный углерод, в связи с чем для них характерны реакции 1,1-присоединения к углероду, восстанавливающие его устойчивое четырехвалентное состояние. Благодаря своей необычной реакционной способности, изонитрилы широко применяются для синтеза различных важных органических соединений, таких как аминокислоты, пептиды, депсипептиды, а также различных гетероциклических соединений, в особенности тетразолов. Отличительной чертой химии изонитрилов является возможность их участия в многокомпонентных реакциях Уги и Пассерини. Многокомпонентные реакции Уги и Пассерини на основе изонитрилов, протекающие с участием трех и более органических молекул, позволяют в одну стадию получать различные пептиды и депсипептиды, которые обладают высокой физиологической активностью и регулируют различные биологические процессы. Поэтому использование многокомпонентных реакций для синтеза разнообразных пептидов и пептидомиметиков имеет большую ценность. В последнее время возрастает интерес к пептидам, содержащим фрагмент β -аминокислот, интересным свойством которых является устойчивость к действию протеаз.

Как было упомянуто выше изоцианиды часто применяются для синтеза разнообразных гетероциклических соединений. Одними из таких гетероциклических соединений являются тетразолы, которые могут быть легко получены из изонитрилов реакцией циклоприсоединения или с помощью азидо-Уги реакции. Следует отметить, что фрагменты тетразола часто встречаются в структуре различных лекарственных препаратов, в связи с чем, разработка новых эффективных методов синтеза различных производных тетразолов является актуальной задачей для современного химика-органика.

Одной из основных задач данной работы является синтез нового класса изонитрилов – хиральных производных β -изоцианопропионатов. Такие изонитрилы являются перспективными “строительными блоками”, которые могут быть использованы в многокомпонентной реакции Уги для получения коротких пептидов с фрагментом β -аминокислот, на основе которых могут быть разработаны высокоэффективные лекарственные пептидные препараты с повышенной метаболической стабильностью. Следует отметить, что ключевым этапом этой части работы стало применение хиральных

производных β_3 -изоцианопропионатов для синтеза фрагментов природных соединений жаспамидов и хондрамидов, обладающих ярко выраженной противоопухолевой активностью. Применение новой концепции позволит значительно сократить количество стадий получения пептидных частей по сравнению с описанными методами. Более того данный подход позволяет легко варьировать заместители во втором положении индольного кольца пептидной части жаспамидов и хондрамидов.

Также одной из целей данной работы было изучение поведения изонитрилов в многокомпонентной реакции азидо-Угги с различными вторичными α -замещенными циклическими аминами, в том числе и с природными алкалоидами. Молекулы, содержащие в своей структуре фрагменты тетразола и вторичного амина, представляют огромный интерес с точки зрения изучения их биологической активности, поскольку все параметры этих соединений соответствуют правилу пяти Липински.

Целью данного исследования была также разработка метода синтеза нового класса органических соединений – хиральных тетразолилуксусных кислот, которые могут быть использованы в качестве хиральных лигандов. Более того, фрагмент тетразолилуксусной кислоты встречается в структуре некоторых антибиотиков ряда цефалоспоринов, в связи с чем хиральные тетразолилуксусные кислоты представляют интерес и для медицинской химии.

Научная новизна. Впервые разработан эффективный и универсальный метод синтеза нового класса органических соединений – хиральных производных β -изоцианопропионатов. Показано, что полученные изоцианиды значительно устойчивее к рацемизации в присутствии оснований по сравнению со своими α -аналогами – α -изоцианоацетатами.

Выявлены особенности реакции Угги и Пассерини с полученными изоцианопропионатами. На основе этих реакций разработан новый подход к синтезу коротких пептидов и депсипептидов, содержащих фрагмент β -аминокислот.

Впервые реакция Угги применена для синтеза пептидных частей природных депсипептидов жаспамидов и хондрамидов, которые обладают ярко выраженной противоопухолевой активностью и представляют большой практический интерес. Применение новой концепции позволило значительно сократить количество стадий получения пептидных частей по сравнению с описанными методами. Было показано, что данный подход позволяет легко варьировать заместители во втором положении индольного кольца пептидной части жаспамидов и хондрамидов.

Впервые изучена диастереоселективность многокомпонентной реакции азидо-Уги со α -замещенными вторичными циклическими аминами. Показано, что может быть достигнута высокая степень диастереоконтроля ($\leq 100\%$ dr). С помощью азидо-Уги реакции была проведена модификация природного алкалоида цитизина.

Разработан подход к синтезу хиральных тетразолилуксусных кислот, которые могут быть использованы в качестве перспективных лигандов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложенные в работе методы синтеза позволяют эффективно получать разнообразные короткие пептиды с фрагментом β -аминокислоты. Как известно, пептиды, содержащие в своей структуре фрагмент β -аминокислот, обладают повышенной метаболической стабильностью по сравнению со своими α -аналогами. Описанные в работе методы успешно применены для синтеза пептидных частей природных депсипептидов хондрамида и жаспамида, которые обладают противоопухолевой активностью. Новый метод синтеза содержит значительно меньшее количество синтетических стадий, что позволяет сделать данные депсипептиды более доступными. Получение новых производных тетразолов представляет большой интерес с точки зрения их биологической активности. Нами предложен эффективный метод синтеза тетразолов. Целевые соединения были синтезированы в небольшое количество стадий с высокими выходами и высокой диастереоселективностью.

Положения, выносимые на защиту:

- Трехстадийный синтез нового класса изоцианидов – хиральных производных β -изоцианопропионовых кислот из *N*-формиламинокислот. Применение полученных изоцианидов в многокомпонентных реакциях Уги и Пассерини.
- Синтез пептидных частей природных депсипептидов ряда жаспамидов и хондрамидов с помощью многокомпонентной реакции Уги.
- Получение соединений, содержащих в своей структуре фрагменты тетразола и вторичных α -замещенных циклических аминов с помощью реакции азидо-Уги.
- Получение тетразольных производных природного алкалоида цитизина с помощью реакции азидо-Уги.
- Синтез хиральных тетразолилуксусных кислот, из хиральных нерацемизирующихся ОВО-защищенных α -изоцианоацетатов.

Личный вклад автора. Автор совместно с коллегами выполнил все приведенные в работе эксперименты и обработал полученные результаты. Также автор подготовил обзор

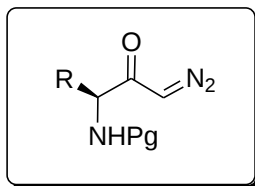
литературных данных и принял непосредственное участие в интерпретации и обобщении полученных данных, а также в подготовке статей и тезисов для публикаций.

Апробация работы. Основные результаты исследования были представлены на российских и международных научных конференциях.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 статей в международных и российских рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе данных Web of Science, Scopus и РИНЦ и рекомендованных диссертационным советом МГУ.

2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

При подготовке данного раздела использована собственная публикация автора [Zarezin D.P., Nenajdenko V.G., "Diazocarbonyl derivatives of amino acids — unique chiral building blocks for the biologically active compounds synthesis" // Russ. Chem. Rev, 2019, 88, in press DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR4852>].



Диазокарбонильные производные аминокислот (α -амино- α' -дiazометилкетоны) являются ценными полифункциональными соединениями. Наличие трех функциональных групп (кето-, диазо- и защищенной аминокислотной группы) открывает широкие возможности перед современным химиком-органиком. Среди всех реакций, в которые могут вступать диазокарбонильные производные аминокислот, особую значимость представляют перегруппировка Вольфа, реакции внедрения по связи C-H, X-H- (где X – это N, O, S), и другие.¹ Следует отметить, что эти соединения могут быть получены в энантиомерно чистом виде из природных аминокислот. Так как почти все биомолекулы хиральны, оптическая активность имеет решающее значение при синтезе сложных органических соединений, обладающих физиологической активностью. В последние двадцать лет значительное количество работ посвящено синтезу таких соединений и их применению для получения веществ с высокой биологической активностью и, как следствие, с высоким терапевтическим потенциалом. Особенно широко диазокарбонильные соединения на основе аминокислот используются для получения β -аминокислот и их производных в частности β -лактамов, β -пептидов (пептиды с фрагментами β -аминокислот). Как известно, β -лактамный фрагмент часто встречается в структурах различных антибиотиков, к которым относятся подгруппы пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов и монобактамов.² Следует отметить, что наличие β -лактамного фрагмента предопределяет схожий механизм действия всех β -лактамных антибиотиков, который заключается в нарушении синтеза клеточной стенки бактерий. Что касается пептидов с остатками β -аминокислот, то в работах Зеебаха³ и Джелемана⁴ было показано, что введение β -аминокислот в пептидную цепь в ряде случаев приводит к изменению физико-химических свойств и изменению биологической активности пептида. Кроме того, такая модификация пептида приводит к новым типам вторичной и третичной

структуры получившегося пептида, что в свою очередь вызывает устойчивость этих пептидов к действию протеаз и как следствие повышается метаболическая стабильность и пероральная биоактивность.

Диазокарбонильные производные аминокислот могут служить удобными реагентами для введения в целевую молекулу фрагмента β -аминокислоты, а также для получения ряда ценных гетероциклических соединений с высоким терапевтическим потенциалом. Данный обзор посвящен методам синтеза диазокарбонильных соединений аминокислот, а также их применению для синтеза биологически активных соединений.

Синтез хиральных альфа-аминодiazокетонов

2.1. Реакция Арндта-Эйстера

Ацилирование диазометана позволяет превращать хлорангидриды или смешанные ангидриды карбоновых кислот в соответствующие diaзокетоны. Часто данную реакцию называют реакцией Арндта-Эйстера, хотя это и не совсем верно, так как классическая реакция Арндта-Эйстера состоит из двух реакций: ацилирования диазометана и последующей перегруппировки Вольфа полученного diaзокетона под действием солей серебра в высший гомолог исходной кислоты (схема 1).⁵

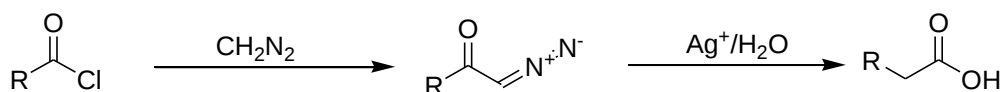


Схема 1. Реакция Арндта-Эйстера.

В последние двадцать лет ацилирование диазометана стали применять для синтеза β -аминокислот. На данный момент эта реакция является самым распространенным методом синтеза diaзокарбонильных производных аминокислот. Более чем 90 процентов всех публикаций, посвященных синтезу diaзопроизводных аминокислот, использует данный метод, поскольку использование этого подхода позволяет сохранить конфигурацию исходной кислоты.

Получение diaзокарбонильных производных аминокислот можно разбить на несколько этапов: 1) защита аминогруппы, 2) активация карбоксильной группы 3) реакция с диазометаном или в редких случаях с триметилсилилдиазометаном. Разберем подробно каждый из этих этапов.

Защитные группы в реакции Арндта-Эйстера

Для проведения синтеза Арндта-Эйстера необходима предварительная защита аминогруппы. Для этого используется широкий спектр защитных групп. В большинстве случаев используются Fmoc, Boc, Cbz-защитные группы. В работе⁶ был описан синтез

Арендта-Эйстера, в котором в качестве исходных соединений использовались N-нозил-аминокислоты (схема 2). Следует отметить, что за счет своих высоких электронно-акцепторных свойств, нозильная группа значительно увеличила кислотность NH-группы, что позволило получить N-метил-производные β-аминокислот, которые являются потенциально полезными аминокислотными суррогатами для получения пептидных препаратов, характеризующихся повышенной липофильностью и биодоступностью.^{7,8}

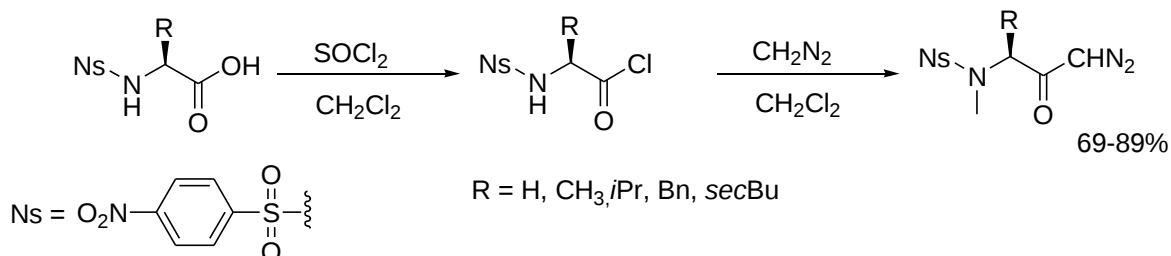


Схема 2. Реакция Арндта-Эйстера с N-нозил аминокислотами

Этой же научной группой был осуществлен one-pot синтез N-Fmoc-α-аминодiazокетонов из α-аминокислот, в котором FmocCl был использован одновременно и для защиты аминогруппы и для активации карбоксильной группы (схема 3).⁹ Данный подход был применен для обширного спектра аминокислот, включая и аминокислоты, содержащие реакционные группы в боковой цепи. Стоит подчеркнуть, что в случае триптофана защита NH-группы индольного кольца не понадобилась. Синтез был выполнен в инертной атмосфере в три этапа без выделения промежуточных продуктов. Сначала защита амино-группы обеспечивается реакцией с одним эквивалентом FmocCl в присутствии основания. После завершения реакции добавлялся второй эквивалент того же реагента для активации карбоксильной функции путем образования соответствующего смешанного ангидрида, который, в свою очередь, реагировал с diaзометаном с образованием желаемого diaзосоединения.

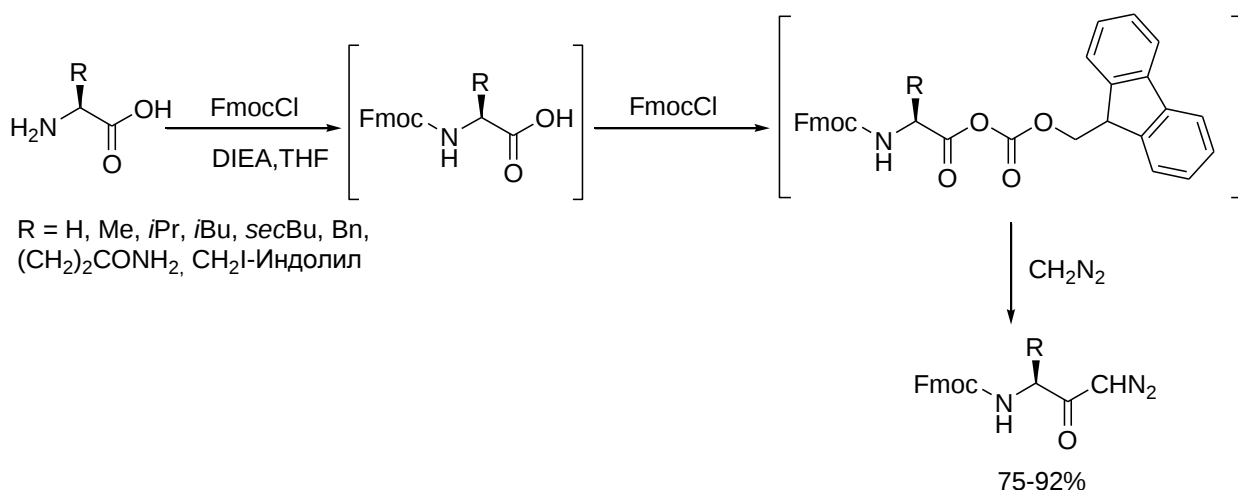


Схема 3. One-pot синтез хиральных α -аминодiazокетонов

Активация карбоксильной группы в реакции Арндта-Эйстера

Рассмотрим методы активации карбоксильных групп при ацилировании диазометана. В качестве исходных соединений в реакции Арндта-Эйстера достаточно часто используются хлорангидриды аминокислот. Широкое применение хлорангидридов в этой реакции обусловлено их высокой активностью и легкостью их получения. Так, например, был осуществлен синтез α -аминодiazокетонов из хлорангидридов *N*-тозилзащищенных аминокислот (схема 4).^{10,11} Хлорангидриды аминокислот были получены *in situ* под действием оксалил хлорида¹⁰ и пентахлорида фосфора¹¹ соответственно.

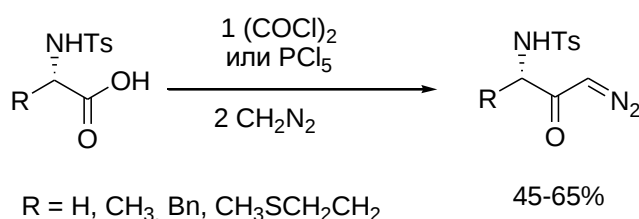


Схема 4. Хлорангидриды *N*-тозил аминокислот в реакции Арндта-Эйстера.

Тем не менее, хлорангидриды практически не используются в реакции Арндта-Эйстера, когда в качестве исходных соединений используются *N*-ацилзащищенные (Boc, Cbz и т.д.) аминокислоты. Это обусловлено тем, что в этих случаях реакция может осложняться образованием циклических оксазолонов и *N*-карбоксиянгидридов аминокислот по реакции хлорангидрида с *N*-ацилзащищенной аминогруппой группой (схема 5).^{12,13,14}

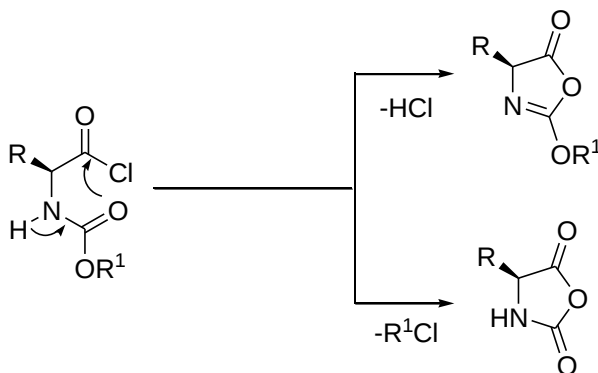


Схема 5. Побочные реакции при ацилировании диазометана хлорангидридами аминокислот.

В тоже время хлорангидриды Fmoc-защищенных аминокислот показывают довольно высокую устойчивость к образованию оксазолонов в условиях реакции Арндта-Эйстера (схема 6).¹⁵

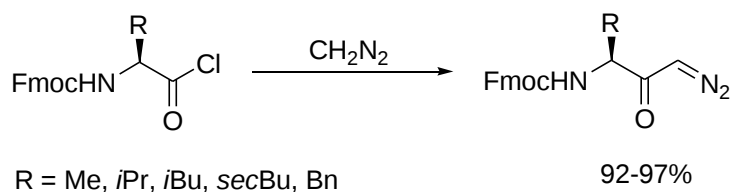


Схема 6. Хлорангидриды *N*-Fmoc аминокислот в реакции Арндта-Эйстера.

С другой стороны фторангидриды Boc, Cbz, Fmoc-защищенных аминокислот являются довольно стабильными и устойчивыми к влаге высокоактивными ацилирующими агентами.¹⁶ В связи с этим фторангидриды аминокислот были использованы в качестве исходных соединений в реакции Арндта-Эйстера (схема 7).¹⁷ Следует отметить, что реакция ацилирования проходила в течение 15 мин при комнатной температуре, давая целевые α-аминодiazокетоны с выходами от 85 до 94%. Однако, данный подход не получил широкого распространения, ввиду сложности получения фторангидридов аминокислот, для этого используют труднодоступные и высокотоксичные фторирующие агенты такие как цианурфторид, тетраметилфторформамидиний гексафторфосфат и диэтиламинотрифторид серы.

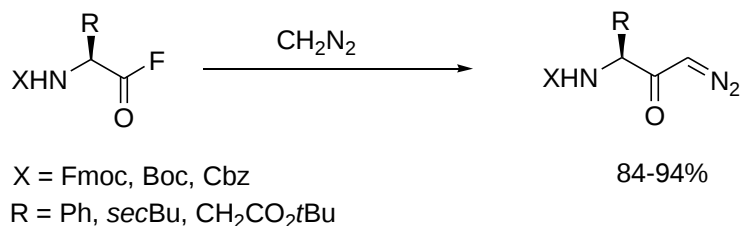


Схема 7. Фторангидриды аминокислот в реакции Арндта-Эйстера

Для ацилирования диазометана вместо хлорангидридов α-аминокислот чаще всего используются смешанные ангидриды,¹⁸ которые получаются реакцией *N*-защищенных α-аминокислот с хлорформиатами. Наиболее часто используются этил хлорформиат,¹⁹ изобутил хлорформиат^{20,21} и (9*H*-флуорен-9-ил)метил хлорформиат²². На выходы целевых продуктов использование различных хлорформиатов практически не влияет.

Однако, получение *in situ* смешанных ангидридов аминокислот конечно не ограничивается реакцией с хлорформиатами. Так, например, было описано успешное использование ди-трет-бутилпиروкарбоната (Boc₂O) для активации карбоксильной группы (схема 8).²³ Ацилирование диазометана Boc-/Cbz-/Fmoc-α-аминокислотами было выполнено с использованием Boc₂O в присутствии пиридина и каталитических количеств 4-диметиламинопиридина (DMAP) (выходы от 75 до 92%).

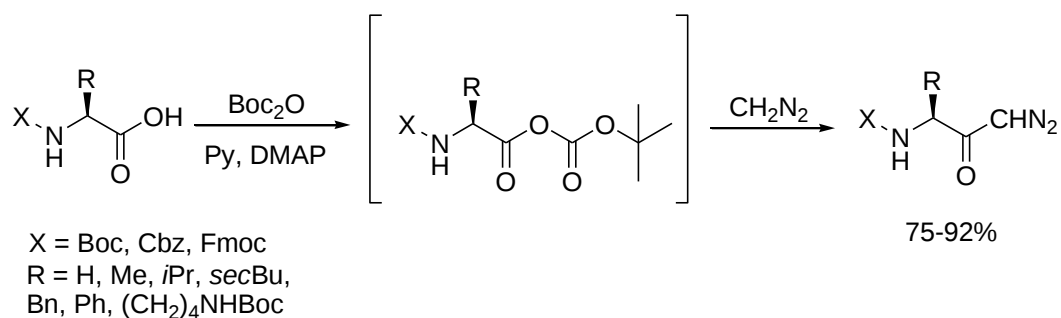


Схема 8. Активация карбоксильной группы аминокислоты с помощью ди-*tert*-бутилдикарбоната (Boc_2O).

Этой же научной группой были использованы пентафторфениловые эфиры $\text{Boc-}/\text{Cbz-}\alpha$ -аминокислот для синтеза α -аминодiazокетонов (схема 9).^{24,25} Реакция проводилась в ТГФ при комнатной температуре в присутствии триэтиламина. Также была предпринята попытка использования 2,4,5-трихлорфенилового эфира аминокислот в качестве ацилирующего реагента, но эта попытка оказалась неудачной.

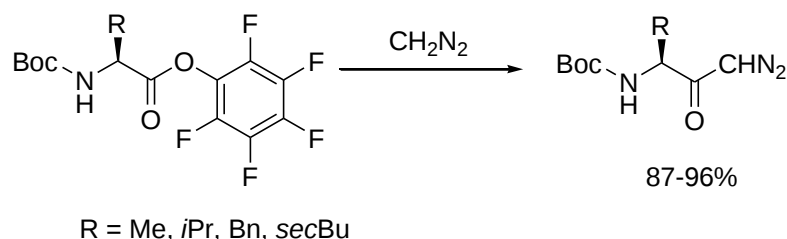


Схема 9. Пентафторфениловые эфиры аминокислот в реакции Арндта-Эйстера.

В одной из работ²⁶ было описано использование тозилхлорида (TsCl) для активации карбоксильной группы в синтезе α -аминодiazокетонов. Серия аминокетонидiazокетонов была получена путем добавления раствора TsCl и diaзoметана в дихлорметане к раствору *N*-защищенной аминокислоты в ТГФ в присутствии пиридина (схема 10). Реакция протекала через образование карбоксисульфонового смешанного ангидрида, который был идентифицирован с помощью ИК-спектроскопии ($1825\text{-}1835\text{ см}^{-1}$). Все полученные производные diaзoметана были выделены с хорошими выходами (85-94%).

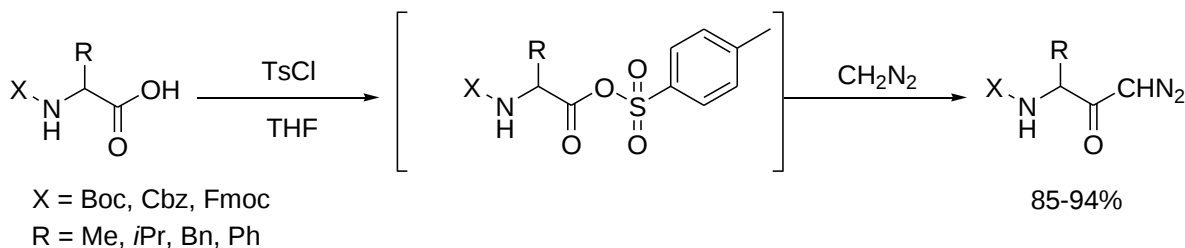


Схема 10. Активация карбоксильной группы аминокислоты с помощью тозилхлорида (TsCl).

Как известно, различные карбодиимиды (например, дициклогексилкарбодиимид (DCC), диизопропилкарбодиимид (DIC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC)) нашли широкое применение, как активаторы карбоксильных групп, в особенности в пептидном синтезе.²⁷ Конечно же этот подход не мог быть не использован и для активации карбоксильной группы в синтезе α -аминодiazокетонов (схема 11).²⁸ Целевые diaзокетоны были получены обработкой эфирным раствором diaзометана эквимолярной смеси Fmoc- α -аминокислоты и DCC. Следует отметить, что описанная реакция была реализована без добавления разного рода оснований, что весьма важно при использовании Fmoc- α -аминокислот в качестве исходных соединений, ввиду низкой стабильности Fmoc-группы в присутствии оснований.

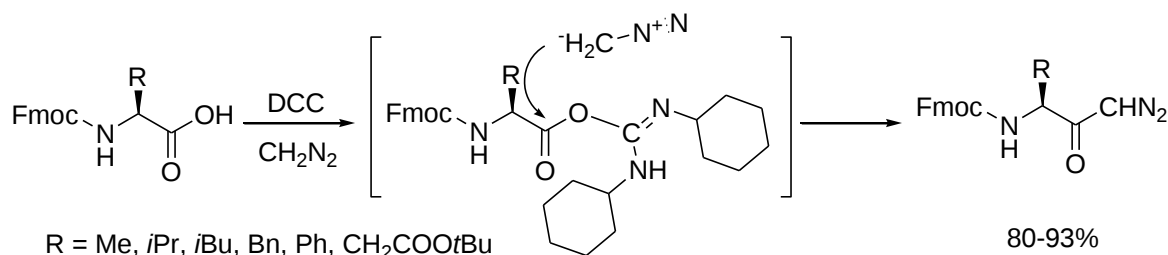


Схема 11. Активация карбоксильной группы аминокислоты с помощью дициклогексилкарбодиимида (DCC).

Стоит упомянуть различные ониевые соли, такие как бензотриазол-1-илокситрис (диметиламино) фосфоний гексафторфосфат (BOP), его пирролидиновое производное pyBOP,²⁹ а также 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний тетрафторборат (TBTU) (рисунок 1),³⁰ которые также применялись как активаторы карбоксильной группы при ацилировании diaзометана (схема 12).

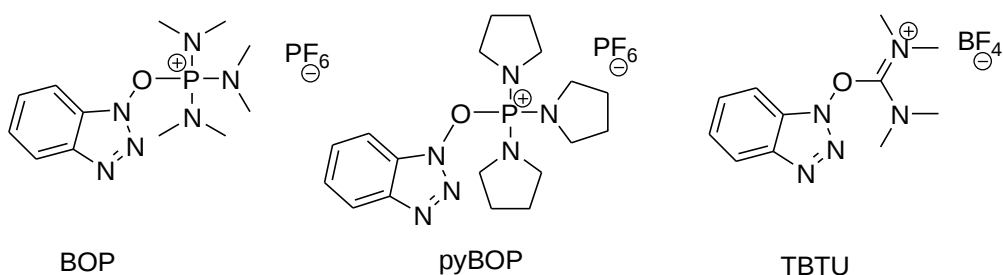


Рисунок 1. Различные ониевые соли, используемые в пептидном синтезе для активации карбоксильной группы.

Однако, несмотря на хорошие результаты, использование ониевых солей при ацилировании diaзометана не нашло широкого применения, ввиду их достаточно высокой стоимости и низкой атомэкономичности.

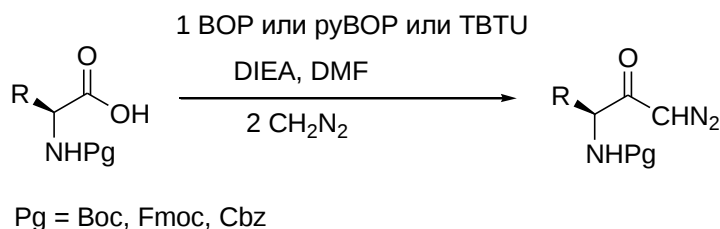


Схема 12. Активация карбоксильной группы аминокислоты с помощью ониевых солей (BOP, ruBOP, TBTU).

Ацелирование триметилсилилдиазометана

Несмотря на то, что диазометан довольно интенсивно используется в органическом синтезе, работа с ним сопряжена с рядом трудностей, поскольку диазометан очень токсичен, термически не стабилен и потенциально взрывоопасен.³¹ Триметилсилилдиазометан (TMSCHN₂) гораздо более устойчив, в связи с чем нашел применение в качестве менее взрывоопасной альтернативы диазометану.³² В литературе есть данные об использовании триметилсилилдиазометана в том числе и для получения α-аминодiazокетонов.³⁰ Был осуществлен синтез диазокарбонильного производного L-фенилаланина, в котором вместо диазометана был использован триметилсилилдиазометан (схема 13).³³ Несмотря на то, что триметилсилилдиазометан менее активен, чем диазометан, синтез был осуществлен с высоким выходом.

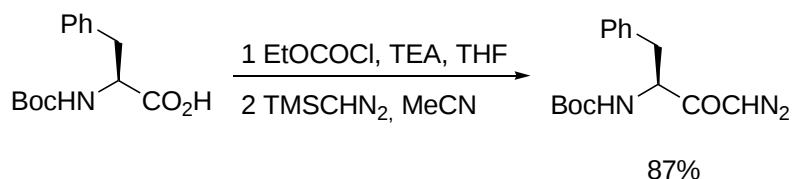


Схема 13. Триметилсилилдиазометан в синтезе α-аминодiazокетона.

2.2. Другие подходы

Другой подход к синтезу α-амино-α'-дiazометилкетонов был осуществлен с помощью реакции алкил азидов с триэтил(1-метокси-2,2-диметил-циклопропокси)силаном (схема 14).³⁴ Несмотря на то, что в самой работе были получены нехиральные diaзопроизводные аминокислот, описанная реакция дает альтернативный подход для получения diaзокетонов без использования диазометана.

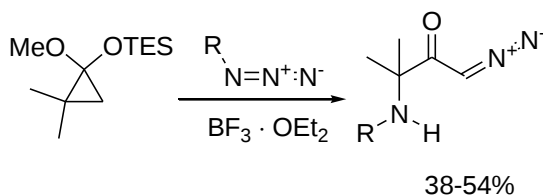


Схема 14. Реакция алкил азидов с триэтил(1-метокси-2,2-диметил-циклопропокси)силаном.

Предлагаемый механизм реакции основывается на свойстве³⁵ замещенных циклопропанов подвергаться раскрытию цикла с образованием 2-оксиаллил катиона (схема 15). После этого интермедиат подвергается прямому [3+3]-циклоприсоединению алкилазида с образованием 1,2,3-триазин-5-она. Последовательное раскрытие цикла и перенос протона приводит к образованию целевого диазопроизводного.

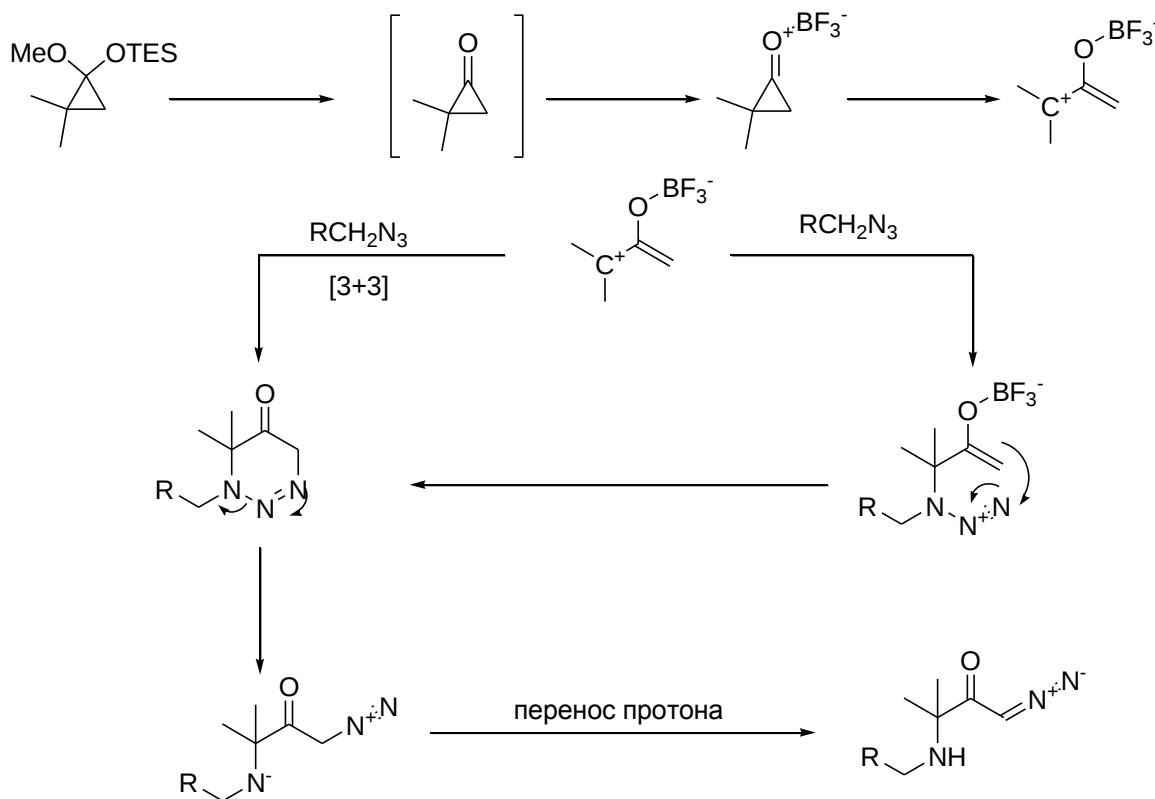


Схема 15. Предполагаемый механизм реакции алкил азидов с триэтил(1-метокси-2,2-диметил-циклопропокси)силаном.

Применение α -аминодiazокетонов для синтеза биологически активных соединений

2.3. Синтез пептидов, содержащих фрагмент бета-аминокислот

Природные пептиды обладают высокой физиологической активностью и регулируют различные биологические процессы, в связи, с чем представляют огромный интерес для медицинской химии. На сегодняшний момент более 2% всех выпускаемых лекарственных препаратов имеют пептидную природу.³⁶ Однако, пептидные препараты обладают одним существенным недостатком – низкой метаболической стабильностью и, как следствие, низкой пероральной активностью, так как легко расщепляются в организме под действием пептидаз. В связи с чем, большинство таких препаратов выпускается в инъекционной форме, что существенно влияет на распространение таких препаратов. Известно, что введение β -аминокислотного остатка значительно повышает метаболическую стабильность пептида. Влияние фрагмента β -аминокислоты на

вторичную структуру пептида, а также на их устойчивость по отношению к действию пептидаз было подробно изучено в серии работ Зеебаха и соавторов.^{37,38,39}

Одной из первых попыток получить нерацемический пептид, содержащий в своей структуре β-аминокислоту был синтез трипептида, состоящего из трех остатков β-аминобутановой кислоты. Поскольку попытки провести пептидный синтез с использованием таких стандартных реагентов, как дициcloгексилкарбодиимид (DCC) и 1-гидроксibenзотриазол (HBT), не увенчались успехом, авторы предложили использовать для этих целей дигидрооксазин-6-он (рисунок 2).⁴⁰

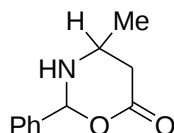


Рисунок 2. Структура дигидрооксазин-6-она

Необходимый метиловый эфир 3-аминобутановой кислоты был синтезирован по реакции Арндта-Эйстера (схема 16).

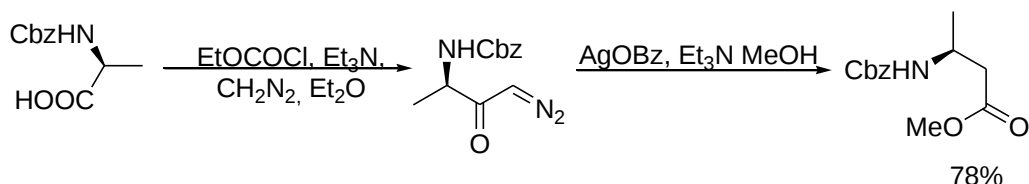


Схема 16. Синтез метилового эфира 3-аминобутановой кислоты.

Помимо этого, была проведена гомологизация аминокислот, содержащих функциональные группы, такие как азид и тройная C-C связь (схема 17).⁴¹ В случае пропаргилглицина и О-пропаргилсерина выходы достаточно невысокие (36 и 23% соответственно), что может быть объяснено взаимодействием трифторацетата серебра, катализатора в перегруппировке Вольфа, с терминальной тройной связью. Из азидсодержащей аминокислоты продукт получается с общим выходом 65%.

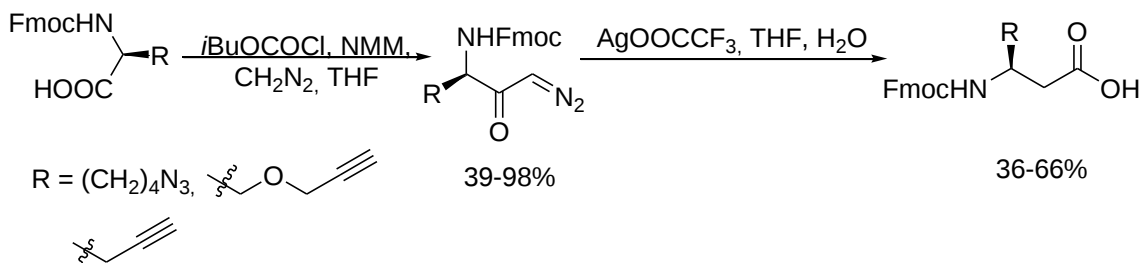


Схема 17. Гомологизация аминокислот, содержащих функциональные группы.

Аналогичный метод получения β-аминокислот был применен для модификации тетрапептида Boc-Trp-Leu-Asp-Phe-NH₂ (рисунок 3), являющегося антагонистом гастрина. Производные β-аминокислот были получены в соответствии со схемой 18.⁴²

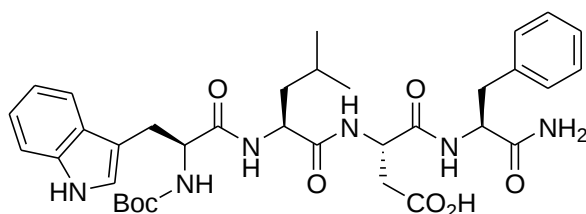


Рисунок 3. Тетрапептид Boc-Trp-Leu-Asp-Phe-NH₂.

Авторы работы поочередно заменяли лейцин, аспарагиновую кислоту и фенилаланин на соответствующие гомологи, причем введение дополнительной CH₂-группы незначительно влияло на биологическую активность. Исследование биологической активности полученных молекул показало, что наиболее близким к Trp-Leu-Asp-Phe (IC₅₀ = 0.5 μM) оказался тетрапептид, включающий гомоаспарагиновую кислоту (IC₅₀ = 0.75 μM).

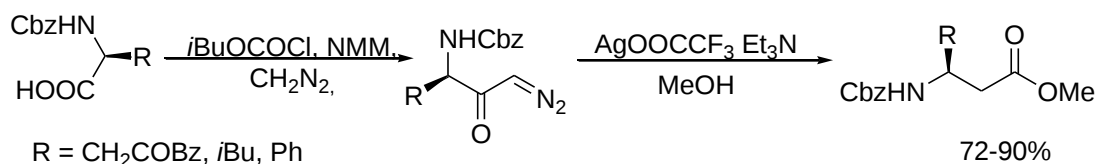


Схема 18. Получение эфиров β-аминокислот для синтеза антагониста гастрина.

Хиральные диазоткарбонильные производные аминокислот являются удобным “строительным блоком” для получения пептидов с фрагментами β-аминокислот. Так, например, в работе⁴³ был осуществлен синтез аналогов дипептидного антибиотика TAN-1057A\B (рисунок 4) с целью повысить его антимикробные свойства. Антибиотики ряда TAN-1057A\B содержат в своей структуре два ключевых фрагмента – гомоаргинин и 2,5-диамино-5,6-1H-дигидропиримидин-4-он, что позволяет подавлять трансляцию бактерий.

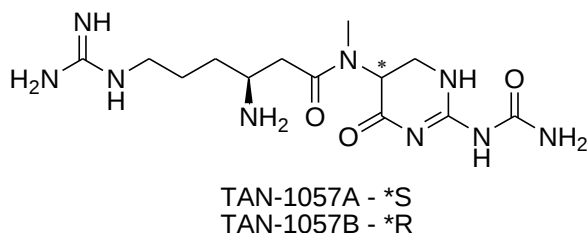


Рисунок 4. Структура дипептидных антибиотиков TAN-1057A\B.

Синтез TAN-1057A\B и их производных проводился по методике представленной на схеме 19.^{44,45} Авторы продемонстрировали, что замена метильной группы (R²) на этильную, а также замена гуанидинового фрагмента в гомоаргинине на первичный амин (R²) существенно повысило селективность, но привела к ухудшению ингибиторных свойств по отношению к трансляции бактерий. Наиболее чувствительным к модификациям оказалось ядро дигидропиримидинона, которое является фармакофором в

молекуле TAN-1057A\B. Аналогичный подход к синтезу дипептидного антибиотика TAN-1057A\B и его аналогов был применен в ряде работ Л. Ксу и соавторов,^{46,47,48} а также в работе Р. Уилльямса.⁴⁹

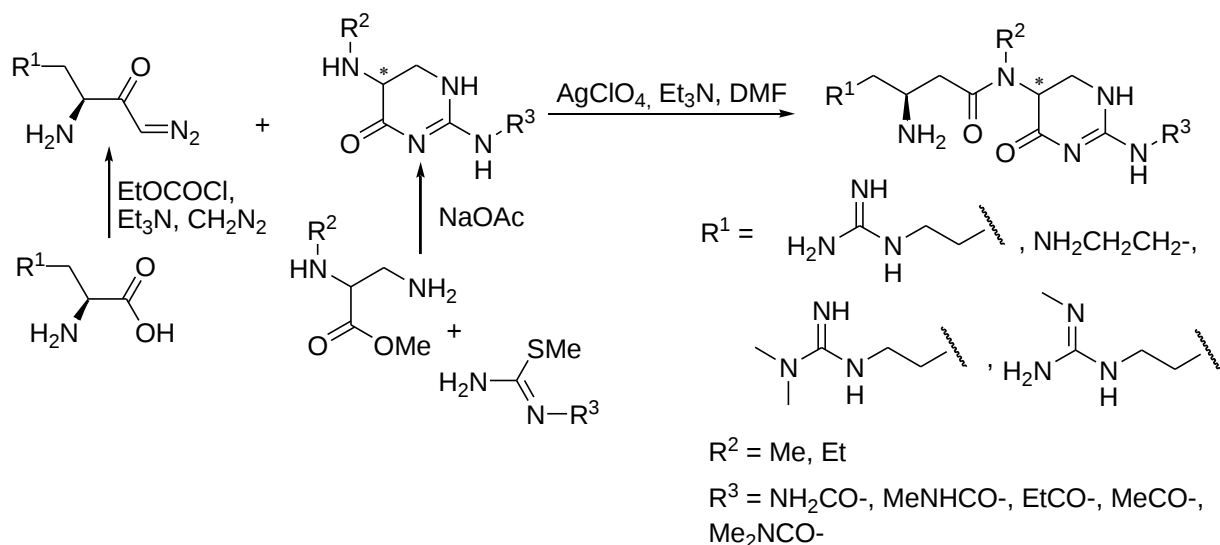


Схема 19. Схема синтеза дипептидных антибиотиков TAN-1057A\B.

Поскольку потребность современной медицины в новых антибиотиках постоянно растет, в фармакологии был введен новый термин «латентный антибиотик». Латентный антибиотик – природное соединение, способное после некоторых химических модификаций проявлять антимикробную активность. Одним из таких соединений является ариломицин (рисунок 5), попытки повысить эффективность которого были предприняты группой Лиу.⁵⁰

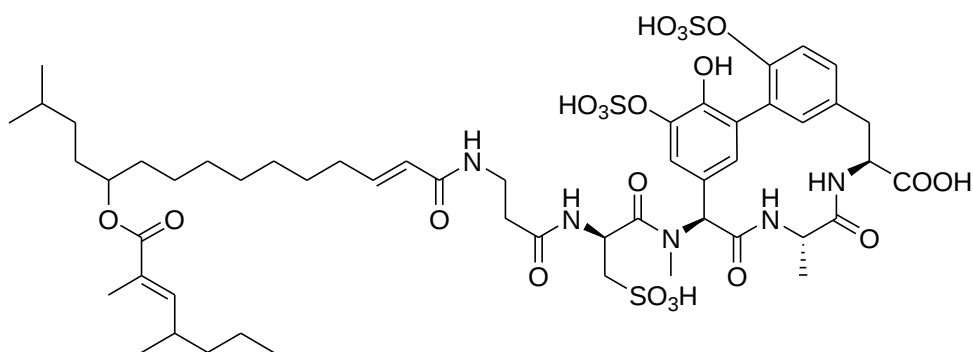


Рисунок 5. Структура «латентного антибиотик» ариломицина

Лиу и соавторы модифицировали макроциклический фрагмент структуры ариломицина, заменяя карбоксильную группу входящего в его состав тирозина на фосфаты, формамиды, а также заменяли α -тирозин на его β -аналог (схема 20). В результате работы повысить эффективность природного антибиотика в 250 раз удалось путем замены карбоксильной группы тирозина на дифенилфосфат.

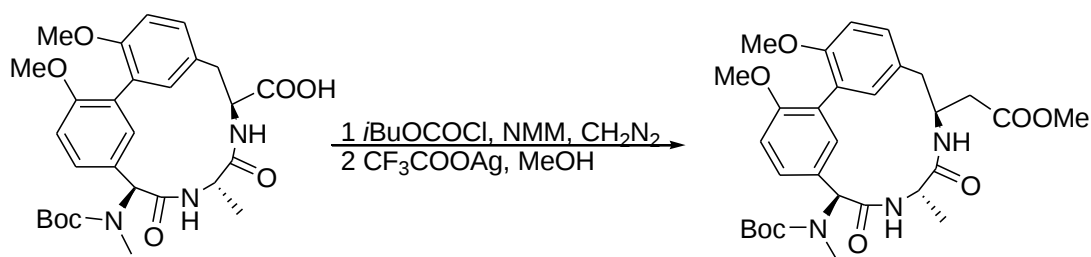


Схема 20. Модификация макроциклического фрагмента ариломицина

Фармакологические исследования последних лет показали, что такие эндогенные пептиды как эндоморфин-1 (H-Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂) и эндоморфин-2 (H-Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂) могут обладать свойствами анальгетиков (рисунок 6).

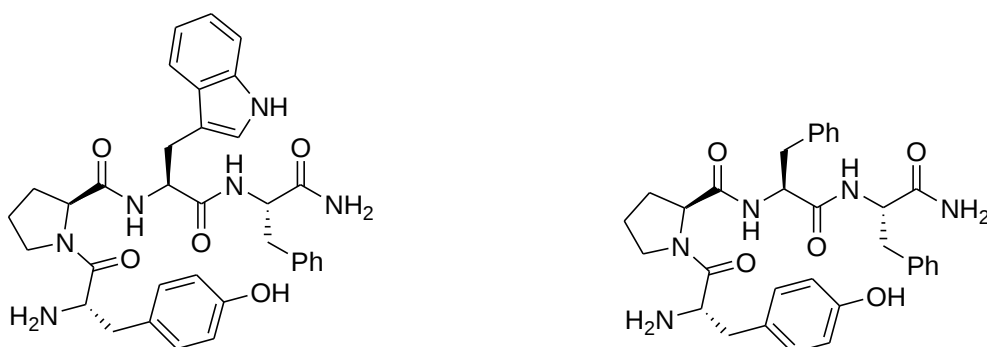


Рисунок 6. Структуры эндогенных пептидов эндоморфина-1 и эндоморфина-2.

Эти соединения потенциально могут заменить морфин, поскольку воздействуют на те же μ -опиоидные рецепторы.⁵¹ С целью повысить устойчивость и анальгетические свойства эндоморфина-1 авторы работы⁵² синтезировали его аналоги, в которых α -аминокислоты были поочередно заменены на β_3 -аминокислоты. β -Аминокислоты были получены согласно схеме, представленной на схеме 21. Скелет такого β -пептида обладает большей гибкостью, однако, это кардинально не меняет его активную конформацию и механизм связывания с рецептором остается прежним, что позволяет рассчитывать на схожую биологическую активность. В работе⁵³ аналогичным образом был модифицирован μ -опиоидный рецептор TAPP, в котором α -аминокислоты были замещены на β_3 -аминокислоты (схема 21).

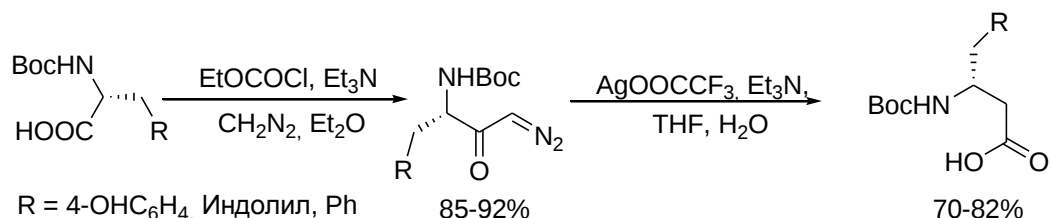


Схема 21. Получение β -аминокислот для синтеза эндоморфинов и опиоидного рецептора TAPP

Особенный интерес представляют биополимеры, в том числе олигонуклеопептиды. Такие конъюгаты значительно расширяют спектр свойств синтетических нуклеотидов.⁵⁴ Сочетание пептидного фрагмента с нуклеотидами значительно повышает их клеточное поглощение⁵⁵, а также облегчает связывание с ДНК.⁵⁶ В работе⁵⁷ олигонуклео-пептиды были синтезированы путем присоединения различных олигонуклеотидов к диазокетону. Перегруппировка Вольфа проводилась двумя методами: в присутствии соли серебра либо под действием света. Такой подход был успешно применен к олигонуклеотидам, содержащим до восьми азотистых оснований, а при использовании олигонуклеотидов, привитых к твердой подложке, до 15 азотистых оснований (схема 22).

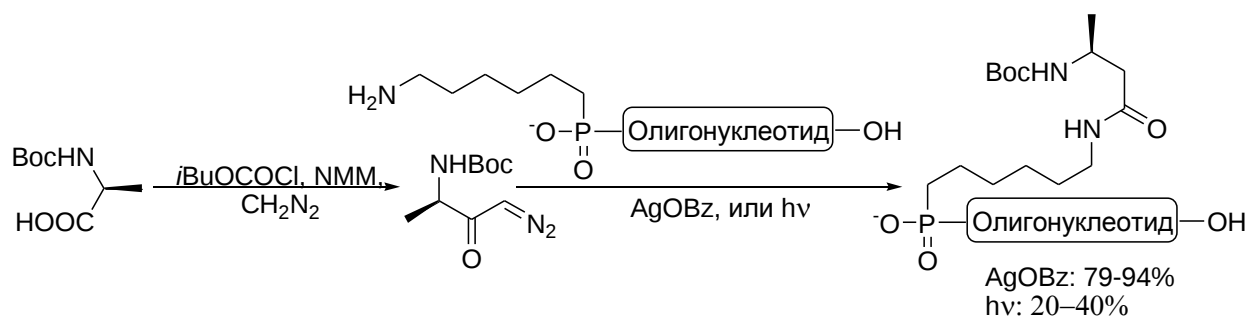


Схема 22. Перегруппировка Вольфа с олигонуклеотидами.

Пептиды, содержащие в своей структуре одну или несколько β -аминокислот часто используются как ингибиторы пептидаз. Аминопептидазы – энзимы группы экзопептидаз, расщепляющие аминокислотную последовательность с NH_2 -конца пептида. Например, синтез ряда ингибиторов аминопептидаз основан на пептидных производных диаминотиолов, а также гомологах валина и фенилаланина (схема 23).⁵⁸

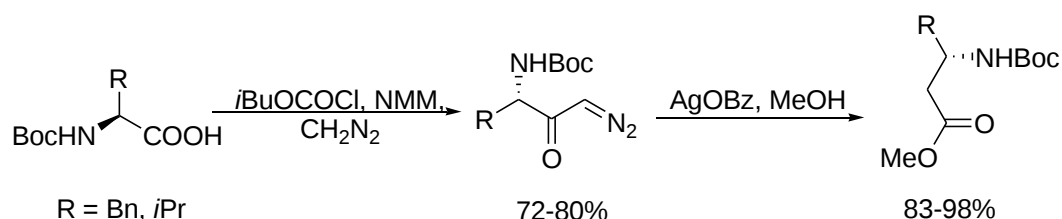


Схема 23. Получение гомологов валина и фенилаланина.

Аналогичным образом был синтезирован неприродный β -дипептид – ингибитор металлопептидазы *Tetanus neurotoxin*, производимой анаэробными бактериями (схема 24).

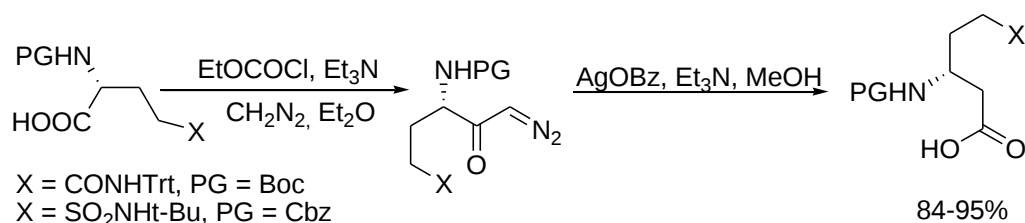


Схема 24. Получение β -дипептида – ингибитора металлопептидазы *Tetanus neurotoxin*.

Сочетание фрагментов аминокислот α -L-пролин-фенилглицин (рисунок 7) определяет конформацию молекулы в большом количестве пептидных лекарственных средств, однако водородная связь между двумя остатками этих аминокислот легко расщепляется под действием эндопептидаз, что приводит к необратимому изменению конформации.

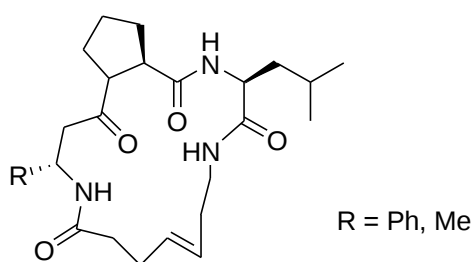


Рисунок 7. Структура циклического пептида, содержащего фрагмент α -L-пролин- β -фенилглицина или α -L-пролин- β -аланина.

Для повышения устойчивости данного фрагмента к действию пептидаз авторы работы⁶⁰ провели синтез циклического пептида (рисунок 7, R = Ph), заменив в нем фенилглицин на его β -аналог (схема 25).

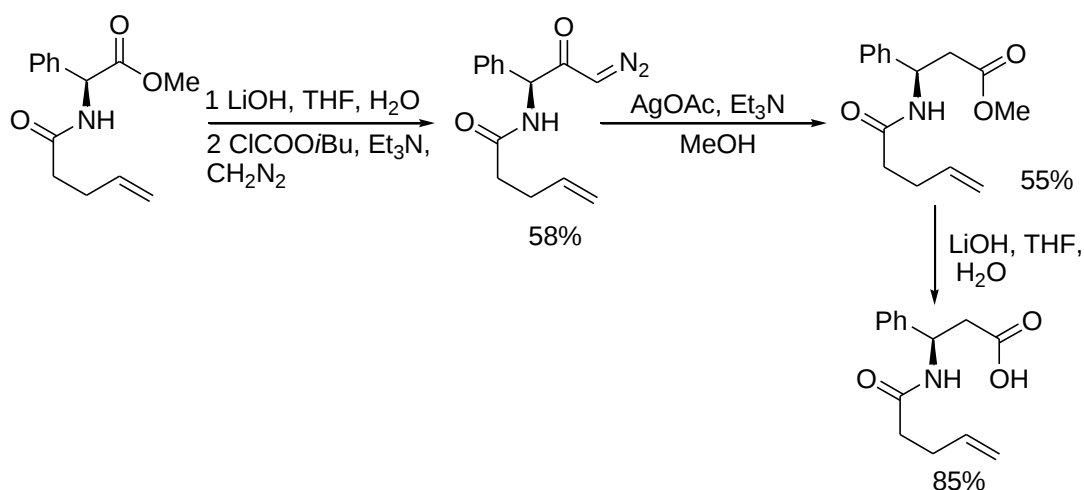


Схема 25. Синтез фрагмента β -фенилглицина.

Аналогичный прием для синтеза циклического пептида (рисунок 7, R = Me) был применен к аминокислотной последовательности β -метил- β -аланин- α -пролин.⁶¹ Для этой

цели был синтезирован метиловый эфир *N*-Вос-*N*-аллил-β-метил-β-аланина из *N*-Вос-*N*-аллилаланина с помощью реакции Арндта-Эйстера (схема 26).

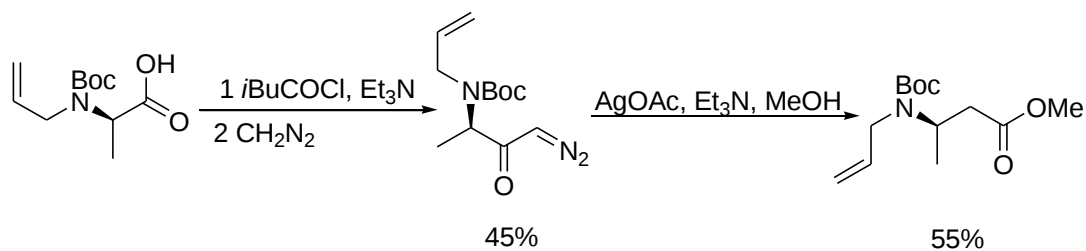


Схема 26. Синтез фрагмента *N*-аллил-β-метил-β-аланина.

Модификация пептидной цепи с целью повышения ее стабильности может быть проведена также путем введения в нее фрагмента, биоизостерного пептидной связи, например, тетразола. В работе⁶² из диазокетона на основе фенилаланина был синтезирован аналог β-дипептида, в котором пептидная связь заменена фрагментом тетразола (схема 27). Полученное соединение потенциально является ингибитором ВИЧ-протеаз.

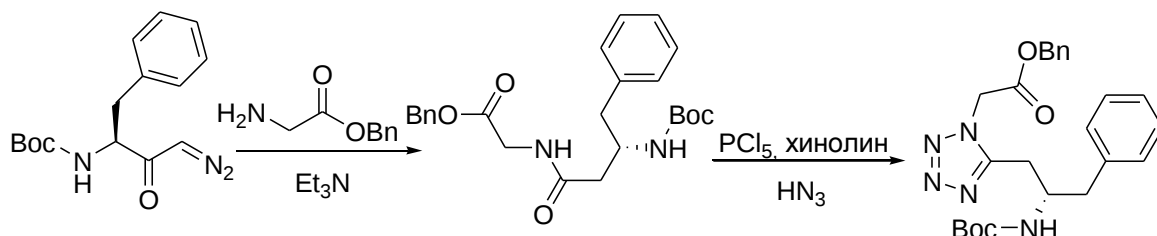


Схема 27. Синтез ингибитора ВИЧ-протеаз.

В последние годы широкий интерес вызывает синтез неприродных олигопептидов, в том числе полностью состоящих из β-аминокислот. В работе⁶³ пептидный синтез на твердой подложке был осуществлен для β-тетрапептидов β-гептапептидов и β-пентадекапептидов (рисунок 8).

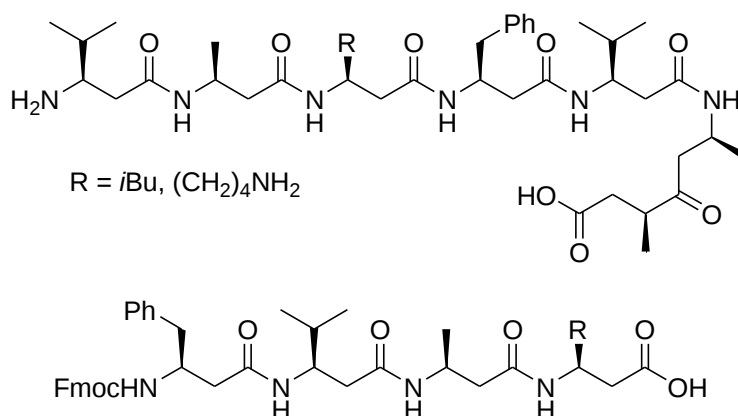


Рисунок 8. Пептиды, состоящие только из β-аминокислот.

Для этого применялись Fmoc-защищенные аминокислоты, из которых по реакции Арндта-Эйстера были получены соответствующие гомологи с выходами от 38 до 75% (схема 28).

После удаления защитной группы с атома азота было проведено наращивание олигопептидной цепи. Использование твердой подложки значительно упрощает и ускоряет пептидный синтез, поскольку позволяет заменить весьма сложные и трудоемкие процедуры разделения и очистки промежуточных пептидов простыми операциями промывки и фильтрования.

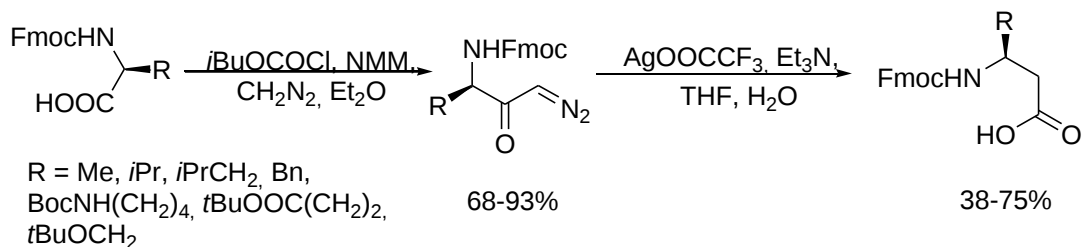


Схема 28. Синтез *N*-Фмос-β₃-аминокислот.

Введение в пептид β-аминокислоты может быть осуществлено на стадии перегруппировки Вольфа. В работе⁶⁴ был синтезирован ряд диазокетонов на основе Вос-защищенных аминокислот и пептидов, после чего диазокетоны ввели в перегруппировку Вольфа используя в качестве нуклеофила О-защищенные аминокислоты и дипептиды (схема 29).

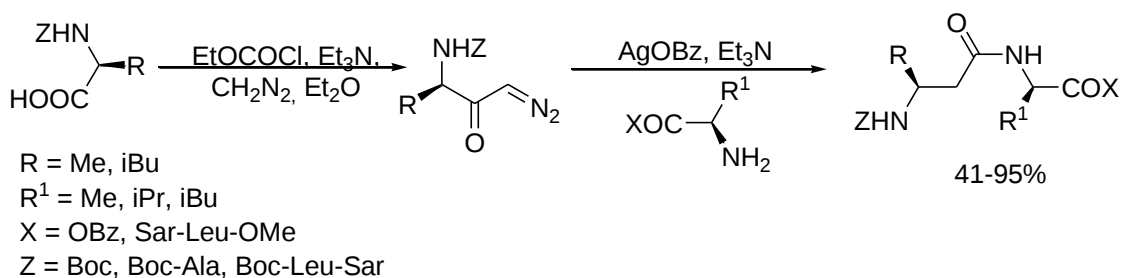


Схема 29. Перегруппировка Вольфа с О-защищенными аминокислотами и дипептидами.

Авторами работы⁶⁵ был проведен синтез ряда дипептидов, содержащих β-аргинин, полученный из аргинина по реакции Арндта-Эйстерта (схема 30). Для этого смесь полученного диазокетона и метиловых эфиров аминокислот подвергалась фотолизу (λ = 300 нм) в сухом ацетонитриле, при этом целевые дипептиды были выделены с выходом от 35 до 68%.

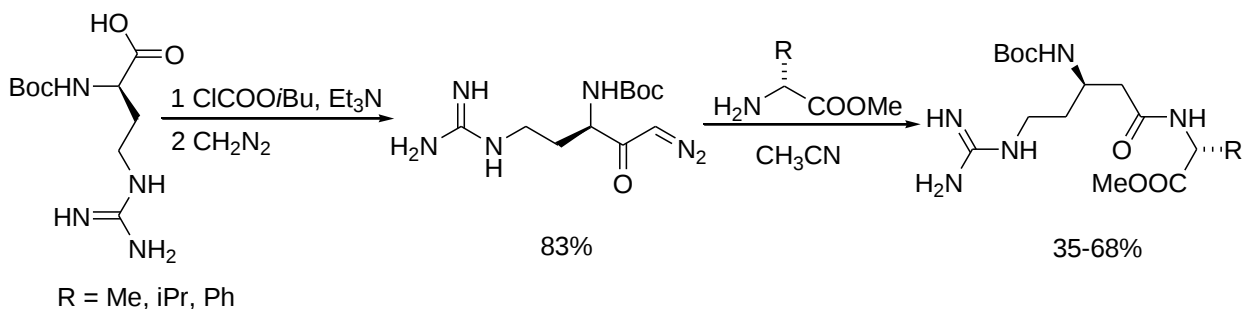


Схема 30. Синтез дипептида, содержащего фрагмент β-аргинина.

Наиболее распространенными природными β-аминокислотами являются гомосерин, гомоаспарагиновая и гомоглутаминовая кислоты. Группой Зеебаха⁶⁶ на основе производных этих β-аминокислот были синтезированы циклические и линейные олигопептиды (рисунок 9), а также изучена их вторичная структура (схема 31).

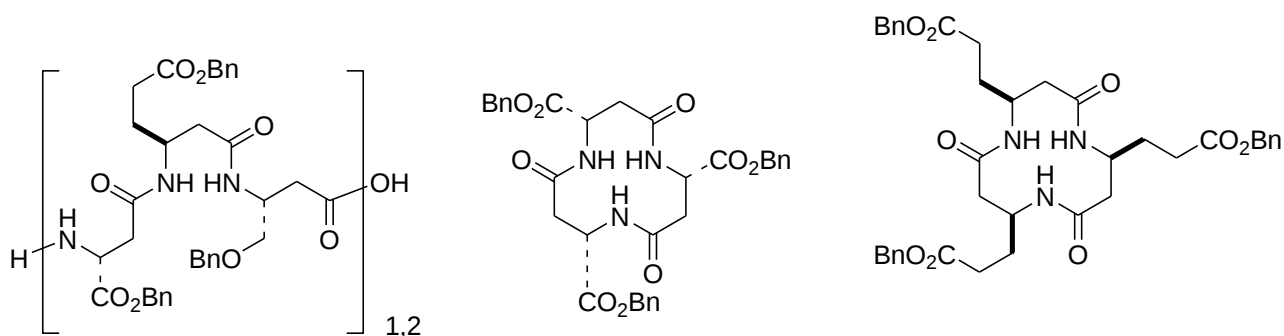


Рисунок 9. Структуры линейных и циклических пептидов, содержащих фрагменты гомосерина, гомоаспарагиновой и гомоглутаминовой кислот.

На ряде циклических и линейных три- и гексапептидов было показано, что защитные группы на атомах кислорода оказывают влияние на вторичную структуру пептида: после удаления бензильных защитных групп пептид приобретает 3₁₄-спиральную симметрию.

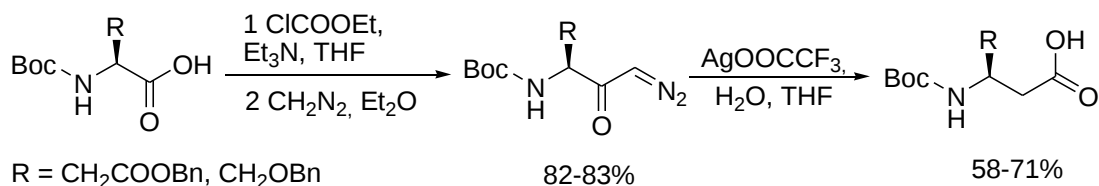


Схема 31. Синтез гомосерина, гомоаспарагиновой и гомоглутаминовой кислот.

Той же научной группой⁶⁷ было продемонстрировано, что вторичная структура β-пептидов может различаться в зависимости от входящих в их состав аминокислот. Было показано, что β-гексапептиды и β-нонапептиды (рисунок 10), состоящие из чередующихся последовательностей β-метил-β-аланин – гомолизин – гомофенилаланин (схема 32), обладают складчатой структурой в отличие от спиральной симметрии аналогичных пептидов, в которых гомолизин заменен гомосерином.

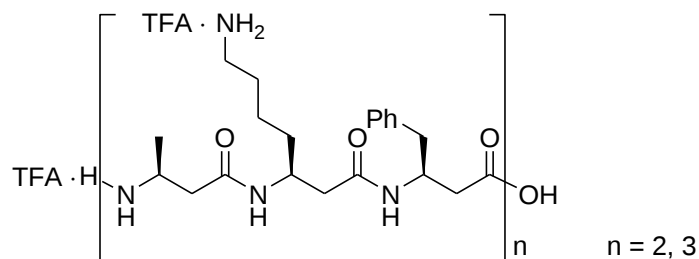


Рисунок 10. Структуры β-гексапептидов и β-нонапептидов, состоящие из последовательностей β-метил-β-аланина– гомолизина–гомофенилаланина.

Авторы работы объясняют это частичной дестабилизацией спиральной вторичной структуры водородными связями, образуемыми β-лизином.

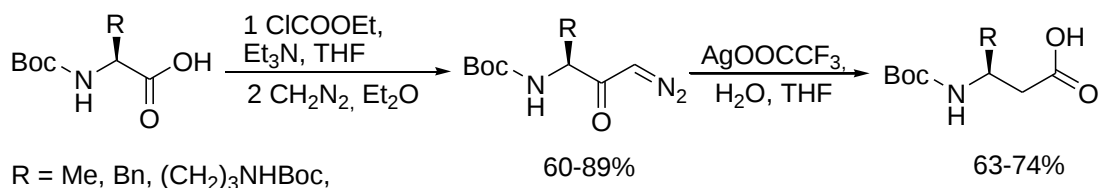


Схема 32. Синтез β-метил-β-аланина, гомолизина, гомофенилаланина.

Более подробно вторичная структура циклических β-пептидов на примере тетрапептидов была изучена при помощи комплекса физико-химических методов анализа. Для этого применялись двухмерные спектры ¹H ЯМР ROESY в различных средах, рентгеноструктурный анализ, а также компьютерное моделирование 3D-структуры.⁶⁸

В последнее время набирает обороты развитие методов синтеза циклических пептидов. Такой повышенный интерес к данной разновидности пептидов связан с более высокой по сравнению с их линейными аналогами метаболической стабильности.⁶⁹ Введение в структуру циклического пептида фрагмента β-аминокислоты позволило бы дополнительно увеличить его метаболическую стабильность. Изучению влияния фрагмента β-аминокислот на свойства циклических пептидов было посвящено в нескольких научных публикациях.^{70,71,72} Группа Д. Зеебаха посвятила ряд работ по синтезу циклических β-тетрапептидов, которые являлись аналогами циклического пептида соматостатина и октреотида (рисунок 11).^{73,74,75}

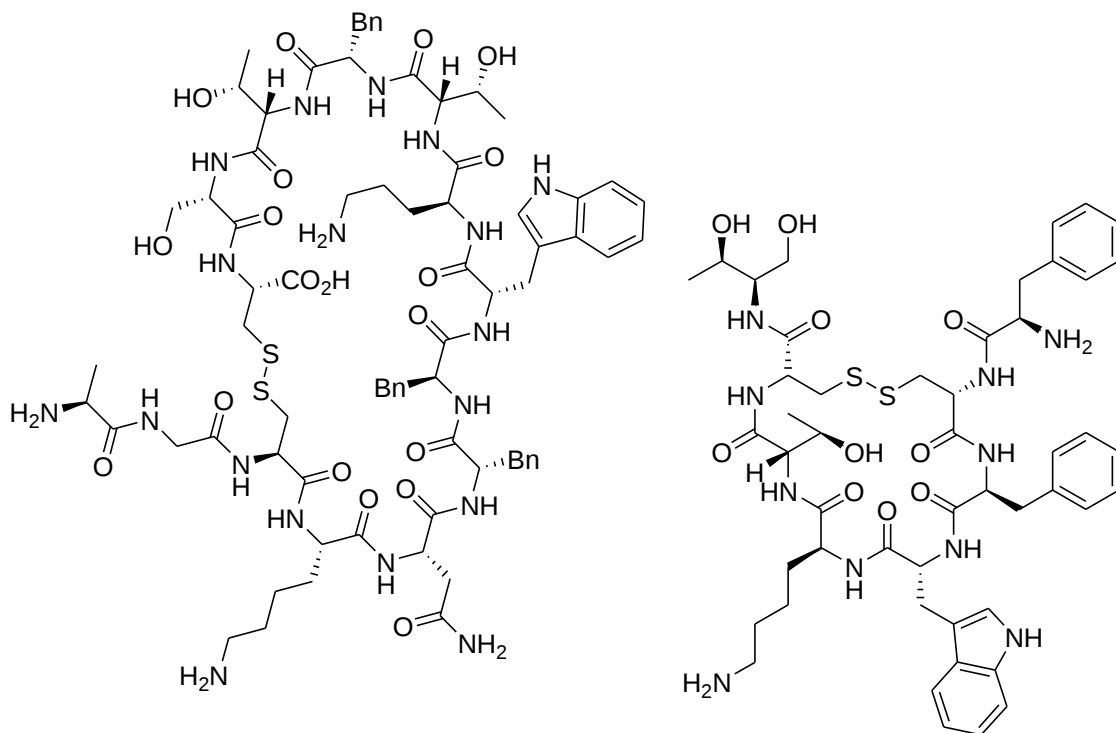


Рисунок 11. Структуры соматостатина и октреотида

Октреотид – циклический α -октапептид, используемый для лечения акромегалии и некоторых других заболеваний и являющийся аналогом природного тетрадекапептида соматостатина (рисунок 11). Из-за низкой биодоступности октреотида было решено разработать его β -аналог. С помощью молекулярного моделирования была разработана структура циклического пептида, состоящего из β -аминокислот. Все β -аминокислотные “строительные блоки”, необходимые для синтеза целевого β -тетрапептида, были получены из диазкарбонильных соединений соответствующих *N*-Вос- α -аминокислот: фенилаланина, триптофана, лизина и серина (схема 33).

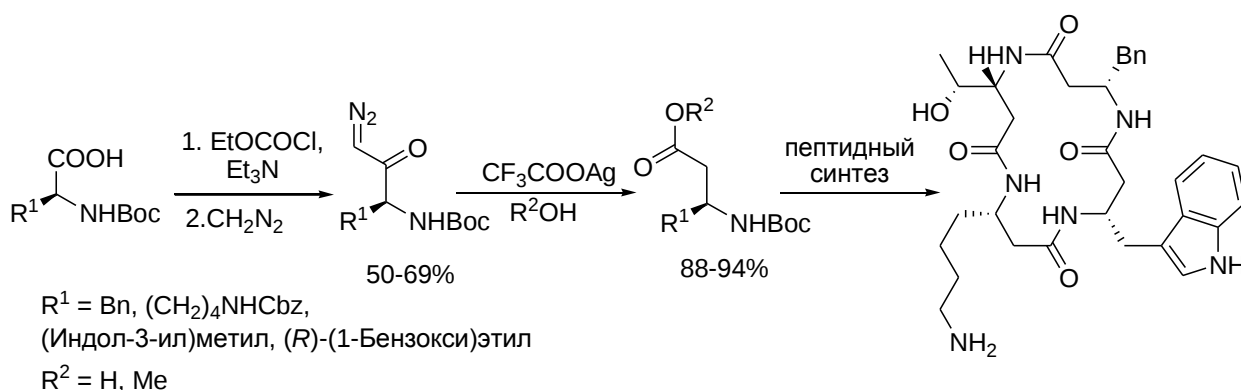


Схема 33. Синтез тетрапептидных аналогов октреотида.

2.4. Синтез депсипептидов с фрагментом бета-аминокислоты

Депсипептиды – это пептиды имеющие в своей структуре одну или несколько сложноэфирных групп. В более широком смысле под депсипептидами понимают пептиды, содержащие в своей структуре компоненты, не являющиеся остатками α -аминокислот. Циклические депсипептиды являются очень перспективными как противоопухолевые лекарственные препараты, поскольку многие из них обладают ярко выраженной биологической активностью^{76,77}. Большинство таких циклических депсипептидов вырабатываются микроорганизмами. Первыми представителями обширной группы таких циклодепсипептидов являлись жасплакинолиды⁷⁸, геодиамолиты⁷⁹ и хондрамиды,⁸⁰ выделенные из морских губок и миксобактерий (рисунок 12).

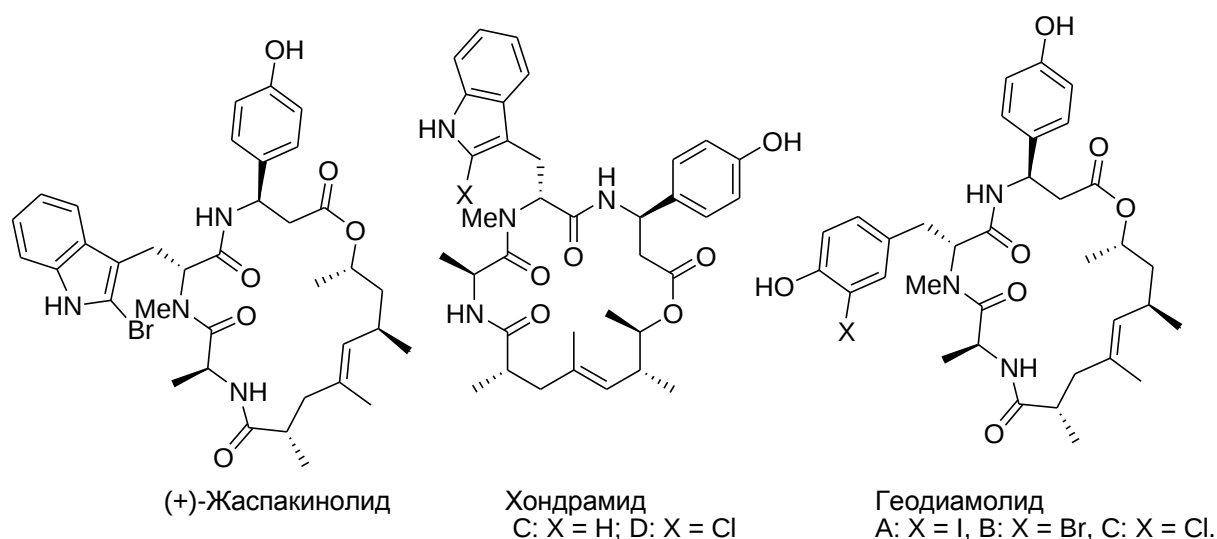


Рисунок 12. Структуры природных депсипептидов, выделенных из морских губок и цианобактерий.

Авторами работы⁸¹ была проведена попытка модифицировать структуру хондрамида C путем удаления всех метильных групп и стереогенных центров из молекулы, а также введением галогена во фрагмент защищенного бета-гидроксибензилглицина (схема 34). Синтез бета-гидроксибензилглицина проводился по реакции Арндта-Эйстерта с последующей перегруппировкой Вольфа, в результате чего целевой фрагмент был получен с общим выходом 65%. Биологическая активность галогенированного хондрамида C при этом была сопоставима с природным депсипептидом.

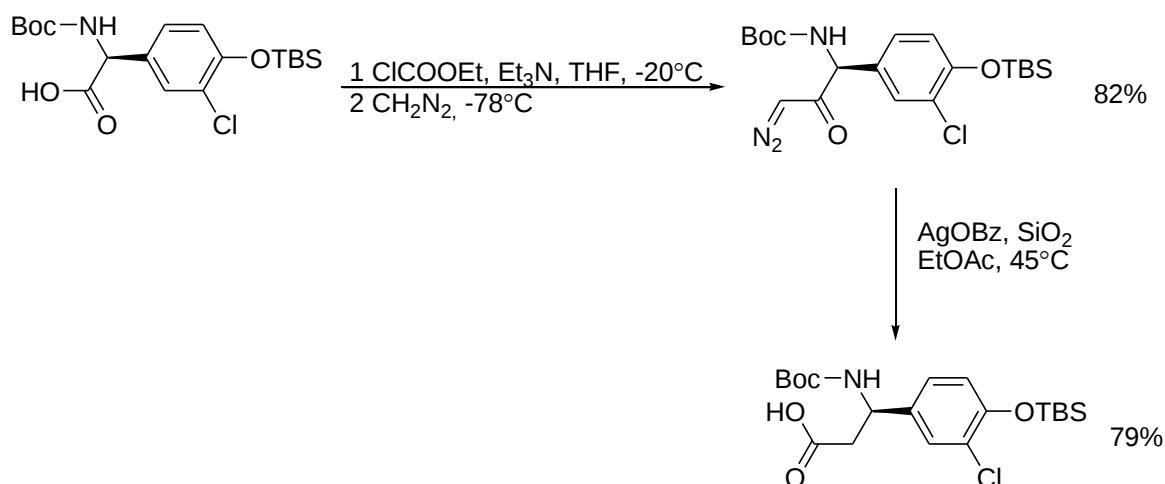


Схема 34. Синтез хлорированного производного β-гидроксибензилглицина.

Подобный подход к получению фрагмента бета-аминокислоты был использован в синтезе другого природного циклического депсипептида – грасипептолида А (рисунок 13).⁸²

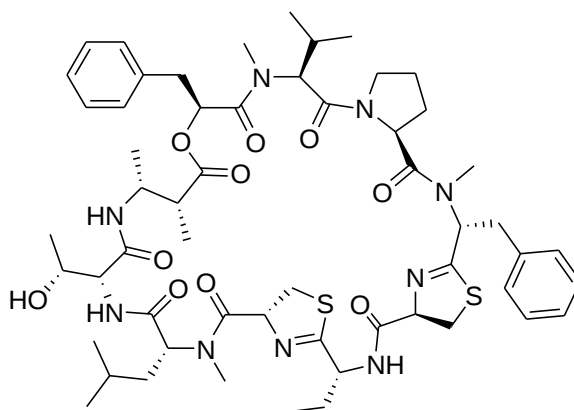


Рисунок 13. Структура грасипептолида А.

Грасипептолипид А содержит в своей структуре 3-амино-2-метилбутановую кислоту, которая была получена с высоким выходом в две стадии из *N*-защищенного аланина через соответствующий диазокетон (схема 35).

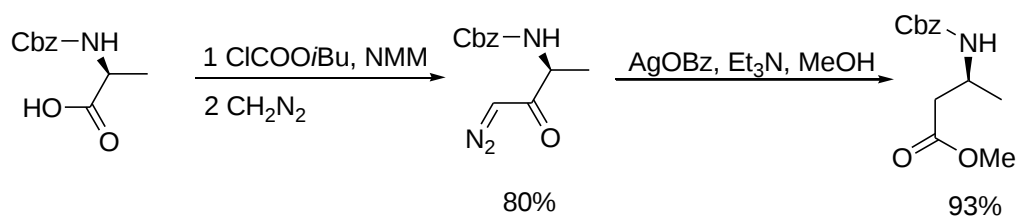


Схема 35. Синтез 3-амино-2-метилбутановой кислоты.

Пенгом и соавторами⁸³ был осуществлен полный синтез онхидина (рисунок 14), природного циклического депсипептида, обладающего высоким терапевтическим потенциалом (показатель цитотоксичности $IC_{50} = 8 \text{ мкг/мл}$).

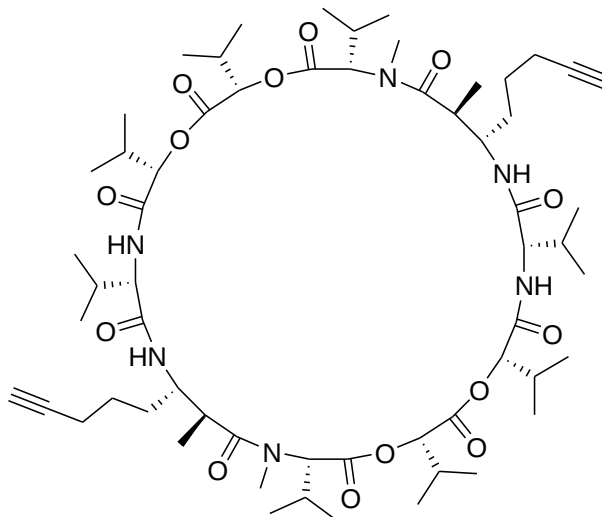


Рисунок 14. Структура природного циклического депсипептида онхидина.

В структуре онхидина содержится нетривиальная α -метил- β -аминокислота, которая была синтезирована из гидрохлорида (*S*)-лизина (схема 36). В общей сложности синтез включает девять стадий, ключевыми из которых являются гомологизация (*S*)-лизина по

реакции Арндта-Эйстерта с последующей перегруппировкой Вольфа, и введение метильной группы в α -положение. Целевая β -аминокислота была получена с общим выходом 10%. Однако, синтетический аналог онхидина значительно уступает природному по биологической активности, что авторы работы связывают со спецификой вторичной структуры депсипептида.

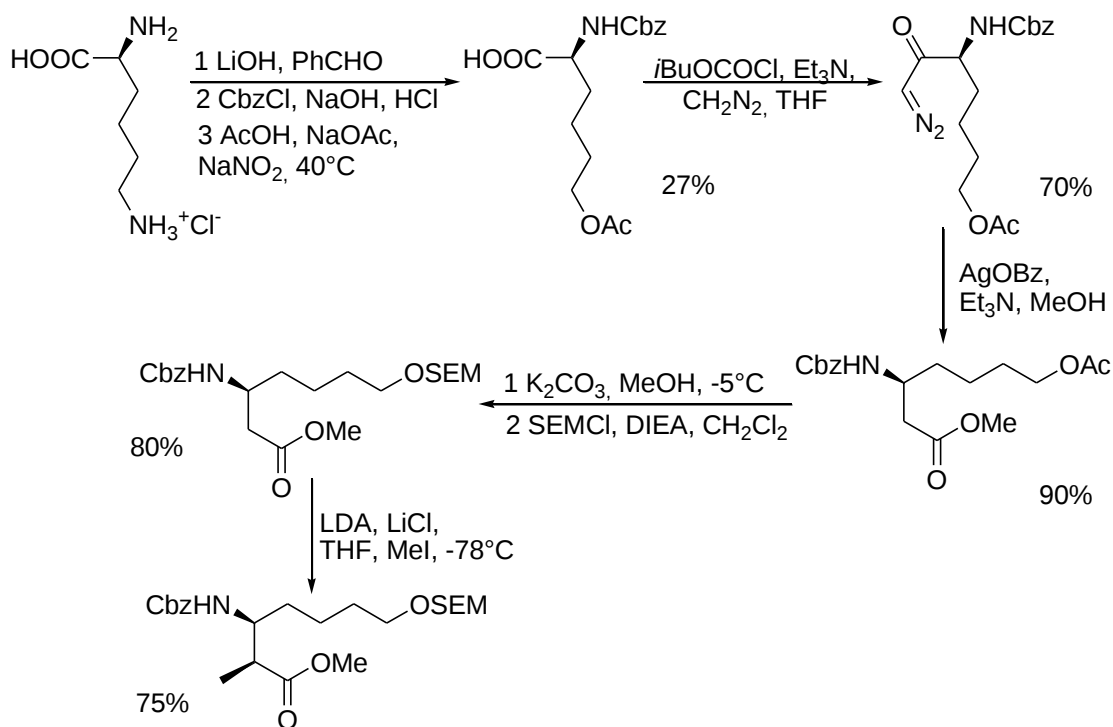


Схема 36. Получение α -метил- β -аминокислоты для синтеза онхидина.

2.5. Синтез пептидомиметиков

Пептидомиметиками называют пептидоподобные соединения, содержащие непептидные структурные элементы, способные копировать биологическую активность природных пептидных молекул. Пептидомиметики не всегда обладают классическими пептидными характеристиками, такими как ферментативно созданные пептидные связи. Ингибиторы протеаз представляют собой один из самых обширных и разнообразных классов пептидомиметиков. Такие пептидомиметики обычно включают в себя непептидную и пептидную часть (рисунок 15), которая обычно содержит фрагмент β -аминокислоты.

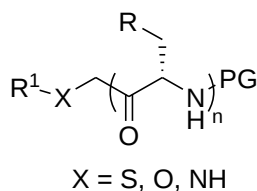


Рисунок 15. Общая структура пептидомиметиков – ингибиторов протеаз.

В медицине ингибиторы протеаз используются в лечении различных заболеваний, таких как сердечная ишемия, гепатит А, эмфизема, острый дыхательный синдром, ВИЧ и многие другие. Ряд работ посвящен синтезу и изучению биологической активности ингибиторов каспазы 3^{84,85,86,87,88,89}, цистеиновых протеаз^{90,91,92,93,94,95,96}, сериновых протеаз^{97,98}, эластаз⁹⁹, риновирусов¹⁰⁰, тубулизинов,¹⁰¹ ВИЧ-протеаз^{102,103,104}, а также металлопротеаз¹⁰⁵. Схема синтеза этих соединений включает получение диазокетона из пептидной части, присоединение к диазокетону бромоводорода и последующую пришивку непептидной части путем нуклеофильного замещения брома на O-, S- или N-нуклеофил (схема 37).

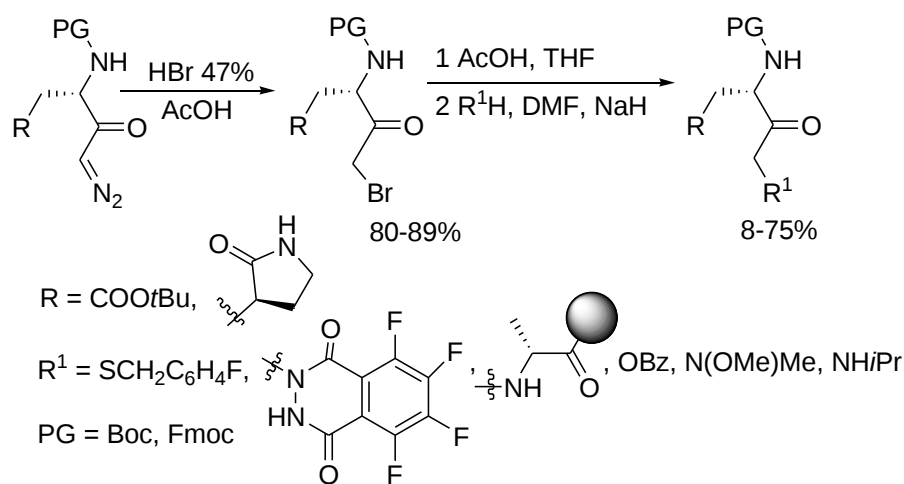


Схема 37. Общая схема синтеза пептидомиметиков – ингибиторов протеаз.

Описанная выше схема синтеза была применена¹⁰⁶ для получения серии новых пептидомиметиков псевдо-пролил-гомофенилаланилкетонов, ингибирующих цистеиновые протеазы *Plasmodium falciparum* FP-2 и FP-3 (схема 38). Кроме того, была изучена активность полученных пептидомиметиков. Из двадцати двух полученных соединений, один пептидомиметик, содержащий связанный с гомотенилаланином Cbz-защищенный гидроксипролин, показал наибольшую эффективность (IC_{50} 80 нМ против FP-2 и 60 нМ против FP-3).

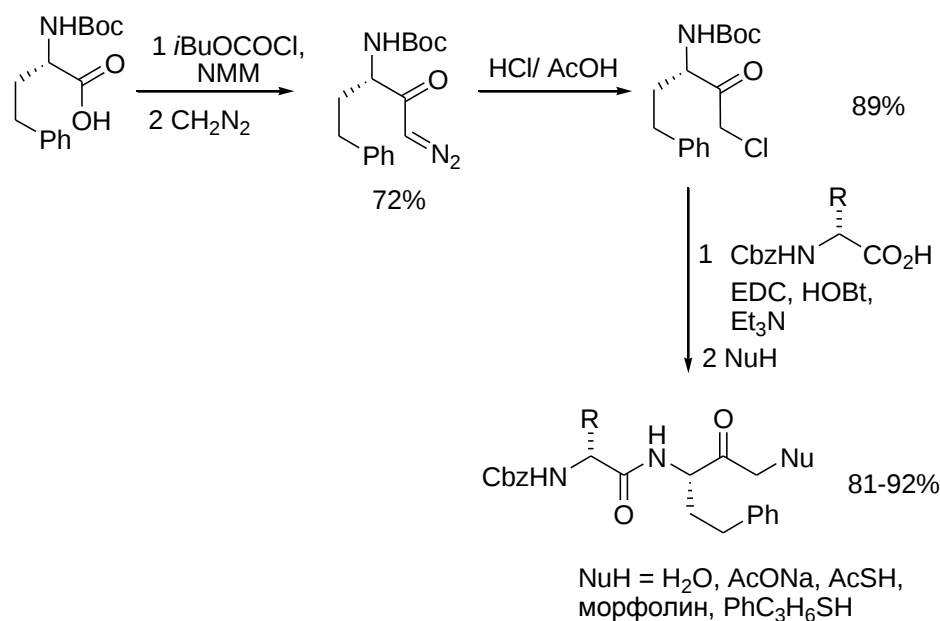


Схема 38. Синтез пептидомиметиков, ингибирующих цистеиновые протеазы *Plasmodium falciparum* FP-2 и FP-3.

Известно, что форма и распределение заряда в пептидной связи и диазометилкетоне крайне схожи, а потому диазокетоны на основе пептидов сами по себе могут являться ингибиторами протеаз.^{107,108} Множественные тесты, как на модельных реакциях, так и на микроорганизмах, показали, что функциональная группа в диазокетонах специфична по отношению к тиолпротеазам и не реагирует на другие классы протеаз. В работе¹⁰⁹ был синтезирован ряд диазокетон-содержащих цистеиновых протеаз, так называемых «гаптенов», по реакции Арндта-Эйстерта. Среди разнообразия ингибиторов протеаз, пептидилдиазометилкетоны являются одними из самых мощных ингибиторов. Целевые пептидилдиазометилкетоны были получены обработкой диазометаном соответствующих пептидов, карбоксильные группы которых были предварительно активированы изобутилхлорформиатом (схема 39).

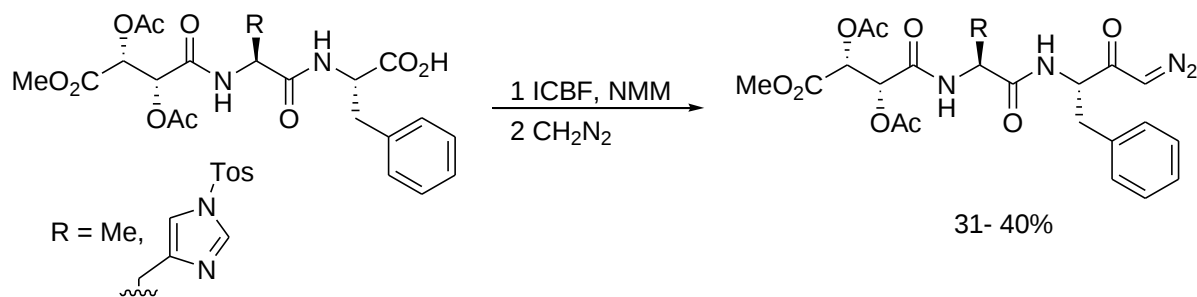


Схема 39. Синтез диазокетон-содержащих цистеиновых протеаз.

В последние годы проявляется особый интерес к концепции изомерного замещения амидных связей в биологически активных пептидах. В основе этой концепции лежит тезис

о том, что можно модифицировать одну или несколько амидных связей в пептидах, таким образом, чтобы сохранилась конформация и связывание с рецептором, но при этом был предотвращен ферментативный гидролиз. Данная концепция в том числе была использована в работе¹¹⁰ для синтеза ингибитора ренина, который может быть использован для лечения гипертензии. В рамках данной концепции был синтезировано производное 5-амино-6-циклогексил-2-изобутил-4-оксогексановой кислоты, исходя из диазокарбонильного производного 2-амино-3-циклогексилпропановой кислоты (схема 40).

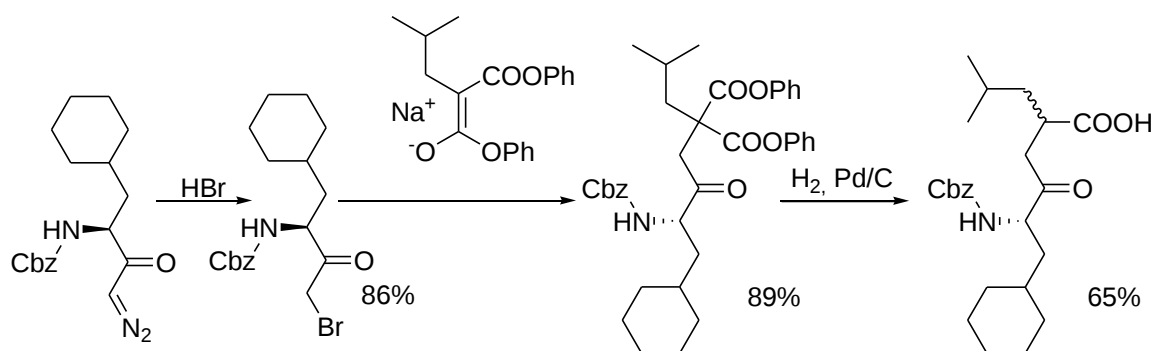


Схема 40. Синтез ингибитора ренина.

Аналогичный метод синтеза пептидомиметиков, являющихся более стабильными аналогами пентапептида тимопентина был представлен в работе.¹¹¹ Из *N*-защищенного диазокетона на основе аргинина был получен α -хлоркетон, из которого присоединением производного натриймалонового эфира с последующим декарбоксилированием был получен целевой пептидомиметик в виде смеси диастереомеров с выходами 24 и 27% (суммарно 51%) (схема 41).

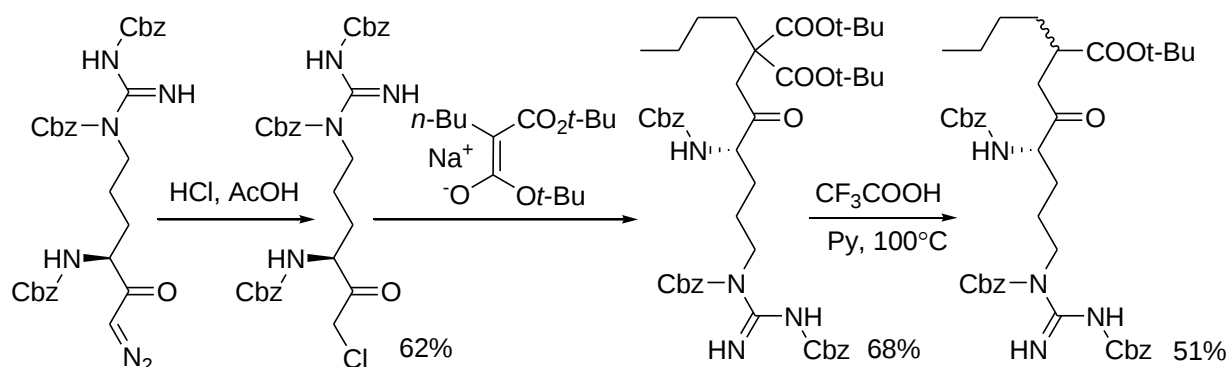


Схема 41. Получение аналога пентапептида тимопентина.

Модификация другого фрагмента ингибитора ренина предложена авторами работы¹¹² с целью повысить его устойчивость к химотрипсину, тем самым улучшить пероральную активность. После прибавления к полученному из *N*-защищенного фенилаланина α -бромкетону меркаптоуксусной кислоты пептидомиметик был выделен с общим выходом 64% (схема 42).

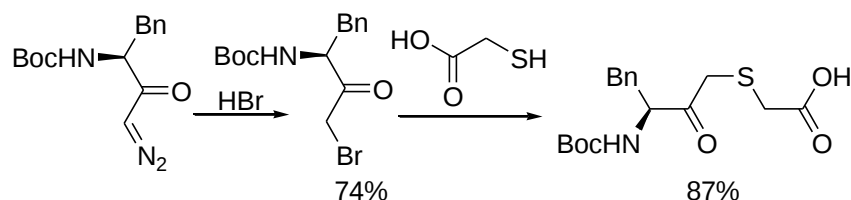


Схема 42. Синтез ингибитора ренина с повышенной пероральной активностью.

Фрагмент пептидомиметика, ингибитора эндоканабиоида анандамида, был синтезирован в работе.¹¹³ Диазокетон был последовательно обрабатывался соляной кислотой с получением α -хлоркетона и 2,6-дихлорбензойной кислотой, в результате чего целевой продукт был получен с выходом 72% (схема 43).

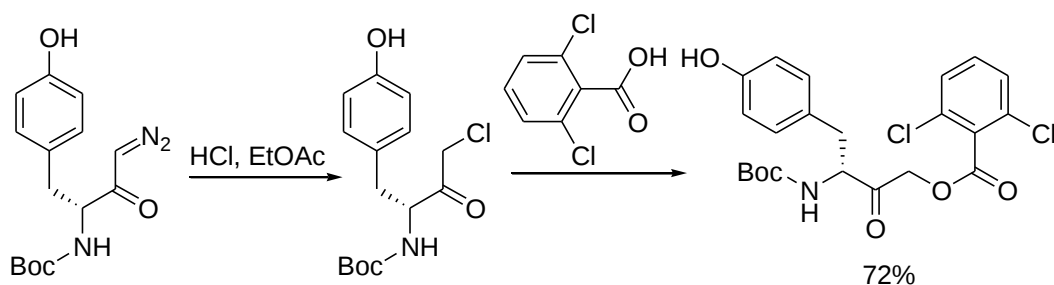


Схема 43. Получение ингибитора эндоканабиоида анандамида.

Известно, что α -хлоркетоны на основе пептидов могут проявлять биологическую активность. В работе¹¹⁴ изучалась вторичная структура ингибиторов протеаз, гингипанов, которые представляют собой пептидные α -хлоркетоны. Кроме того, пептидсодержащие α -хлоркетоны используются при синтезе линкеров противоопухолевых лекарств, поскольку способны связываться с поверхностью раковых клеток, обычно такие линкеры сочетают с хромофорным фрагментом. Авторы работы¹¹⁵ предложили метод синтеза нового вида линкеров, включающих в качестве хромофора куркумин. В основу такого линкера легла природная аминокислота, аргинин, производное которой превратили в диазокетон, а после этого обработали соляной кислотой. Желаемый α -хлоркетон был получен с выходом 47% (схема 44).

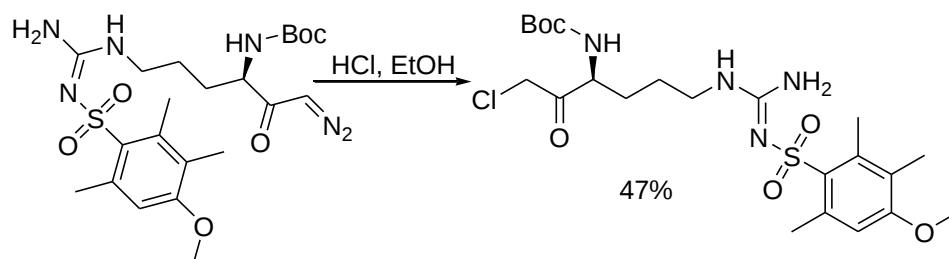


Схема 44. Синтез линкера с хромофорным фрагментом.

Подобным образом в работе¹¹⁶ из аминокислот и дипептидов был синтезирован ряд α -хлоркетонов, из которых теми же авторами были получены α -аминокетоны.¹¹⁷ Для этого

полученные из диазокетонов α -хлоркетоны обрабатывали металлическим цинком в ледяной уксусной кислоте, в результате чего выделили ряд целевых продуктов с высокими выходами (58-96%) (схема 45).

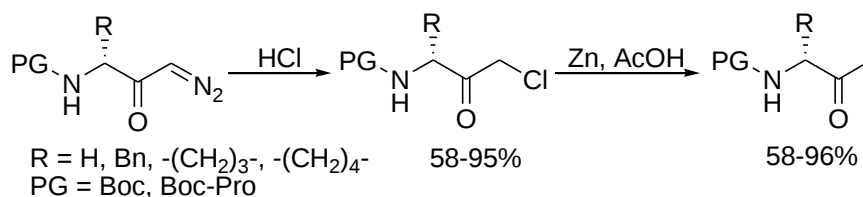


Схема 45. Получение α -аминокетонов

Другие пептидомиметики, ингибиторы эластазы лейкоцитов человека, кетометилениминопептиды ответственны за лечение различных воспалительных и хронических заболеваний. Авторы работы¹¹⁸ предложили метод синтеза кетометилениминопептидов с использованием диазокетонов в качестве ключевых интермедиатов. Диазокетоны подвергали окислению диметилдиоксираном по методу Грорке, после чего вводили в реакцию с аминами и получали целевые пептидомиметики с выходами от 72 до 90% (схема 46).

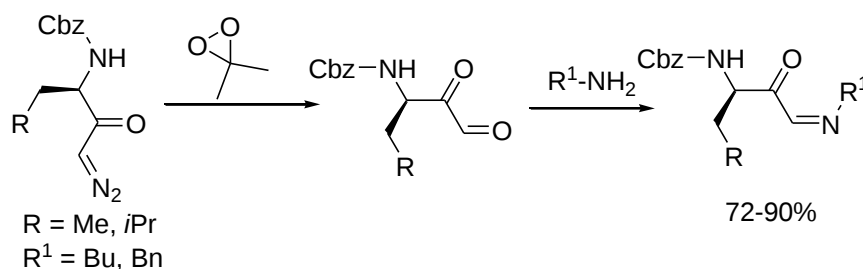


Схема 46. Синтез кетометилениминопептидов.

Аналогичная трансформация была проведена с пептидом, иммобилизованным на полимерной подложке для получения кетометилениминопептидов (схема 47).¹¹⁹

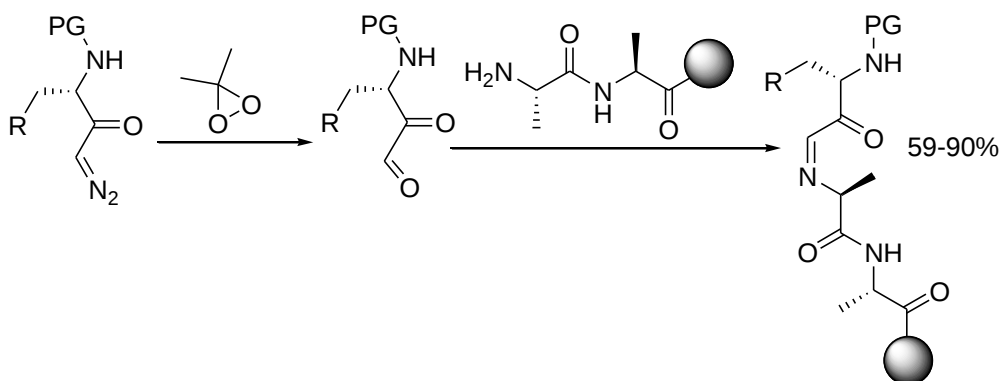


Схема 47. Синтез кетометилениминопептидов на полимерной подложке.

Более того,^{120,121} было показано, что пептидил- α -аминоглиоксали и их гидраты также могут проявлять биологическую активность и выполнять роль протеасом, а также

ингибиторов липосомальных цистеиновых протеаз. Такие соединения похожи по структуре на пептидные альдегиды, с чем и связана схожесть их биологического воздействия. Множество ингибиторов интерлейкина-1 β , имеющих общее название «каспазы», имеют пептидоальдегидную природу. Самыми распространенными каспазами являются апопаин, папаин, тромбин и трипсин. Авторы работы¹²² синтезировали аналоги этих соединений, в которых α -аминоальдегид был заменен на лактам гомоаргинина, полученный из орнитинового диазокетона в три стадии (схема 48).

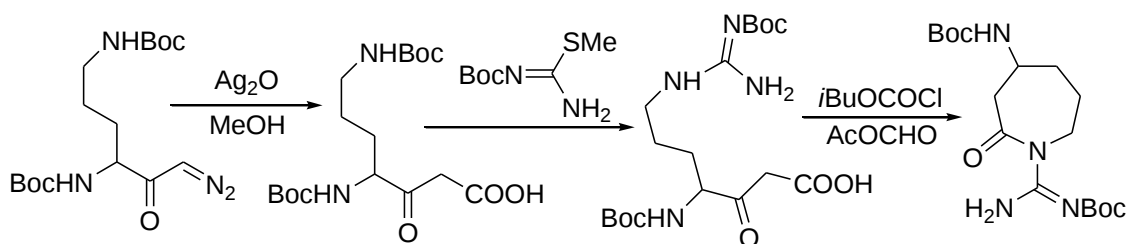


Схема 48. Получение ингибитора интерлейкина-1 β из аргинина.

Иной подход к модификации каспаз, в частности тромбина, представлен в работе.¹²³ По аналогии с пролилэндопептидазами, в структуре которых помимо пептидной части имеется фрагмент аммониевой соли, аргинин, входящий в тромбин, был преобразован в соответствующий пиридинийметилкетон. Достаточно высокую биологическую активность таких соединений авторы объясняют тем, что постоянный положительный заряд пиридиниевой соли стабилизирует переходный комплекс «энзим/ингибитор» (схема 49).

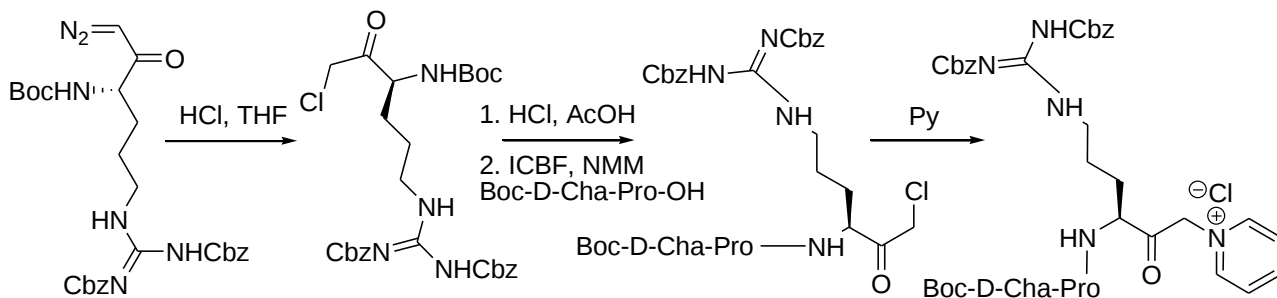


Схема 49. Синтез аналога тромбина с фрагментом пиридинийметилкетона.

Кроме того,¹²⁴ аргинин, входящий в состав тромбина, был модифицирован по следующей схеме: диазокетон был превращен в α -хлоркетон, который последовательно обрабатывали аммиаком в метаноле и янтарным ангидридом. Полученный продукт использовали в твердофазном пептидном синтезе без очистки (выходы не указаны) (схема 50).

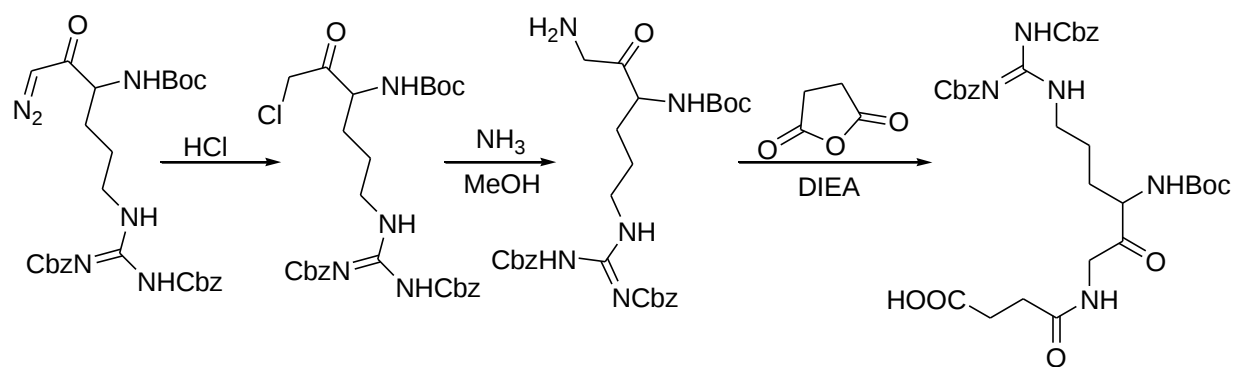


Схема 50. Схема модификации аргинина.

Авторами работы¹²⁵ была синтезирована серия пролилзамещенных олигопептидаз, которые выполняют в организме функцию протеаз серина и могут быть использованы в лечении болезни Альцгеймера. Синтез одного из фрагментов такого олигопептида был осуществлен из диазокетона на основе пролина, в результате чего желаемый продукт был выделен с общим выходом 11% (схема 51).

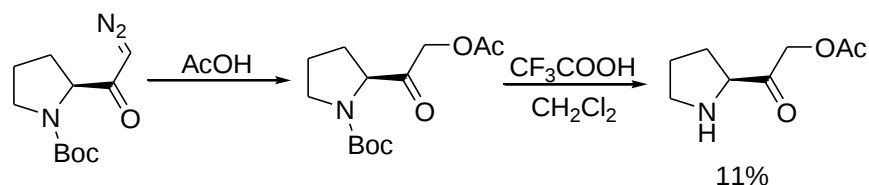


Схема 51. Синтез фрагмента пролилзамещенных олигопептидаз.

Другой вид пептидомиметиков был синтезирован с высокими выходами (72-76%) конденсацией α -аминокетоазидов с α -аминотиокислотами, полученными из природных аминокислот.¹²⁶ α -Аминокетоазиды были получены из диазокарбонильных производных природных аминокислот последовательной обработкой бромоводородной кислотой и азидом натрия, а затем были исследованы в реакции восстановительного ацилирования с *N*-защищенными аминотиокарбоновыми кислотами. В результате была получена серия из пептидоподобных оксопропилацетамидов с хорошими выходами (схема 52).

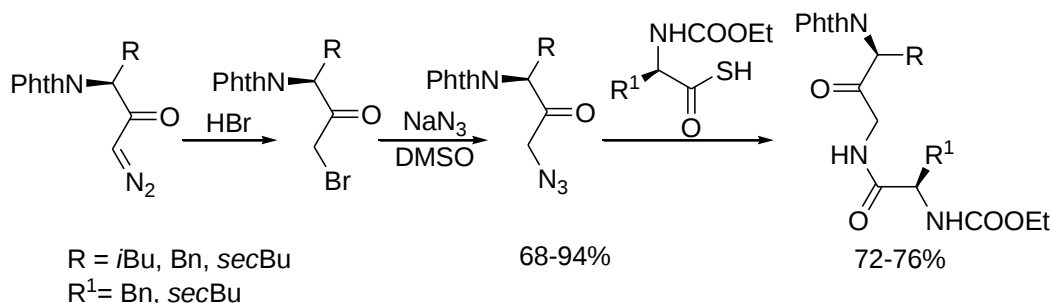


Схема 52. Синтез оксопропилацетамидов

2.6. Синтез производных аминокислот

Аминокислоты, и их производные представляют огромный интерес для современной медицины. За последние несколько лет список аминокислот, на основе которых изготавливаются лекарственные препараты, заметно расширился. Так, например, ситаглиптин фосфат, который является производным β -аминокислоты – 3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил) бутановой кислоты, применяется в качестве лекарства против диабета. В литературе есть примеры синтеза^{127,128} фосфата ситаглиптина с использованием α -аминодiazокетона как ключевого интермедиата. В результате перегруппировки Вольфа была получена β -аминокислота, конденсация которой с триазолопипразином и последовательной обработкой соляной и фосфорной кислотами давала ситаглиптин фосфат (схема 53).

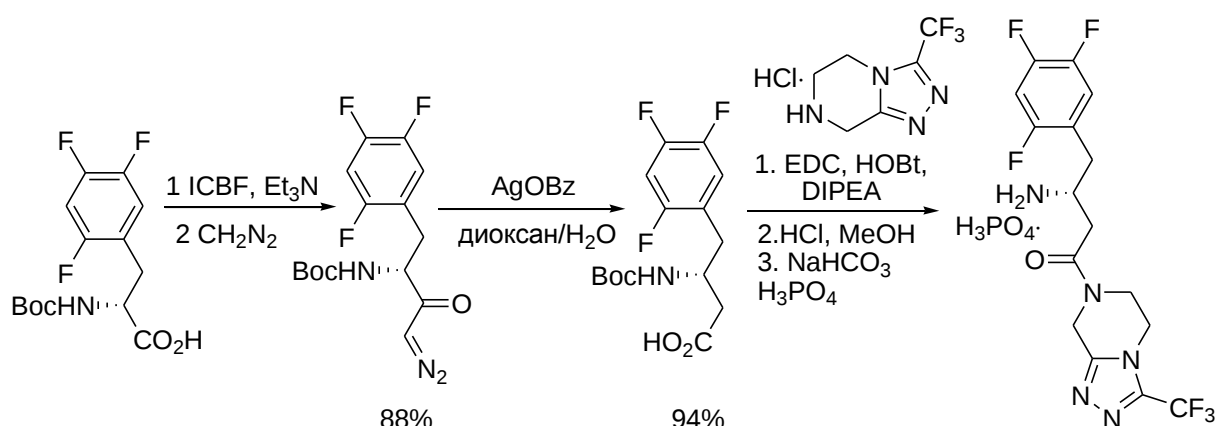


Схема 53. Синтез ситаглиптин фосфата.

Синтез производных β -аминокислот, соединенных с 7-хлор-хинолином и метилпиперазином был осуществлен из диазоткарбонильных производных аминокислот, после чего была исследована их антиплазмодальная активность и антималярийная селективность.¹²⁹ Исходные β -аминокислоты были получены перегруппировкой Вольфа α -аминодiazокетонов. Последовательная обработка β -аминокислот *N*-метилпиперазином в присутствии активаторов карбоксильной группы, соляной кислотой и 4,7-дихлорохинолином давала целевые соединения. Следует отметить, что среди всех производных исследуемых производных β -аминокислот соединение, полученное из изолейцина (R = *sec*Bu), показало самую высокую селективность (SI = 2188) (схема 54).

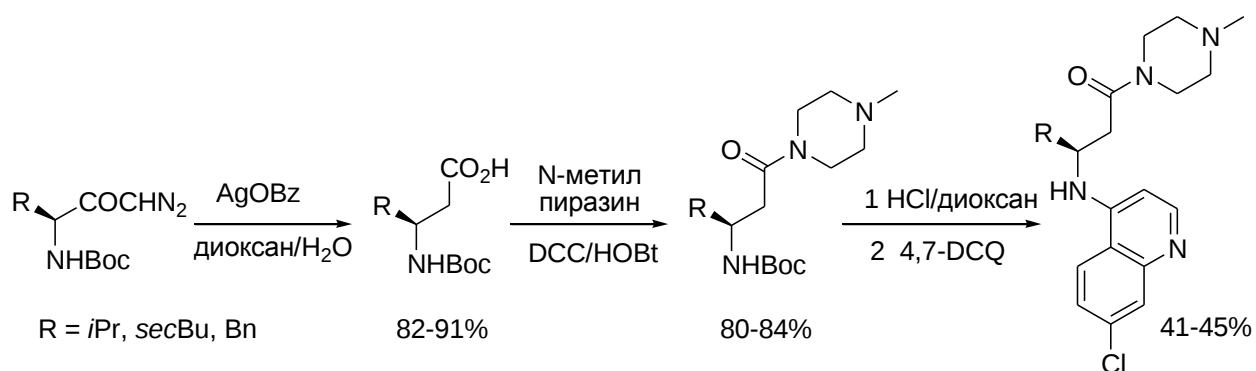


Схема 54. Синтез производных β -аминокислот, соединенных с 7-хлор-хинолином и метилпиперазином.

Форметилкетоны и пептидные производные пептидил-фформетил кетонов стали важным структурным классом для биоорганической и медицинской химии. На основе подобных соединений были разработаны потенциальные лекарственные препараты от различных заболеваний.¹³⁰ В работе¹³¹ фформетилкетон был синтезирован из диазокарбонильных производных глицина и аспарагиновой кислоты. Обработка диазокетона бромоводородной кислотой давала бромкетоны. В результате нуклеофильного замещения брома под действием тетрабутиламмоний фторида (TBAF) в присутствии *p*-толуолсульфокислоты (PTSA) были получены целевые фформетилкетоны (схема 55).

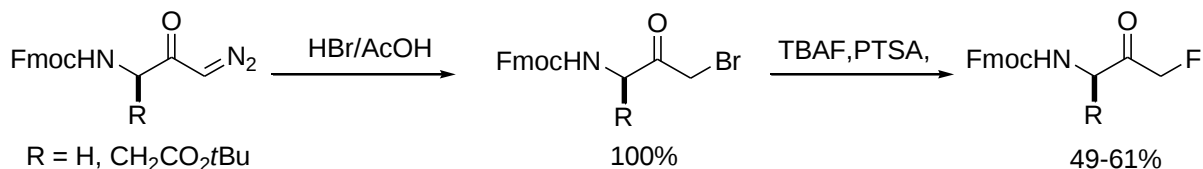


Схема 55. Синтез α -аминофформетилкетонов

В рамках данного исследования по аналогичной схеме были также получены пептидил-фформетилкетоны (рисунок 16).^{132,133}

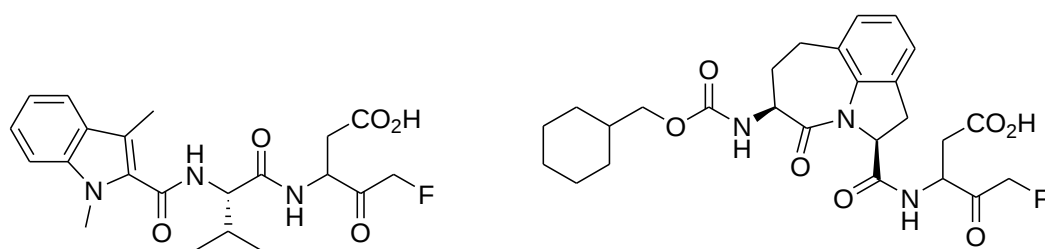


Рисунок 16. Структуры пептидил-фформетилкетонов

Ряд веществ, например, таурин выполняют некоторые биологические функции аминокислот, их также (хотя и не совсем верно) называют аминокислотами. Ксу и Женгом был осуществлен синтез серии хиральных гомотауринов, исходя из *N*-Cbz-защищенных α -аминодиазокетонов (схема 56).¹³⁴ Гомотаурин (3-амино-1-пропансульфоновая) является

важной серосодержащей аминокислотой. Известно, что гомотаурин ингибирует образование фибрилл Аβ и может быть использован для лечения болезни Альцгеймера.¹³⁵

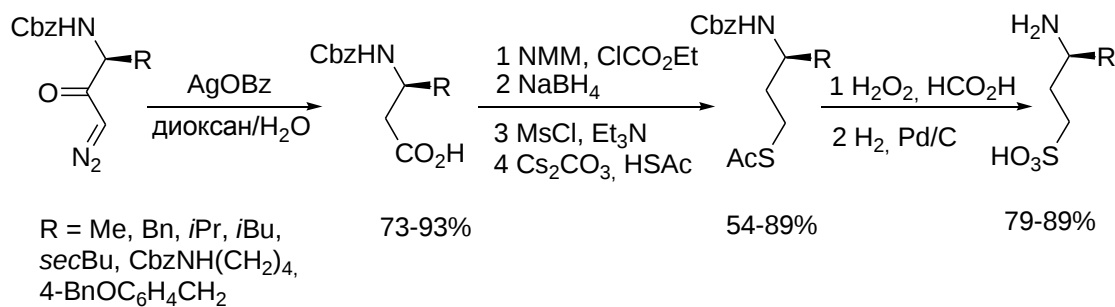


Схема 56. Схема получения хиральных гомотауринов.

Уолкером и соавторами был описан синтез (Z)-7-метил-5-(S)-амино-4-оксо-метил-окт-2-еноата, который является потенциальным ингибитором лейцин аминопептидазы (схема 57). N-Вос-защищенный α-аминодiazокетон был окислен диметилдиоксираном до соответствующего глиоксаля, который в реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса с последующей обработкой трифторуксусной кислотой давал целевой ингибитор. Следует отметить, что это не единственный пример применения производных аминокислот, полученных из хиральных α-аминодiazокетонов, в качестве ингибиторов различных ферментов.^{136,137}

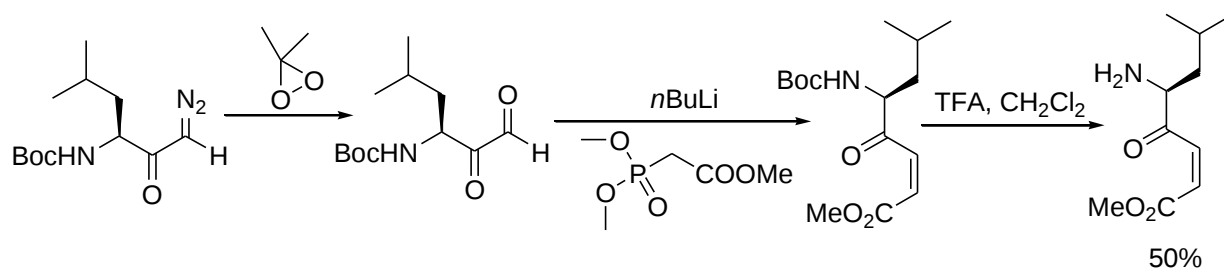


Схема 57. Схема синтеза (Z)-7-метил-5-(S)-амино-4-оксо-метил-окт-2-еноата.

2.7. Синтез гетероциклических соединений

Хиральные α-амино diaзокетоны нашли довольно обширное применение, как синтоны для получения различных гетероциклических соединений, таких как: β-лактамы, азитидиноны, имидазолы, пиразолы, тиазолы, пиперидин и многие другие.

Синтез трехчленных гетероциклических соединений

Как было продемонстрировано ранее, α-аминодiazокетоны могут быть использованы в качестве исходных соединений для синтеза защищенных аминоэпоксидов.¹³⁸ Ключевой стадией данного метода являлось стереоселективное восстановление α-галогенкетонов, полученных из diaзокарбонильных производных аминокислот, до галогенаминоспиртов, обработка которых основанием, позволяла получить целевые аминоэпоксиды (схема 58). Следует отметить, что использование α-бромкетона в качестве

промежуточного соединения для получения целевого эпоксида не требовала дополнительной обработки основанием. В рамках этой же работы были получены эпоксиды и из коротких пептидов.

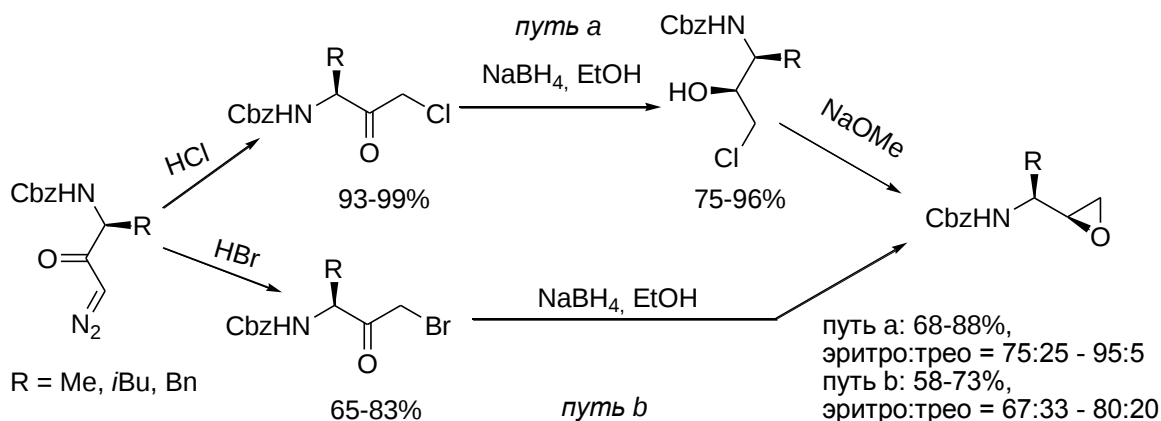


Схема 58. Общая схема получения *N*-защищенных аминоксидов.

В работе¹³⁹ был использован такой же метод синтеза аминоксидов, однако, в нем в качестве исходных соединений были использованы Вос- и Фмос – замещенные α-аминодiazокетоны. Такой выбор защитных групп был обусловлен их широкое применением в пептидном синтезе. Как следствие, полученные Вос- и Фмос-защищенные аминоксиды могут быть использованы как “строительные блоки” в пептидном синтезе. Вышеописанный подход для получения фрагмента оксирана из diaзокетона был применен для синтеза циклических пептидомиметиков, содержащих фрагмент тирозина, которые являлись ингибиторами HIV-1 протеазы (схема 59).^{140,141}

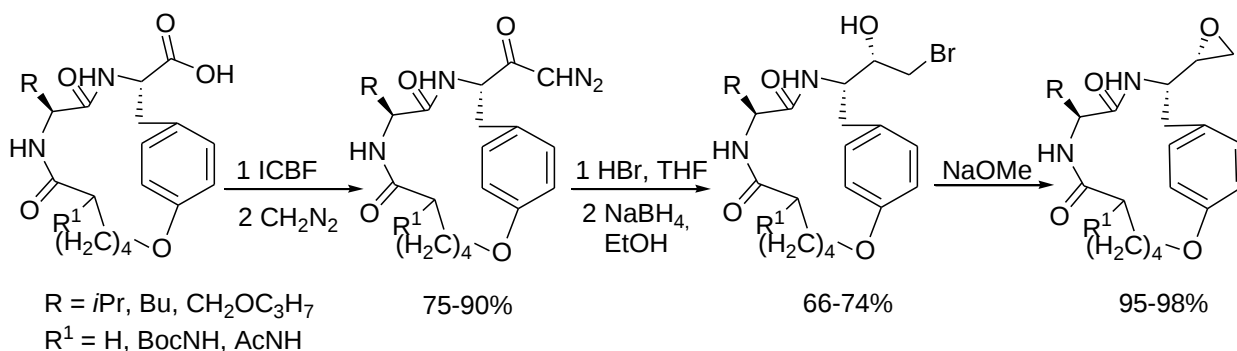


Схема 59. Синтез ингибиторов HIV-1 протеазы

N-защищенные аминоксиды, полученные из diaзокарбонильных производных аминокислот, являются строительными блоками для синтеза пептидов, содержащих фрагмент аминоксидоэтилена,^{142,143,144} применению, которых как ингибиторов различных ферментов, была посвящена серия публикаций.^{145,146,147} Фрагмент аминоксидоэтилена получается при обработке оксиранов различными аминами (схема 60).

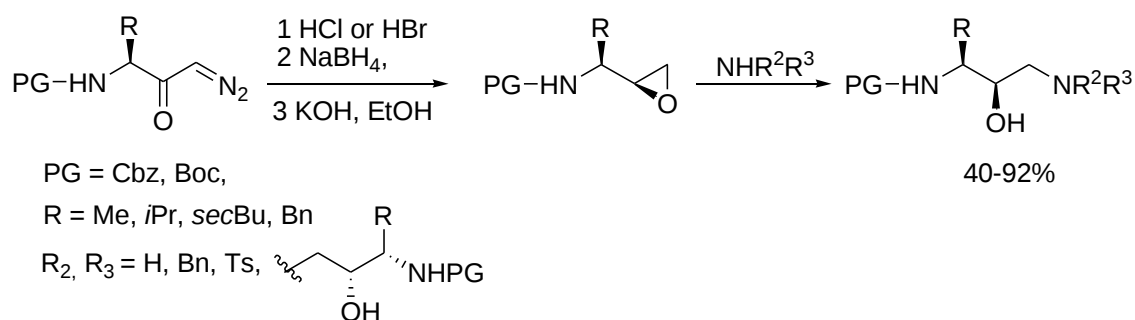


Схема 60. Общая схема получения пептидомиметиков, содержащих фрагмент аминокислоты глицина.

Синтез четырехчленных гетероциклических соединений

Рассмотрим применение диазокрбонильных производных аминокислот для синтеза четырехчленных гетероциклов: β -лактамов и азетидинов. Фрагмент β -лактама является ключевым структурным звеном бета-лактамовых антибиотиков – одного из наиболее обширных классов антибиотиков. Более того, именно с открытия пенициллина (один из представителей β -лактамовых антибиотиков) началось широкомасштабное применение антибиотиков в медицине. Помимо их важности как структурного компонента β -лактамовых антибиотиков, β -лактамы привлекают значительный интерес в органическом синтезе как универсальные хиральные синтоны. Кроме того, β -лактамовый каркас нашел новые фармацевтические применения как антагонист LHRH (гормона, высвобождающий лютеинизирующий гормон)¹⁴⁸, ингибитор абсорбции холестерина,¹⁴⁹ и противораковый агент.¹⁵⁰ Напряженная структура скелета β -лактама облегчает реакции раскрытия цикла и это уникальное свойство было использовано для синтеза различных веществ с высокой биологической активностью.

В 1907 году, за много лет до того, как была обнаружена антибактериальная активность пенициллина, Штаудингер осуществил синтез β -лактама с помощью реакции [2+2] циклоприсоединения дифенилкетена с основанием Шиффа.¹⁵¹ Впоследствии синтетические возможности этой реакции были значительно расширены. Из-за широкого охвата структур субстратов и простоты в экспериментальной процедуре, эта реакция рассматривается как один из наиболее надежных и эффективных методов для получения β -лактамов (схема 61).

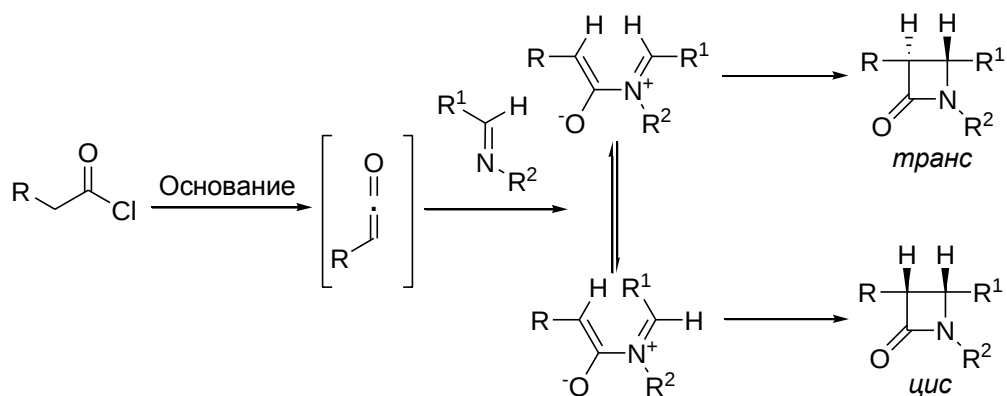


Схема 61. Общая схема получения фрагмента β -лактама по методу Штаудингера.

Как известно, диазокетоны служат удобным источником для получения кетенов *in situ*. Этот факт, конечно, не мог не найти отражение в прикладных методах синтеза бета-лактамов. Научная группа Подлеха более двадцати лет занимается исследованием синтеза бета-лактамов с помощью реакции Штаудингера, используя в качестве исходных соединений диазокарбонильные производные аминокислот. В работе¹⁵² был осуществлен синтез бета-лактамов путем фотохимической или термической реакции Штаудингера из диазокарбонильных производных аминокислот. Фотохимическая реакция проводилась в кварцевом погружном фотореакторе при -25°C , в то время как термическая требовала нагревания при 160°C в дихлорбензоле. В результате этого с хорошими выходами были выделены бета-лактамы в виде смеси диастереомеров, соотношение диастереомеров в данном случае зависит исключительно от стерической нагруженности исходных аминокислот и варьируется от 2:1 для аланина до 7:1 для валина (схема 62).

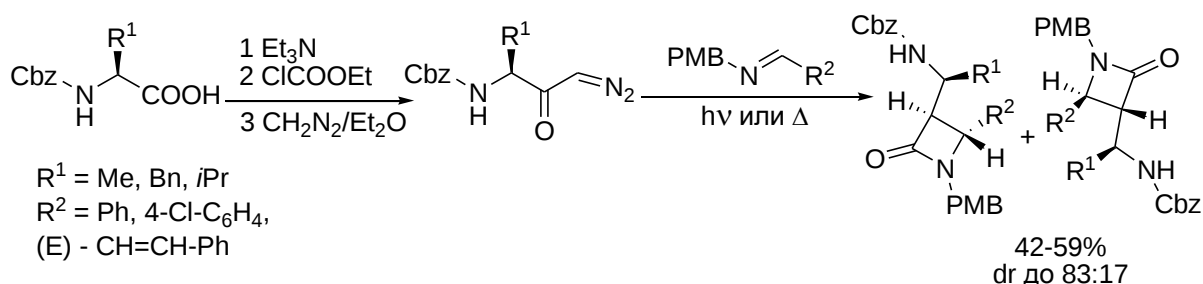


Схема 62. Синтез β -лактамов из *N*-защищенных аминокислот

Помимо этого фотохимическая реакция Штаудингера была применена для синтеза 4-ацетокси- и 4-формилзамещенных бета-лактамов – прекурсоров для получения антибиотиков на основе бициклических бета-лактамов.¹⁵³ Исходными соединениями в данном случае также были выбраны диазокетоны – производные *N*-бензоксикарбонилзащищенных аминокислот, в результате чего целевые продукты были получены с высокими выходами. Соотношение диастереомеров бета-лактамов достигает 9:1 в случае третлейцина и не зависит от структуры используемого имида (схема 63).

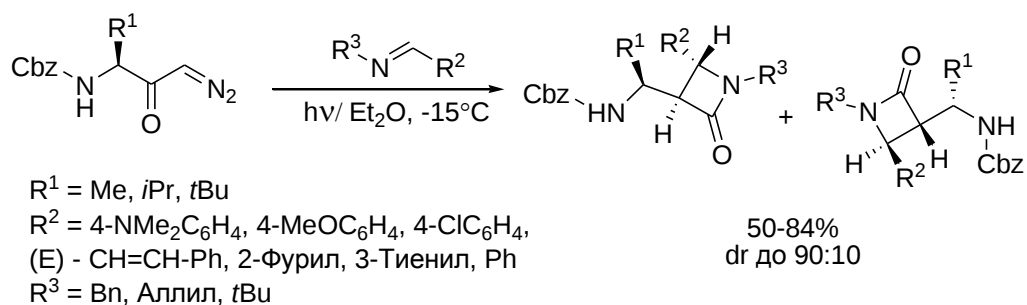


Схема 63. Синтез β -лактамов с помощью фотохимической реакции Штаудингера.

Аналогичная фотохимическая реакция Штаудингера была использована для изучения диастереоселективности образования бета-лактамов.¹⁵⁴ Для этого использовали *N*-защищенные диазокетоны, производные природных аминокислот, таких как аланин, валин, лейцин, изолейцин, третлейцин, орнитин, серин и других. Было показано, что стереоселективность образования бета-лактамов главным образом зависит от пространственных свойств диазокетона (dr = 95:5 для третлейцина), в то время как варьированием защитной группы на атоме азота диазокетона существенно повысить диастереоселективность не удастся. Однако, использование фталоильной защитной группы позволяет инвертировать соотношение диастереомеров (dr = 17:83) (схема 64).

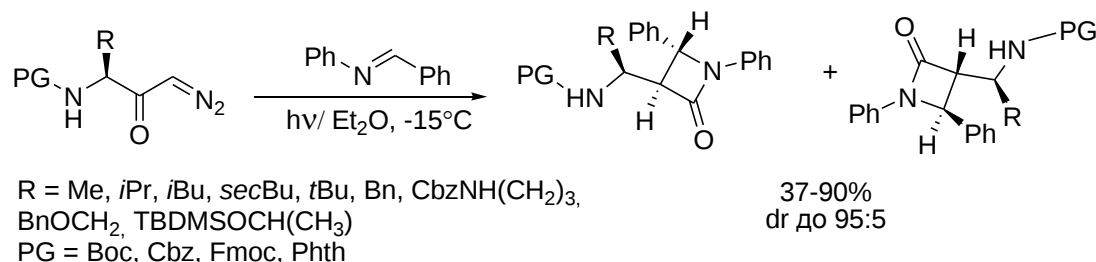


Схема 64. Вос-, Фмос-, Cbz-, Phth- *N*-защищенные α -аминодиазокетоны.

Диастереомерную чистоту получаемых бета-лактамов можно повысить при использовании хиральных стерически затрудненных иминов.¹⁵⁵ Так, использование 4-метоксифенэтильной группы (PMPE) в качестве заместителя на атоме азота в имине позволяет увеличить диастереоселективность реакции с 70:30 до 80:20 для аланина и с 70:30 до 83:17 для валина, выход продукта при этом существенно не уменьшился. Помимо этого, PMPE-группа удобна с синтетической точки зрения тем, что может быть легко удалена в окислительных условиях (схема 65).

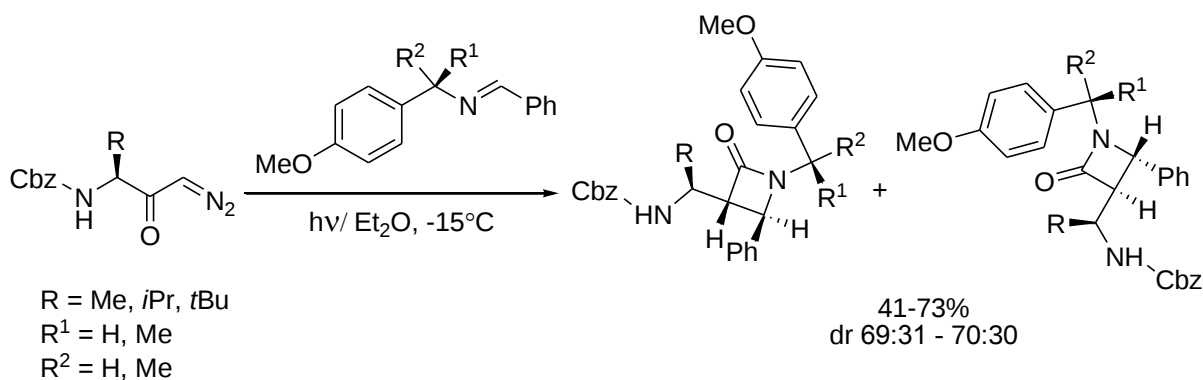


Схема 65. Использование 4-метоксифенэтильной группы (PMPE) в качестве заместителя на атоме азота в имине в реакции Штаудингера.

Фрагмент бета-лактама на основе природной аминокислоты часто внедряют в аминокислотную последовательность пептидных лекарственных препаратов или пептидомиметиков. Такой подход используют для того, чтобы повысить стабильность пептидов и пептидомиметиков, с сохранением конформации и биологической активности. В работе ¹⁵⁶ бета-лактамы ввели в пептидную цепь с целью имитировать конформационно-лабильный трипептид H-Pro-Leu-Gly-NH₂ (PLG), при этом конформация осталась прежней, а биологическая активность оказалась сопоставимой с PLG (схема 66).

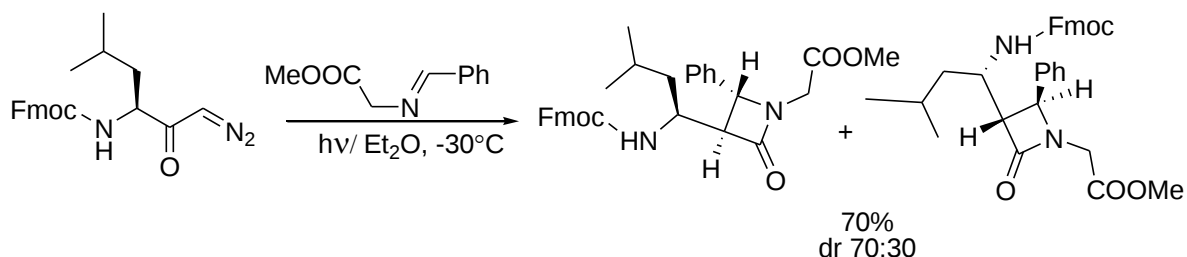


Схема 66. Синтез β-лактамного аналога трипептида H-Pro-Leu-Gly-NH₂ (PLG)

Такой метод введения бета-лактама в аминокислотную цепочку был применен и для циклических пептидомиметиков (рисунок 17).¹⁵⁷

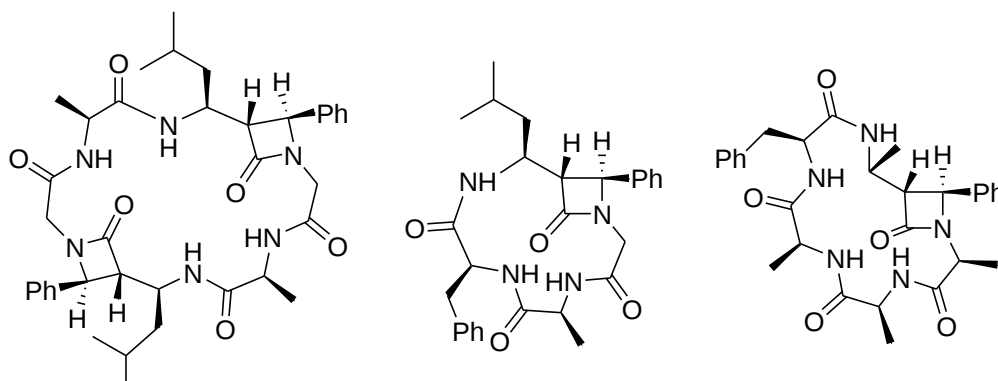


Рисунок 17. Структуры циклических пептидомиметиков, содержащих фрагмент β-лактамов.

Из Fmoc-защищенных диазокетонов на основе аланина и лейцина при помощи фотохимической реакции Штаудингера были получены необходимые β-лактамы. В ходе работы было установлено, что выбор аминокислоты для преобразования в бета-лактамный фрагмент необходимо определять исходя из ее пространственных свойств. При уменьшении размера заместителя в боковой цепи выход и диастереоселективность существенно падают от 70% (dr = 70:30) для лейцина до 35% (dr = 60:40) для аланина (схема 67).

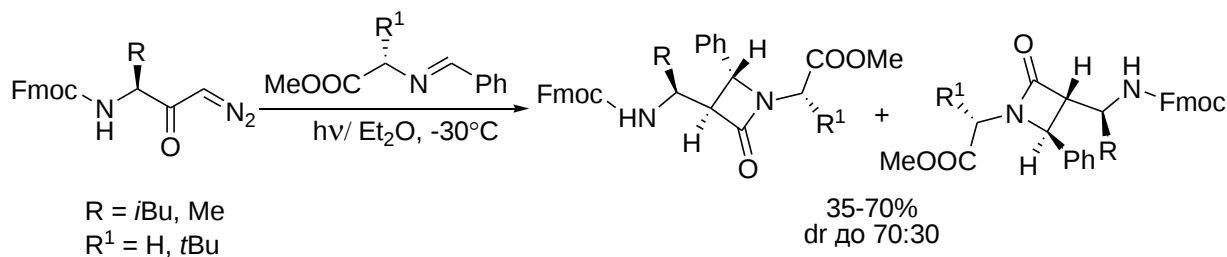


Схема 67. Хиральные имины в фотохимической реакции Штаудингера.

Внедрение бета-лактама в последовательность аминокислот может быть проведено иным образом: в реакцию Штаудингера вводится диазокетон, полученный из олигопептида.¹⁵⁸ Для этого использовали диазокетоны на основе *N*-защищенных дипептидов Cbz-Ala-Ala-CHN₂, Cbz-Ala-Val-CHN₂, Cbz-Ala-Leu-CHN₂ и некоторые другие. В результате чего с высокими выходами были получены соединения, содержащие в своей структуре как бета-лактам, так и пептидный фрагмент (схема 68).

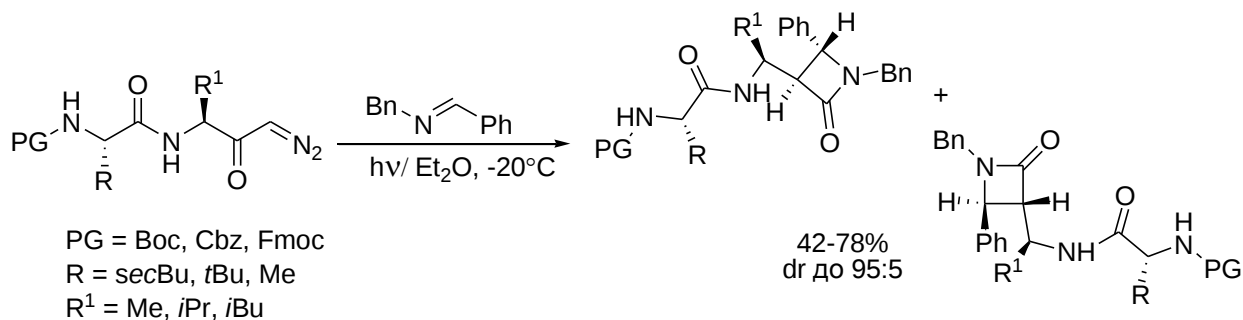


Схема 68. Пептидилдiazокетоны в реакции Штаудингера.

Основным недостатком фотохимической реакции Штаудингера является ограничение круга используемых альдиминов исключительно *N*-арил и *N*-бензил замещенными. Эта проблема была решена путем замены фотохимического воздействия на микроволновое излучение.¹⁵⁹ Таким образом, круг субстратов был расширен до *N*-фурил, *N*-винил и *N*-кротил замещенных иминов, при этом образуются только транс-производные бета-лактамов. В случае *N*-кротил производных наблюдалась частичная изомеризация

продукта в Z-олефин (до 28%). Диастереоселективность при этом не зависит от условий проведения реакции (схема 69).

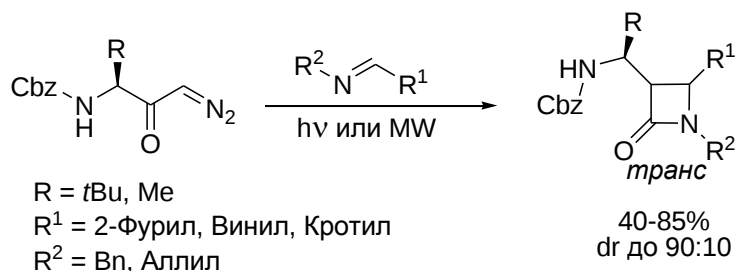


Схема 69. Реакция Штаудингера под действием микроволнового излучения.

Несколько иной подход к синтезу бета-лактамов был использован Фергюсоном и соавторами.¹⁶⁰ Диазокетон, полученный из Вос-защищенного изолейцина, был в веден в перегруппировку Вольфа в присутствии бензоата серебра. В результате был получен метиловый эфир β-аминокислоты, который после удаления Вос-защиты был переведен в соответствующий β-лактам под действием *t*-бутилмагнийхлорида в качестве основания. Далее полученный β-лактам был переведен в α-гидрокси-β-лактам под действием оксазиридина в присутствии диизопропиламида лития (схема 70).

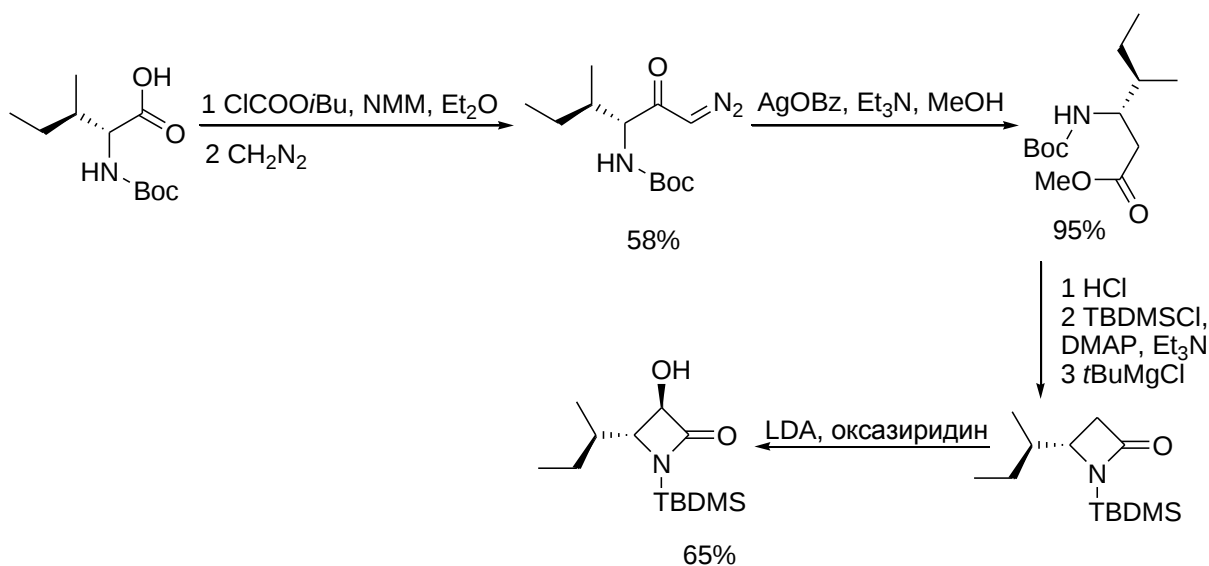


Схема 70. Синтез α-гидрокси-β-лактама.

В работах^{161,162} был осуществлен синтез монолактамных ингибиторов протеазы цитомегаловирусов. Ключевым фрагментом получаемых ингибиторов был β-лактамный фрагмент, полученный из природных аминокислот – серина и фенилаланина последовательным проведением реакции Арндта-Эйстерта, перегруппировки Вольфа и циклизации β-лактама под действием *t*BuMgCl в качестве основания (схема 71).

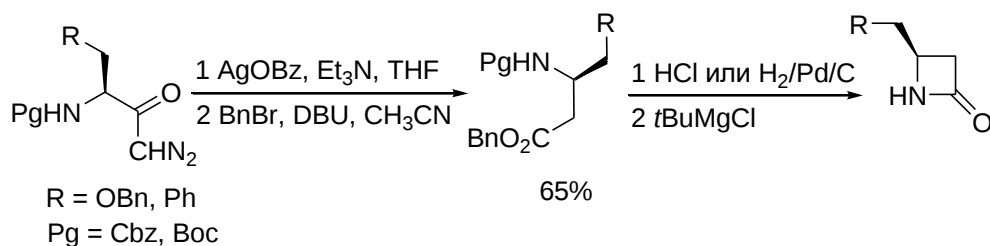


Схема 71. Синтез монолактамных ингибиторов протеазы цитомегаловирусов.

Азетидин-3-оны являются биоизостерами β -лактамов, но в отличие от β -лактамов они устойчивы к гидролизу и как следствие обладают повышенной устойчивостью к ферментам, расщепляющим β -лактамы.¹⁶³ Нельзя не отметить также тот факт, что четырехчленные кольца как конформационные ограничивающие элементы в последнее время привлекают значительное внимание из-за их повышенной жесткости и интересной физиологической активности. Так, например, производные природной (*S*)-азетидин-2-карбоновой кислоты (рисунок 18) обладают ярко выраженной биологической активностью и являются биоизостерными аналогами глутаминовой кислоты и аспартата.¹⁶⁴

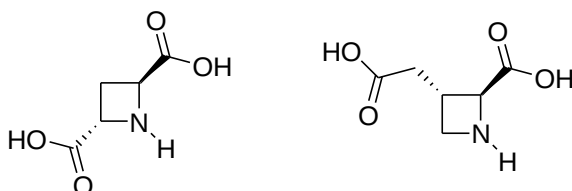


Рисунок 18. Аналоги биологически активных хиральных глутаматов

Внутримолекулярная реакция внедрения по N-H связи, изученная Рапопортом и сотрудниками,¹⁶⁵ является одним из наиболее удобных методов синтеза азетидин-3-онов. В рамках этой работы было изучено преобразование различных α -диазо- β -кетоефиров в разнообразные гетероциклические соединения под каталитическим воздействием ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$). Недавно *N*-защищенные α -аминодiazокетоны стали использовать в качестве исходных соединений для синтеза азетидин-3-онов. Диазокарбонильные производные аминокислот в присутствии ацетата родия^{166,167} или солей меди^{168,169} легко превращаются в соответствующие азетидин-3-оны. В большинстве случаев используются Ts- и Boc-защитные группы, и в одном случае Cbz (схема 72).¹⁷⁰

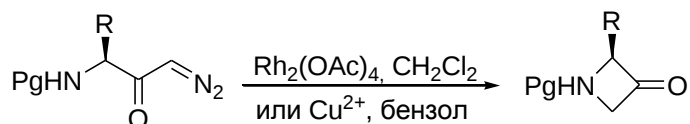


Схема 72. Общая схема получения азетидин-3-онов из α -аминодiazокетонов.

В работе¹⁷¹ был осуществлен полный синтез *цис*- (природный) и *транс*- (неприродный) полиоксиминовой кислоты, исходя из диазокарбонильного производного

D-серина. Фрагмент полиоксиминовой кислоты входит в состав противогрибковых полиоксиминовых антибиотиков (рисунок 19).

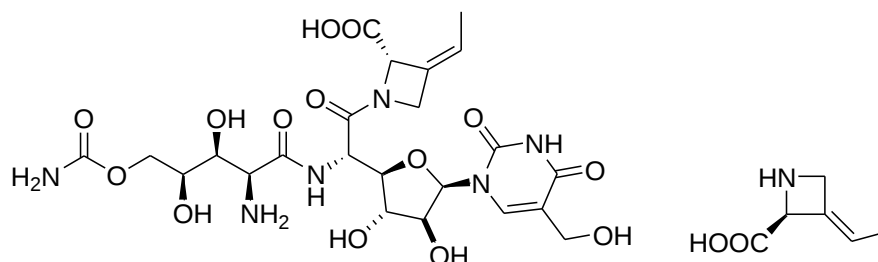
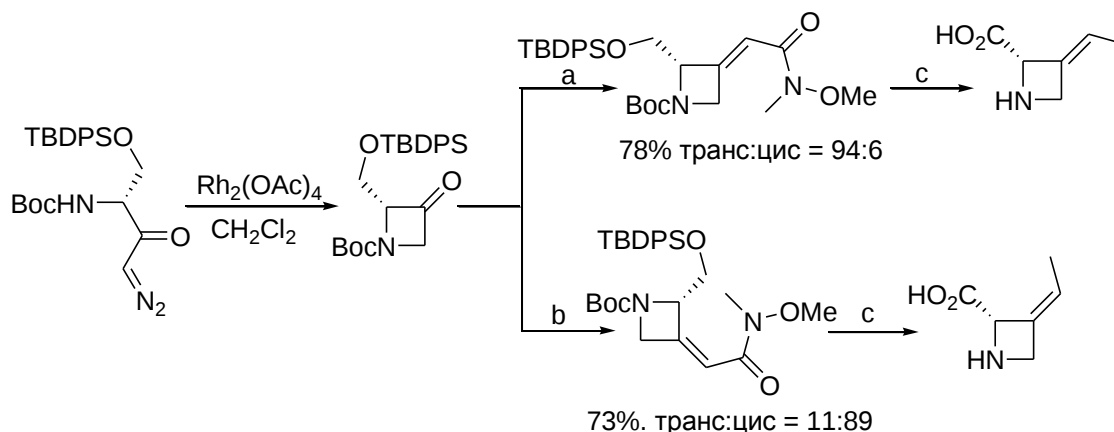


Рисунок 19. Структуры противогрибковых полиоксиминовых антибиотиков: полиоксина А и *транс*-полиоксиминовая кислоты.

Для синтеза полиоксиминовой кислоты *O*-защищенное диазоткарбонильное производное серина было переведено в соответствующий азетидин-3-он под действием ацетата родия (схема 73). Следующей задачей было введение этилиденовой группы со стереохимическим контролем. Авторами работы было обнаружено, что *N*-метил-*N*-метоксикарбонил производные реагентов Хорнера-Вудсворта-Эммонса и Виттига превосходно подходили для синтеза *цис*- или *транс*-изомеров в качестве основных продуктов. Более того *цис*- и *транс*-изомеры удалось полностью разделить с помощью хроматографии. Последовательное восстановление полученных изомеров амидов под действием литийалюмогидрида, натрийборгидрида, бромирование под действием тетрабромида углерода в присутствии трифенилфосфина и восстановление под действием литийборгидрида с последующим удалением защитной группы и окислением под действием реагента Джонса давала целевые полиоксиминовые кислоты.



- a) NaH, THF, Диэтил (*N*-метокси-*N*-метилкарбонилметил)фосфонат;
 b) *N*-метокси-*N*-метил-2-(трифенилфосфоранилиден)ацетамид, MeOH.
 c) 1. LiAlH₄ 2. NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, *транс*: 72% *цис*: 75%; 3. CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂
 4. LiBH₄, DMSO, *транс*: 50%, *цис*: 63%; 5. TBAF, THF, *транс*: 94%, *цис*: 97%;
 6. Реагент Джонса, ацетон, *транс*: 40%, *цис*: 40%; 7. HCOOH, 4 часа. 100%.

Схема 73. Схема синтеза полиоксиминовых кислот.

Синтез пятичленных гетероциклических соединений

Хиральные α -аминодiazокетоны служат удобными строительными блоками для получения разнообразных пятичленных гетероциклов, содержащих как один, так и несколько гетероатомов, в том числе пирролидины, имидазолы, тиазолы, пиразолы и многие другие.

Производные имидазола, в том числе и хиральные довольно широко распространены в природе. Например, одна из незаменимых природных аминокислот – гистидин – содержит в своей структуре фрагмент имидазола. Благодаря своей физиологической активности, производные имидазола нашли применение в медицинской химии.¹⁷² В связи с чем, разработка эффективных методов синтеза хиральных производных имидазола вызывает огромный интерес. Так, например, ряд работ Буреша был посвящен синтезу хиральных имидазолов, исходя из diaзокарбонильных соединений природных аминокислот.^{173,174} α -Аминоdiazокетоны реагировали с бромистоводородной кислотой с образованием соответствующих α -бромкетонов, обработка которых бензамидином или формамидином давала целевые производные имидазола (схема 74).

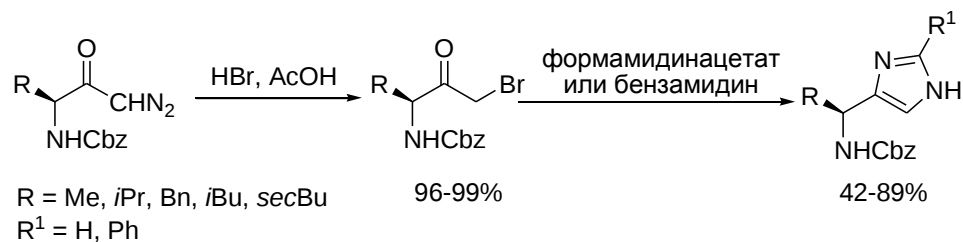


Схема 74. Схема синтеза хиральных производных имидазола с использованием α -бромкетонов в качестве промежуточных соединений.

Совершенно другой подход к синтезу хиральных имидазолов из α -аминоdiazокетонов продемонстрирован в работе Грорке.¹⁷⁵ Ранее был разработан метод синтеза энантимерно чистых *N*-защищенных α -аминоглиокселей из α -аминокислот и дипептидов¹⁷⁶, который лег в основу метода получения гетероциклических соединений. Для синтеза хиральных имидазолов diaзокетон обрабатывают диметилдиоксираном, после чего к образовавшемуся α -аминоглиоксалу прибавляют смесь альдегида и ацетата аммония (схема 75). Продукты выделяют с достаточно высокими выходами (60-70%).

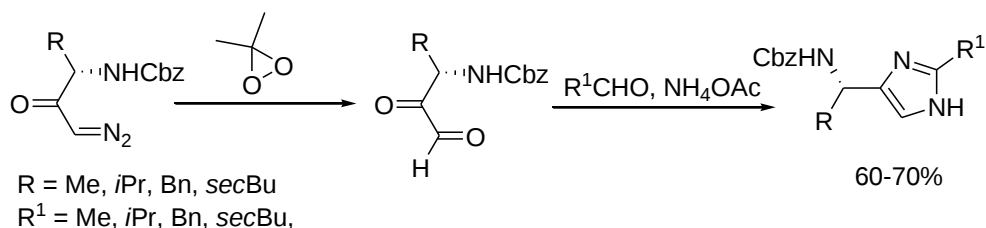


Схема 75. Схема синтеза хиральных производных имидазола с использованием α -аминоглиокселей в качестве промежуточных соединений.

В 2016 году описанный выше метод был применен¹⁷⁷ для получения антагонистов соматостатиновых рецепторов типа 3 (sstr3) (рисунок 20), которые потенциально являются лекарствами от диабета.

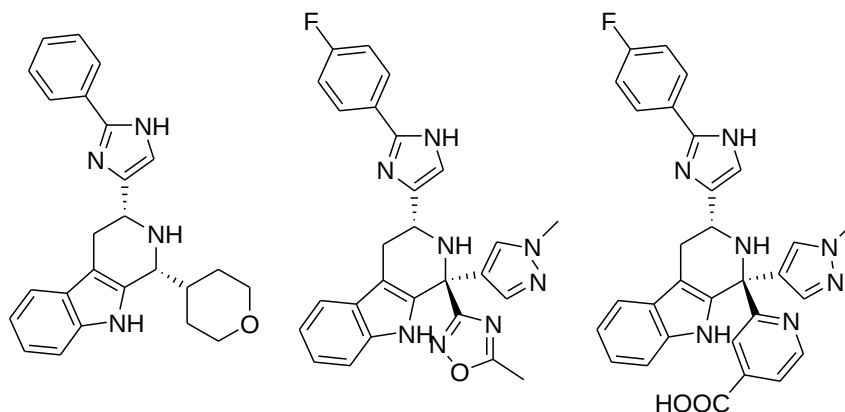


Рисунок 20. Структуры антагонистов соматостатиновых рецепторов типа 3 (sstr3)

Синтез имидазольного фрагмента молекулы проводился через диазокетон, с последующей обработкой диметилдиоксираном, после чего из образовавшегося α -аминоглиокселя получали целевой имидазол (схема 76).

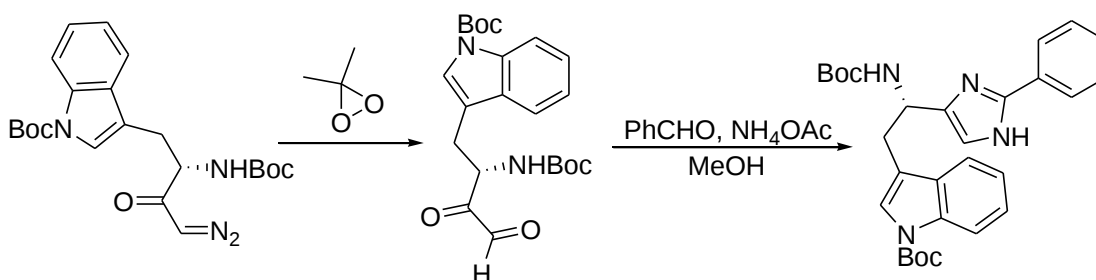


Схема 76. Синтез фрагмента антагониста соматостатиновых рецепторов типа 3

Как и многие гетероциклические соединения, тиазол является распространенной фармакофорной группой. Известно, что пептиды, содержащие в своей структуре серин, треонин и цистеин могут претерпевать модификацию под действием ферментов в пятичленные гетероциклы: тиазол и оксазол.¹⁷⁸ Наличие таких пятичленных гетероциклических колец в пептидоподобных соединениях представляет интерес из-за их широкого спектра терапевтических свойств: противомикробной, противовирусной и противоопухолевую активностей. Хиральные *N*-защищенные α -аминоглиоксали, получаемые из α -аминодiazокетонов¹⁷⁶, были использованы в качестве исходных соединения для синтеза тиазолов.¹⁷⁹ Диазокетон обрабатывали диметилдиоксираном, после чего к образовавшемуся α -аминоглиоксали добавляли гидрохлорид метилового

эфира цистеина или тиоаминоэтанола в присутствии основания. В результате реакции образуются тиазолиноны, которые без выделения, подвергались окислению под действием диоксида марганца или диоксида никеля, давая целевые тиазолы (схема 77). Следует отметить, что при использовании диоксида марганца в некоторых случаях наблюдалась рацемизация.

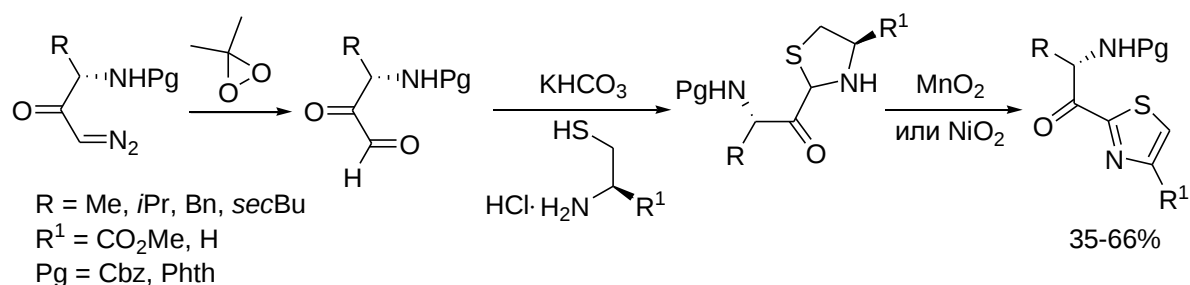


Схема 77. Схема синтеза хиральных производных тиазола с использованием α -аминоглиокселей в качестве промежуточных соединений.

Существует также несколько иной подход для синтеза тиазолов, исходными соединениями в котором являются диазокарбонильные производные аминокислот.¹⁸⁰ В рамках данного исследования был синтезирован ненуклеозидный аллостерический ингибитор, содержащий фрагмент тиазола. Диазопроизводное аминокислоты под действием бромоводородной кислоты было преобразовано в соответствующий бромкетон. Обработка бромкетона различными тиоамидами или тиомочевинной давала тиазольные производные выходом до 93% (схема 78).

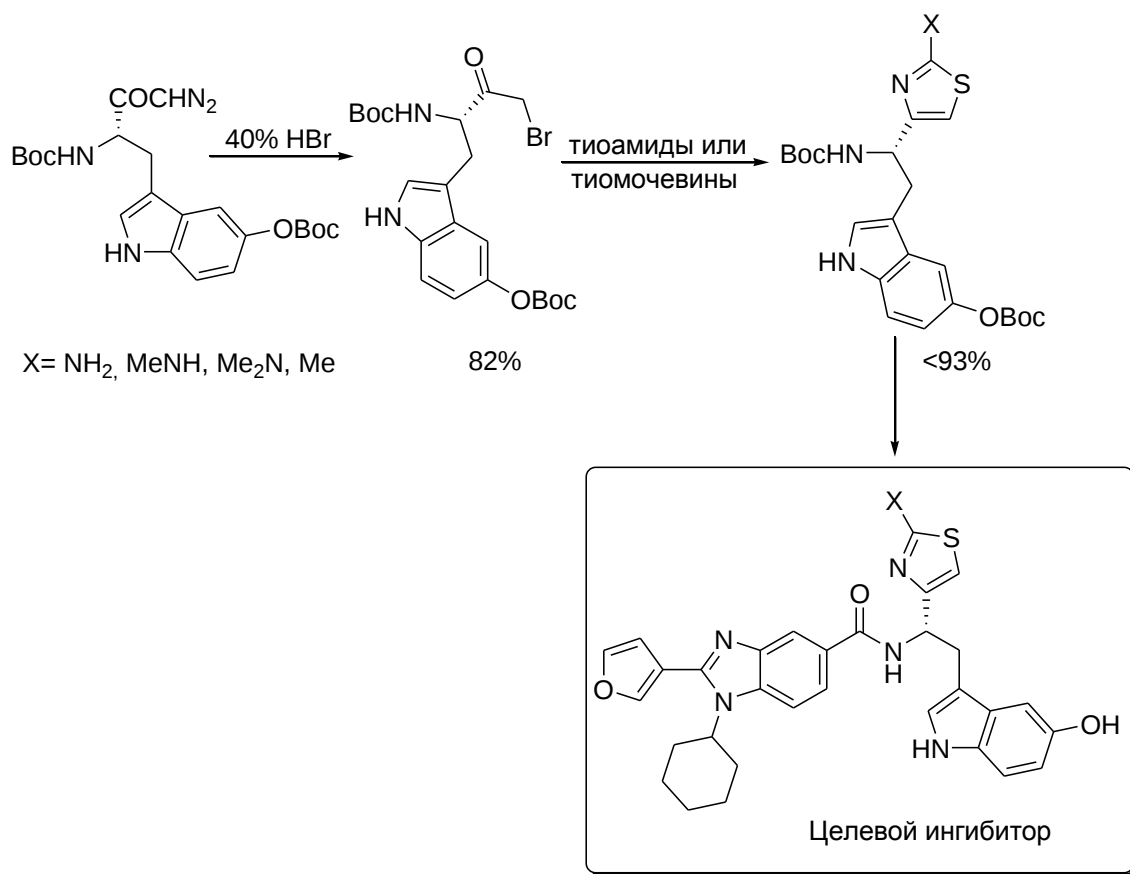


Схема 78. Схема синтеза хиральных производных тиазола с использованием α-бромкетонов в качестве промежуточных соединений.

Схожий подход был описан в статье¹⁸¹, в рамках которой были синтезированы производные 2-гидразино-1,3-тиазолов и исследована их биологическая активность. Диазокетоны были превращены в соответствующие α-хлорметилкетоны обработкой HCl в диэтиловом эфире. Конденсация хлорметилкетонов с тиосемикарбазоном дает целевые 2-гидразино-1,3-тиазолы с выходом 53-81% (схема 79).

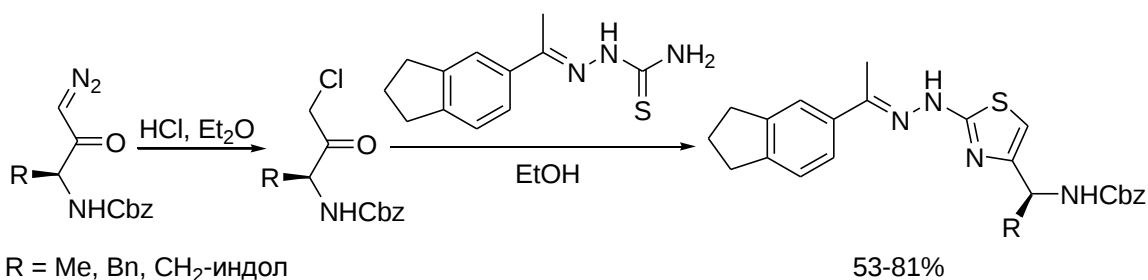


Схема 79. Схема синтеза 2-гидразино-1,3-тиазолов

Аналогичные методы, в которых α-галогенкетоны выступали в качестве промежуточных соединений, были применены для синтеза различных биологически активных производных тиазолов из хиральных α-аминодiazокетонов.^{182,183,184}

Помимо имидазолов и тиазолов из диазокетонов могут быть синтезированы и пиразолы. В работе¹⁸⁵ диазокетоны использовались для синтеза пептидомиметиков, содержащих 5-аминопиразол. Предварительно полученный из α -аминокислоты или дипептида диазокетон обрабатывали концентрированной бромоводородной кислотой, после чего в α -бромкетоне замещали бром на цианогруппу и вводили продукт в реакцию с гидратом гидразина (схема 80).

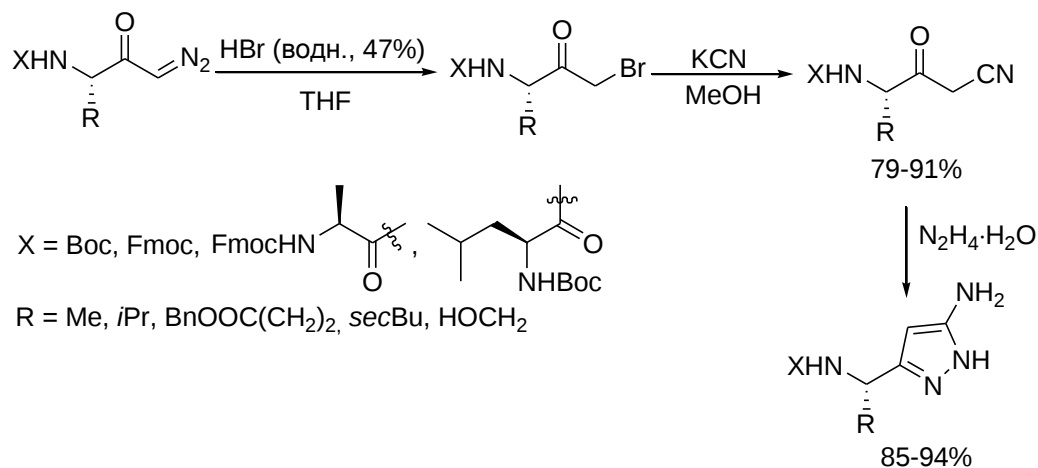


Схема 80. Схема синтеза производных пиразолов.

Фрагмент пиролизидина, так называемый «нецин», является основой большого количества природных алкалоидов, однако построить хиральную молекулу, содержащую нецин, достаточно сложно. Авторами работы¹⁸⁶ был осуществлен синтез (-)-супинидина (рисунок 21), алкалоида основанного на нецине, из (S)-глутаминовой кислоты.

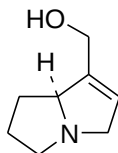


Рисунок 21. Структура алкалоида (-)-супинидина.

N-Карбоксибензил лактам, полученный из глутаминовой кислоты, был превращен в соответствующий диазокетон, который после присоединения уксусной кислоты и удаления защитной группы дает пирролидин-2-он. Циклизация такого пирролидин-2-она с винилфосфониевыми солями позволяет получить производные (-)-супинидина с хорошими выходами (схема 81).

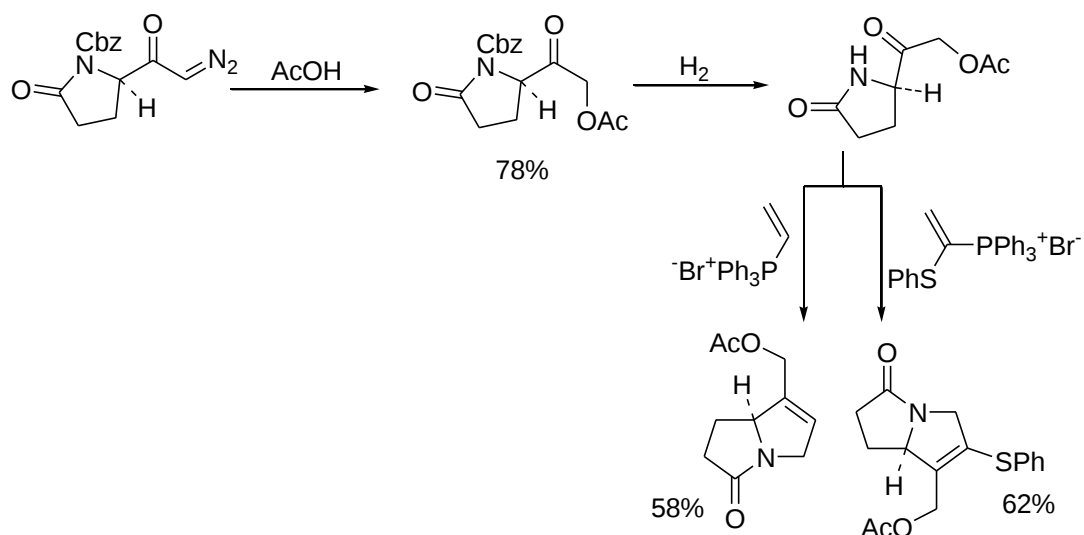


Схема 81. Схема получения производных (-)-супинидина.

Другой подход к синтезу пириролидинового каркаса из диазокетонов продемонстрирован в работах Падвы,^{187,188} посвященных дипольным каскадам. Первый пример такого явления был осуществлен путем обработки диазокетона, предварительно синтезированного из *N*-ацетилпролина, тетраацетатом диродия, в результате чего получается 1,3-диполь, который превращается в азометиновый илид. Реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения азометинового илида с метил акрилатом дает целевой дегидропириролидин с выходом 85% (схема 82).

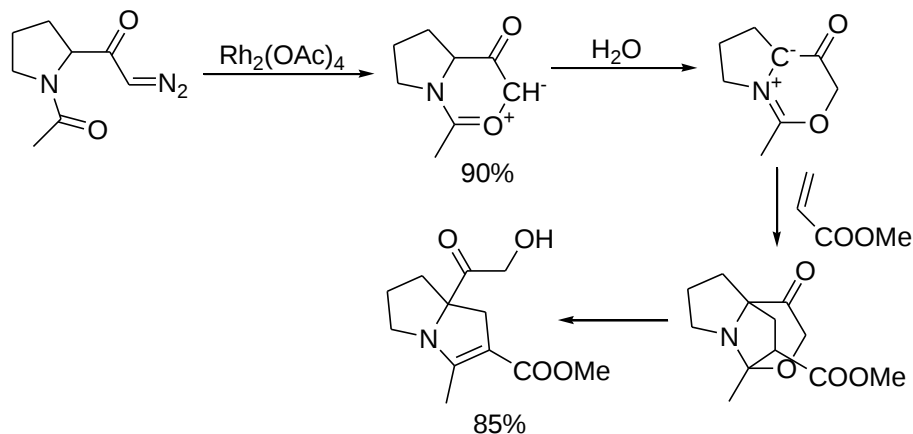


Схема 82. Схема получения пириролидинового каркаса.

Диазокетоны, полученные из β -аминокислот путем межмолекулярной реакции N-H внедрения с высокими выходами (84-93%) были превращены в хиральные пирролидиноны (схема 83).¹⁸⁹ Подобный подход для построения пирролидинонового фрагмента используется в работах.^{190,191}

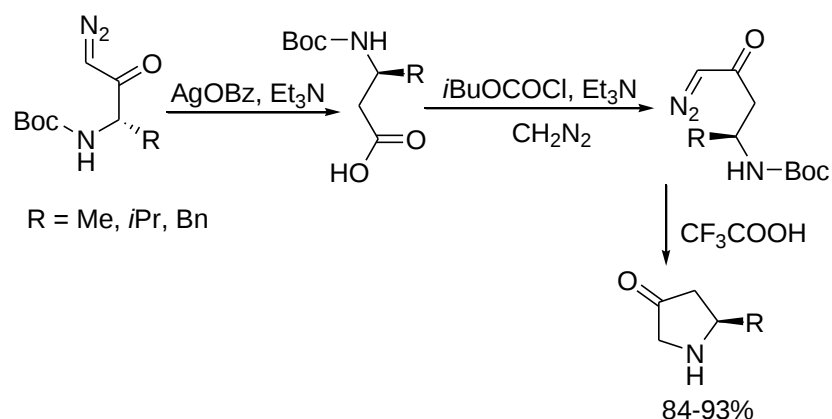


Схема 83. Синтез пирролидинонов.

Диазокетоны, полученные из природных аминокислот, были успешно применены в синтезе хиральных бициклических донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих фрагмент пирролидина.^{192,193} Для этого *N*-винил диазокетоны обрабатывали ацетилацетонатом меди, в результате чего выделили бициклические гетероциклы (схема 84) с хорошими выходами (60-78%). Такие структуры часто используются в качестве привлекательных билдинг-блоков.

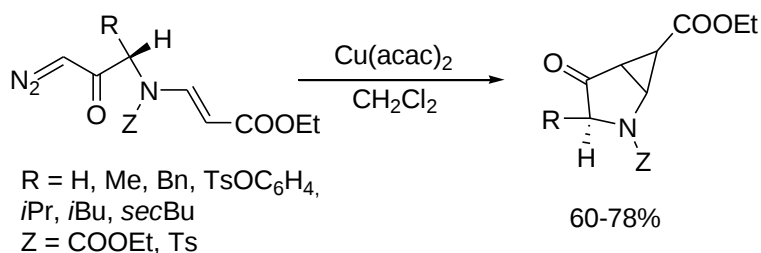


Схема 84. Синтез хиральных бициклических донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих фрагмент пирролидина.

В литературе есть также сведения о применении хиральных диазопроизводных аминокислот для синтеза хиральных производных β-кетотриазолов,¹⁹⁴ селеназолов,¹⁹⁵ фуранонов^{196,197} и оксазолидинонов (схема 85).^{198,199}

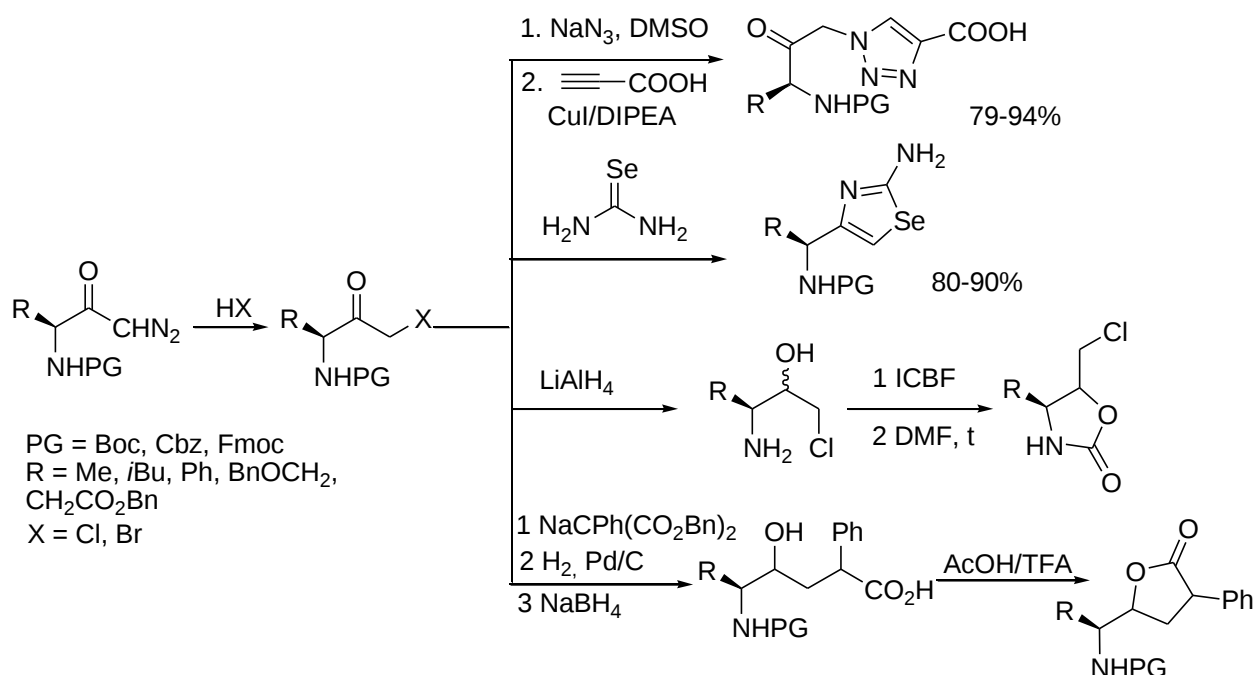


Схема 85. Схема синтеза хиральных производных β-кетотриазолов, селеназолов, фуранононов и оксазолидинонов.

Синтез шестичленных гетероциклических соединений

Насыщенные шестичленные моно- и полиядерные гетероциклы являются основой большого количества природных соединений с широким спектром биологического воздействия. Среди них встречаются природные яды, феромоны, фунгициды, нейромедиаторы, транквилизаторы и другие вещества. Алкалоиды индолизидин и мономорин (рисунок 22), выделенные из феромонов панамских лягушек и муравьев, вызывают интерес в связи с их крайне редким распространением в природе.

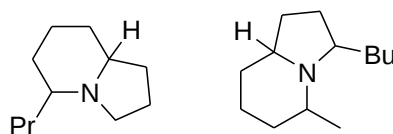


Рисунок 22. Структуры природных алкалоидов индолизидина (слева) и мономорина (справа).

Джеффорд и соавторы предложили метод синтеза этих соединений из D-норвалина и L-аланина.²⁰⁰ Схема синтеза включает превращение этих аминокислот в соответствующие 1-пиррольные производные, две последовательные реакции Арндта-Эйстерта, циклизацию диазокетона под действием ацетата родия, а также исчерпывающее восстановление полученных бициклических соединений (схема 86). Целевые индолизидин и мономорин были получены с общим выходом 15 и 11% соответственно.

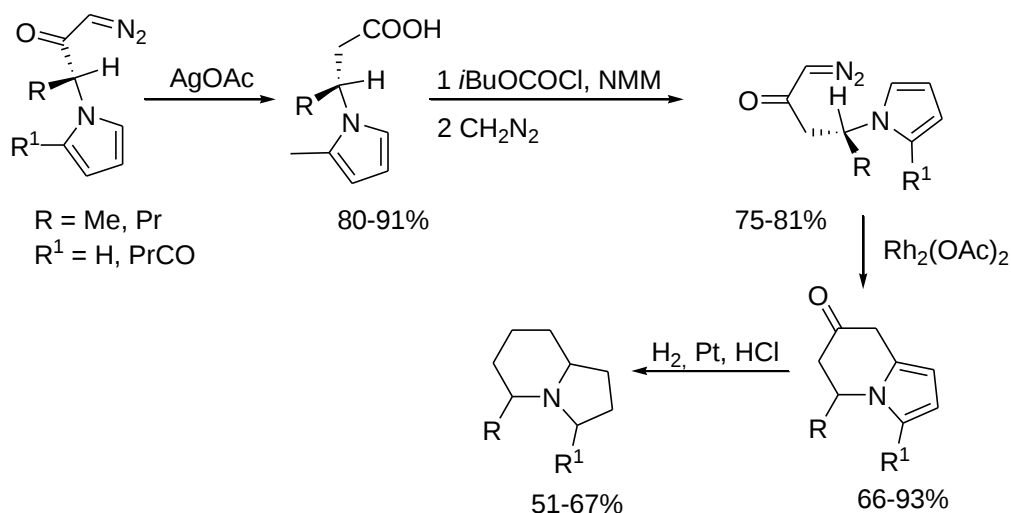


Схема 86. Схема синтеза производных алкалоидов индолизидина и мономорфина

Большое количество алкалоидов, основанных на хиральных 2,6-дизамещенных 3-пиперидинолах, обладают анальгетическим, противоопухолевым и противомикробным действием, а потому востребованы в фармакологии.²⁰¹ Авторы работы²⁰² предложили метод синтеза таких веществ из диазокетона-производного аланина. Ключевой стадией синтеза является внутримолекулярная реакция Михаэля, в результате которой 2,6-дизамещенные 3-пиперидинолы получают в виде смеси диастереомеров с соотношением 7:5 (схема 87).

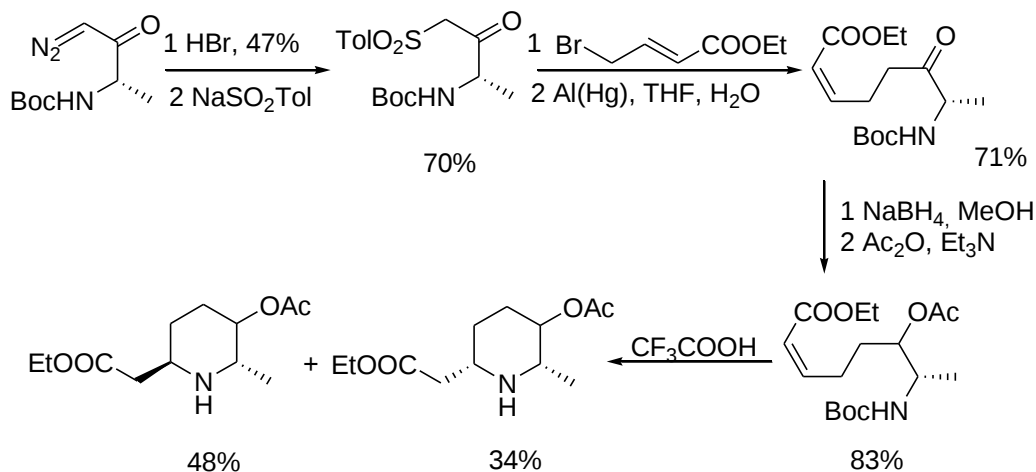


Схема 87. Схема синтеза хиральных производных 2,6-дизамещенных 3-пиперидинов.

Получению фрагмента пиперидина была также посвящена статья,²⁰³ в которой была изложена новая стратегия синтеза, исходя из хиральных *N*-винил- α -аминодиазокетонов. Исходные диазосоединения были легко получены с помощью присоединения по Михаэлю *N*-бензил аминокислот к этилпропиолату. Перегруппировка Вольфа в присутствии бензоата серебра давала целевые продукты с хорошим выходом (схема 88).

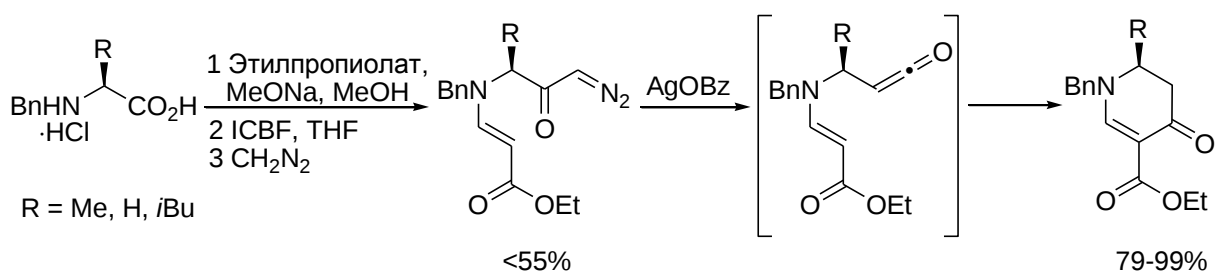


Схема 88. Схема получения фрагмента пиперидина.

N-аллил- α -аминодiazокетоны были использованы для синтеза производных пиперидина и других гетероциклических соединений.^{204,205} Серия циклических в том числе и бициклических аминов была получена с хорошим выходом в результате внутримолекулярной перегруппировки карбеноидов меди, полученных из *N*-аллил- α -аминодiazокетонов (схема 89). Ацетилацетонат меди (II) показал наиболее высокие результаты как катализатор.

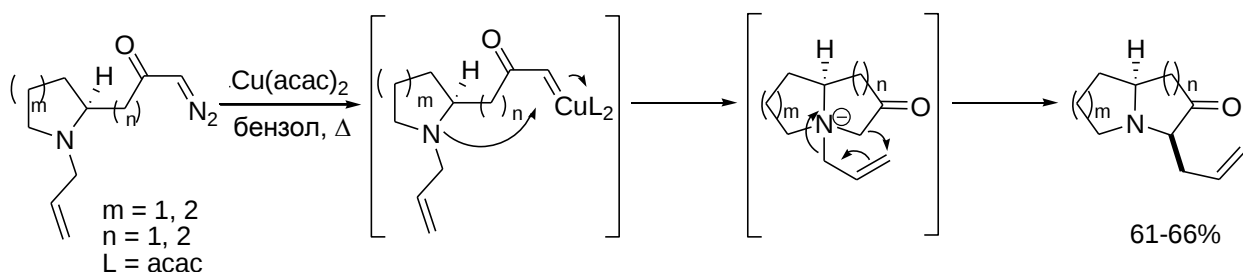


Схема 89. Синтез гетероциклических соединений из *N*-аллил- α -аминодiazокетонов.

Циклические карбаматы – отдельный класс биологически активных соединений, традиционно синтезируемых из фосгена. Такой подход обладает рядом недостатков, такими как, низкие выходы, сложность аппаратного оформления, а также токсичность исходных реагентов. Работа²⁰⁶ посвящена альтернативному методу синтеза циклических карбаматов, который позволяет избежать использование фосгена. Этот метод основан на внутримолекулярной реакции внедрения diaзокетонов, катализируемой трифлатами металлов. В ходе варьирования каталитической системы трифлаты индия, иттербия и меди проявили наилучшие результаты (более 95%), и именно трифлат индия был выбран в качестве катализатора. Конечные продукты были получены из большого количества природных и неприродных аминокислот с выходами, близкими к количественным (схема 90).



Схема 90. Синтез шестичленных циклических карбаматов.

В работе ²⁰⁷ из диазокетонов были получены циклические *N*-карбоксиангидриды, применяемые в пептидном синтезе (схема 91). Ранее такие соединения получали из α -аминокислот и фосгена по методу Фукса-Фартинга, однако, как упоминалось ранее использование фосгена в синтезе природных соединений крайне нежелательно.

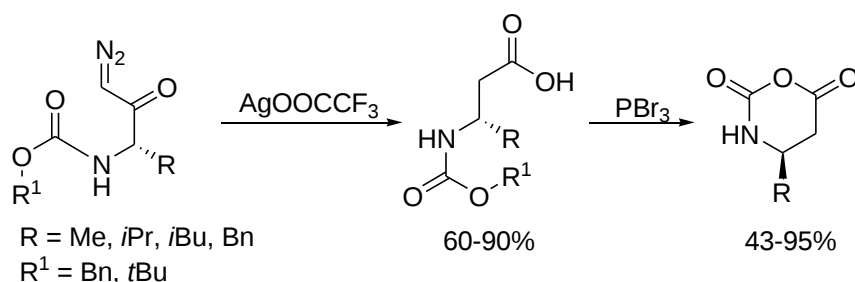


Схема 91. Синтез циклических *N*-карбоксиангидридов.

Из диазокетонов также могут быть получены и ненасыщенные шестичленные гетероциклы. Так, ^{208,209} окисление диазокетонов при помощи диметилдиоксирана было применено в синтезе дигидропиразинов и хиноксалинов. Для этого *N*-аминозащищенные аминоклиоксали превращали в гидраты, а затем обрабатывали этилендиамином либо фенилендиамином (схема 92). Такой подход был успешно применен к дипептидам и замещенным этилендиаминам.

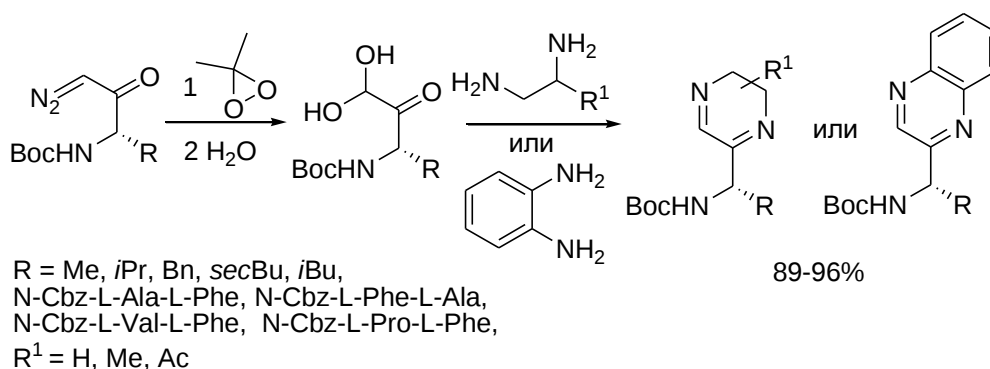


Схема 92. Схема синтеза дигидропиразинов и хиноксалинов.

Известен также пример получения фрагментов пиразинов из диазокарбонильных производных пептидов. ^{210,211} Дипептид глутаминовой кислоты и лизина был введен в реакцию Арнда-Эйстерта, при этом диазопроизводное не выделялось, а сразу было

переведено в хлоркетон под действием соляной кислоты. Повторная обработка соляной кислотой давала целевые пиразиноны (схема 93).

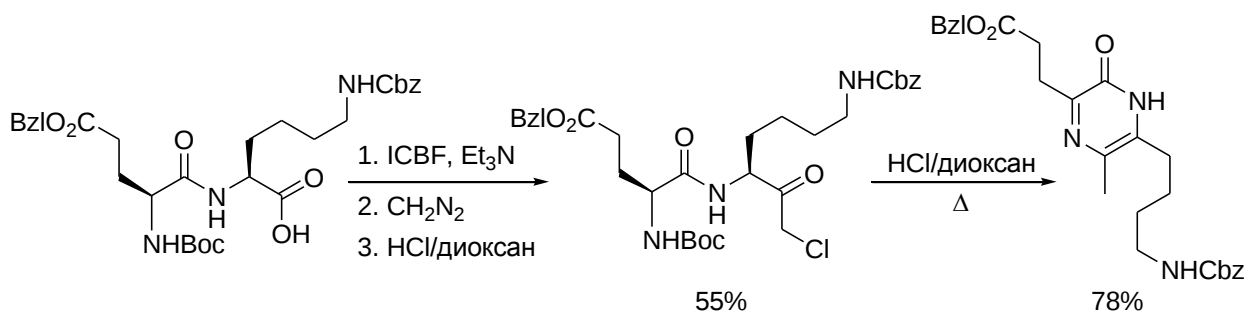


Схема 93. Схема получения фрагмента пиразинонов.

Интересный пример превращения четырехчленного гетероцикла в шестичленный бензосультам представлен в работе.²¹² *N*-тозил азетидинол, полученный обработкой диазокетона ацетатом меди с последующим присоединением реактива Гриньяра, в присутствии родиевого комплекса и ксилол-замещенного рацемического BINAP способен вступать во внутримолекулярную перегруппировку с образованием бензосультама (схема 94).

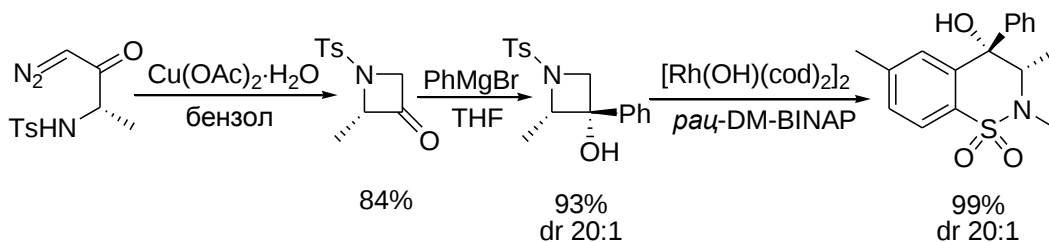


Схема 94. Получение шестичленного циклического бензосультама

Также был предложен метод синтеза пиперидинов из азетидинов.²¹³ Для этого с целью активации углерод-углеродной связи из диазокетонов получали соответствующие *N*-*трет*-бутоксикарбонил защищенные азетидин-3-оны и вводили их в реакцию с ацетиленами в присутствии комплексов никеля (схема 95). Образовавшиеся дегидропиперидиноны были выделены с высокими выходами (58-92%) и энантиомерными избытками (97-99%).

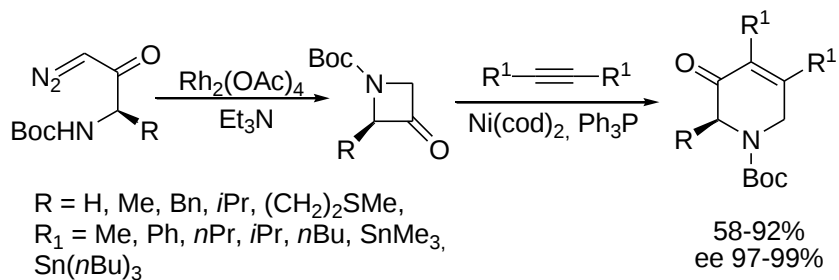


Схема 95. Схема синтеза пиперидинов из азетидинов.

(-)-Спартеин (рисунок 23), алкалоид ряда люпинов, нашел широкое применение в органическом синтезе как хиральный катализатор, обладающий основными свойствами. Его антипод (+)-спартеин (рисунок 23) синтезируют из рацемического (-)-люпанина, однако такой метод достаточно сложен и требует большого количества стадий, это существенно ограничивает область применения спартеина в хиральном синтезе.

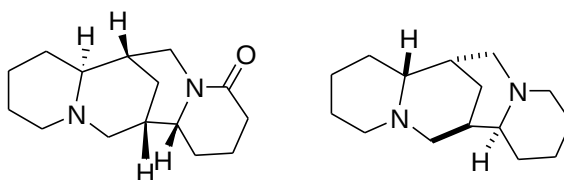


Рисунок 23. Структура алкалоидов (-)-люпанина (слева) и (-)-спартеина (справа).

Авторами работы²¹⁴ предложен метод синтеза спартеина и подобных ему каркасных соединений из диазопроизводного пролина в пять стадий с общим выходом 15%. Из *N*-защищенного диазокетона на основе пролина при помощи перегруппировки Вольфа было получено метиловый эфир гомопрolina, который после удаления защиты и конденсации с метакрилатом был превращен в дикарбоновую кислоту. Обработка такой дикарбоновой кислоты литийдиизопропиламидом привела к бициклическому аминокетону, который был введен в реакцию Манниха с метиламином и параформом, а образовавшийся трициклический аминокетон восстановили до целевого полициклического соединения по реакции Кижнера-Вольфа (схема 96).

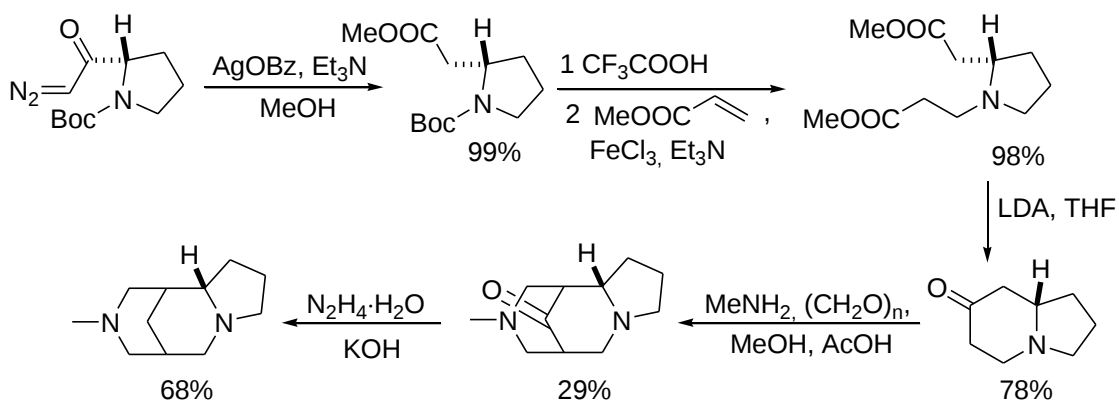


Схема 96. Синтез структурного фрагмента спартеина из диазопроизводного пролина.

Синтез семичленных гетероциклических соединений

Как и большинство гетероциклических соединений, семичленные гетероциклы находят довольно широкое применение в современной медицинской химии. Например, лекарственные средства группы бензодиазепинов содержат в своей структуре семичленный гетероциклический фрагмент.²¹⁵

Новый подход к синтезу полиядерного природного гетероцикла фулигокандина, выделяемого из плодовых тел грибов миксомицет, был продемонстрирован в работе (схема 97).²¹⁶ Фулигокандин синтезировали из *N*-орто-нитробензилированного пролина, который превратили в диазокетон, после чего провели его конденсацию с уксусным альдегидом в присутствии хлорида олова. Полученный дикетон без выделения подвергли восстановлению цинком в уксусной кислоте, в результате чего происходило замыкание диазепин-5-онового цикла с образованием целевого фулигокандина с выходом 59%. Это природное соединение проявляет высокую цитотоксическую активность против клеток лейкемии Р388.

Аналогичным образом фулигокандин был синтезирован из *N*-орто-азидобензилированного пролина (схема 97).²¹⁷ Для построения семичленного цикла использовалась реакция Штаудингера, в результате чего целевой природный гетероцикл был получен с выходом 81%.

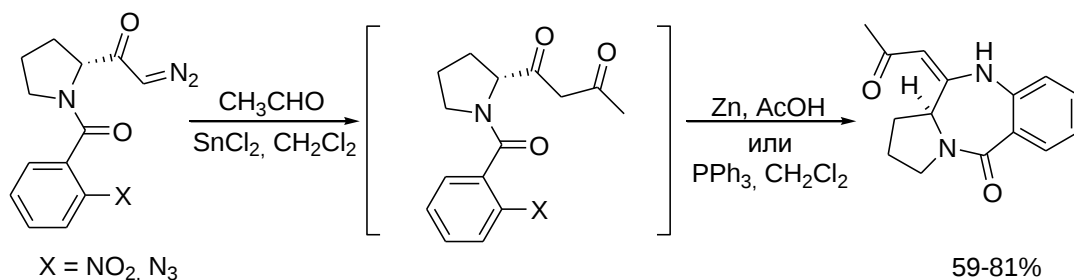


Схема 97. Синтез природного гетероцикла фулигокандина.

Антибиотики ряда липосидомицинов и капразамицинов (рисунок 24) обладают уникальной структурой нуклеозидного типа и привлекают большой интерес.

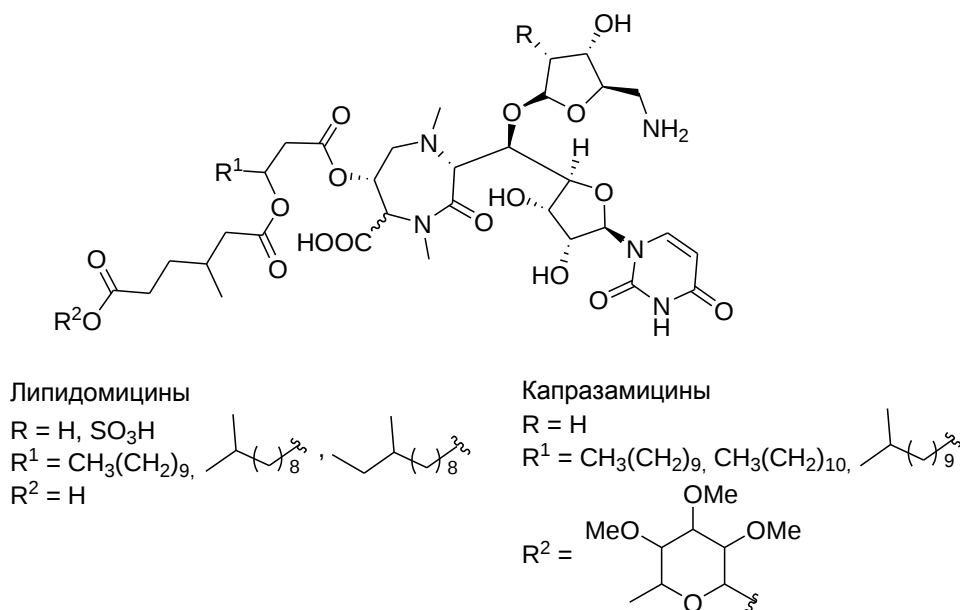


Рисунок 24. Структуры антибиотиков ряда липосидомицинов и капразамицинов.

Для синтеза диазепанового ядра таких соединений часто может быть использована внутримолекулярная реакция циклизации диазокетона, катализируемая тетраацетатом диродия (схема 98).²¹⁸ Необходимый продукт был выделен с выходом 57%.

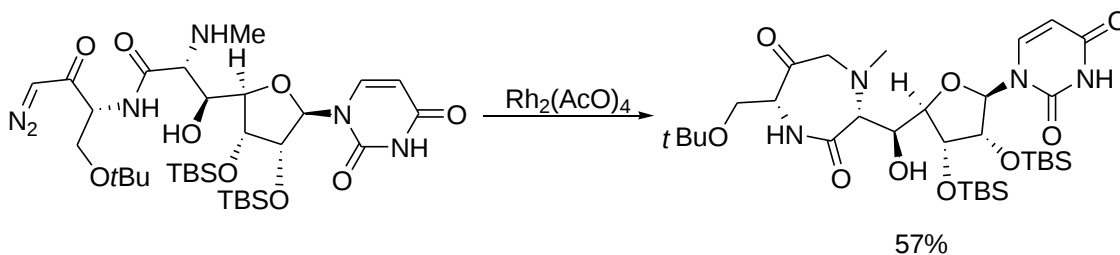


Схема 98. Схема синтеза диазепанового антибиотиков ряда липосидомицинов и капразамицинов

2.8. Заключение

Из представленных в обзоре данных можно сделать вывод, что хиральные α -аминодиазокетоны представляют высокую значимость для современной химии. Модификация данных соединений открывает доступ к широкому спектру хиральных органических соединений с высокой биологической активностью. Следует отметить, α -аминодиазокетоны являются ключевыми синтонами для получения β -лактамов и пептидов, содержащих фрагмент β -аминокислот. Также α -аминодиазокетоны находят широкое применение для синтеза различных хиральных гетероциклических соединений с высоким терапевтическим потенциалом.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Многие пептиды являются регуляторами деятельности систем организма, в связи с чем представляют огромный интерес для современной медицинской химии. Синтез пептидов в организме происходит естественным путем в течение нескольких минут, в то время как их получение в лаборатории – трудоемкий процесс. В настоящее время разработано множество подходов к синтезу пептидов, большинство из них основывается на постепенном наращивании аминокислотной последовательности посредством реакции ацилирования аминогруппы. Основными недостатками данных методов являются их многостадийность и некоторые трудности при введении неприродных аминокислот или неаминокислотного фрагмента в структуру пептида. В этом случае, задача включает в себя еще и синтез неприродной аминокислоты и не аминокислотного фрагмента в форме, пригодной для непосредственного использования в данной схеме. Следует отметить, что пептиды легко разлагаются в организме под действием пептидаз, поэтому большинство медицинских препаратов пептидной природы обладают низкой пероральной активностью и выпускаются в основном в инъекционной форме. Повышение метаболической стабильности пептидов позволило бы получить высокоэффективные лекарственные средства пептидной природы в таблетированной форме, что значительно увеличило бы распространение на фармакологическом рынке. Повышения метаболической стабильности пептида можно добиться путем введения в структуру пептида непептидного фрагмента или фрагмента неприродной аминокислоты, например, β -аминокислоты и γ -аминокислоты и т.п. Также повысить устойчивость пептида к пептидазам можно с помощью замены пептидной связи в молекуле на ее биоизостер, например, тетразол и триазол.

Известно, что многокомпонентная реакция Уги позволяет в одну стадию получать различные пептиды на основе изонитрилов. Использование производных хиральных β -изоцианопропионовых кислот в реакции Уги позволило бы получать пептиды, содержащие фрагмент β -аминокислот. Более того, в отличие от α -изоцианоацетатов, β -изоцианопропионаты не должны рацемизоваться в присутствии оснований и могут быть использованы в многокомпонентных реакциях с сохранением конфигурации. Поэтому одной из ключевых целей данной работы была разработка удобного метода синтеза нового класса изоцианидов – производных хиральных β -изоцианопропионовых кислот, и использование их для синтеза пептидов и пептидных фрагментов природных соединений жаспамидов и хондрамидов, содержащих фрагмент β -аминокислоты.

В тоже время реакция азидо-Уги, в которой вместо карбоксильной кислоты используется азидоводородная кислота, позволяет получить фрагмент тетразола. Производные тетразолов широко используются в современной медицинской химии и фармакологии. 1,5-Дизамещенные тетразолы являются биоизостерами цис-амидных связей в пептидах, но в отличие от амидной связи фрагмент тетразола устойчив к действию пептидаз. В связи с чем, введение фрагмента тетразола в пептидоподобную молекулу может повысить ее метаболическую стабильность. В тоже время, не менее важным фактором является также способность атомов азота тетразола образовывать водородные связи с образованием комплексов с белками. Этот подход широко используется в современной разработке лекарств для создания новых биологически активных молекул. Одним из наиболее эффективных методов синтеза производных тетразола является реакция азидо-Уги, которая представляет собой вариацию классической реакции Уги, где HN_3 используют в качестве кислотного компонента. Поэтому мы приняли решение изучить азидо-Уги реакцию с вторичными α - и β -замещенными циклическими аминами, в том числе и с природным алкалоидом цитизином, с целью получения серии перспективных с точки зрения медицинской химии пептидоподобных соединений, содержащих в своей структуре фрагменты тетразола и вторичных циклических аминов. Особое внимание мы решили уделить исследованию диастереоселективности данной реакции, так как циклические амины имеют более предсказуемое конформационное поведение по сравнению с другими вторичными аминами, что позволяет нам рассчитывать на более высокую степень контроля диастереоселективности этой реакции.

На заключительном этапе данного исследования мы решили разработать подход к синтезу нового класса органических соединений – хиральных тетразолилуксусных кислот, которые могут быть использованы в качестве хиральных лигандов. Более того, фрагмент тетразолилуксусной кислоты встречается в структуре некоторых антибиотиков ряда цефалоспоринов, а также данные соединения могут быть использованы в пептидном синтезе в качестве альтернативы природным аминокислотам для повышения метаболической стабильности получаемого пептида, в связи с чем хиральные тетразолилуксусные кислоты представляют интерес и для медицинской химии.

3.1. Синтез метиловых эфиров β -изоцианокислот

Известно, что многокомпонентные реакции Уги и Пассерини позволяют получить в одну синтетическую стадию дипептиды и депептиды, содержащие фрагмент α -аминокислоты и α -гидроксикислоты соответственно, используя изоцианиды в качестве

ключевых строительных блоков.²¹⁹ Более того, использование α -изоцианацетатов, которые могут легко получены из природных α -аминокислот, в реакции Уги открывает доступ к получению трипептидных структур в одну стадию к (схема 1). Однако, данный тип изоцианидов легко рацемизируется в основных условиях реакции Уги.^{220,221} Наличие двух электроноакцепторных групп на одном углероде значительно увеличивает кислотность α -водорода. Мы предположили, что хиральные β_3 -изоцианопропионаты будут достаточно стабильными и не подвергнутся рацемизации в присутствии оснований в отличие от α -изоцианацетатов. Более того, эти соединения могут быть очень привлекательными строительными блоками для синтеза коротких пептидов с остатком β -аминокислоты в структуре (схема 1). В литературе мы нашли только один синтез хирального β -фенил- β -изоцианопропионата, опубликованный Банфи и соавторами.²²² Для этой цели был использован органокаталитический четырехступенчатый подход.

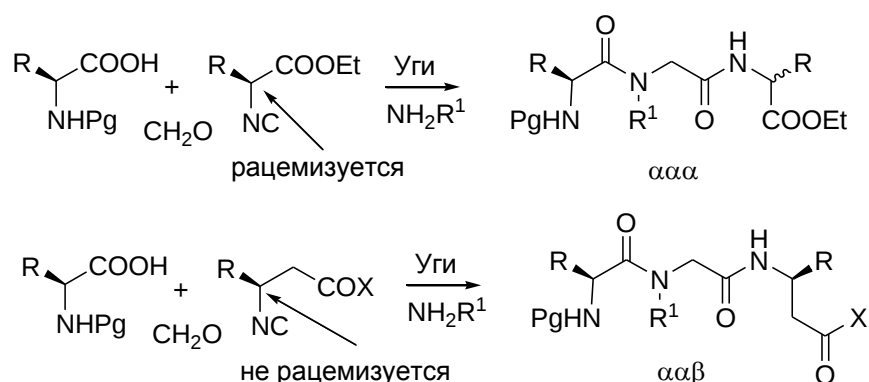


Схема 1. Схема синтеза $\alpha\alpha\alpha$ -трипептидов и $\alpha\alpha\beta$ -трипептидов с помощью реакции Уги.

Мы решили разработать короткий и эффективный метод синтеза энантиомерно чистых β_3 -изоцианопропионатов и использовать эти хиральные изонитрилы в многокомпонентных реакциях Уги и Пассерини для получения пептидов и депсипептидов с фрагментом β_3 -аминокислоты. Мы предположили, что природные α -аминокислоты могут быть использованы в качестве дешевых исходных материалов для синтеза этих новых изонитрилов.

Анализ литературы показал, что наиболее эффективным и подходящим способом получения β_3 -аминокислот является гомологизация α -аминокислот с помощью реакции Арндта-Эйстерта. Одним из ключевых преимуществ данного метода является сохранение конфигурации исходных α -аминокислот в условиях реакции. Однако, для проведения данного синтеза необходима защита аминогруппы для предотвращения образования побочных продуктов. Мы предположили, что реакция Арндта-Эйстерта сможет протекать в присутствии формамидной группы, которая может одновременно выполнять роль

защитной группы и быть предшественником изонитрильной группы. В случае других защитных групп, описанных в литературе, потребовалось бы использование двух дополнительных синтетических стадий (защита и удаление защитной группы) для синтеза таких изоцианидов.

В начале нашего исследования мы приступили к изучению реакции Арндта-Эйстерта с *N*-формил аминокислотами. Активация карбоксильной группы была проведена с использованием литературной методики, в которой *N*-защищенные аминокислоты превращались в смешанные ангидриды с помощью этилхлорформиата в присутствии основания. Для обеспечения полной конверсии аминокислот в смешанные ангидриды мы использовали абсолютированные ТГФ и триэтиламин, свежеперегнанный этилхлорформиат, а исходная *N*-формиламинокислота предварительно сушилась на масляном насосе для полного удаления воды. Реакция протекала при -15 – -25 °С в течение одного часа с образованием соответствующих смешанных ангидридов. После завершения реакции (ТСХ контроль) к смеси был прибавлен раствор диазометана в диэтиловом эфире. Реакция смешанных ангидридов с диазометаном протекала в течение 16-20 часов. После завершения реакции избыток диазометана был удален прибавлением рассчитанного количества уксусной кислоты (4 эквивалента). Целевые диазокетоны **2a-h** были очищены на хроматографической колонке. В случае фенилглицина и аланина образовывались желтые маслянистые продукты, в остальных случаях были получены твердые вещества желтого цвета с хорошими выходами 50-71% (схема 2). Так как в спектрах ЯМР диазокетона, полученного из изолейцина, присутствовали сигналы только одного диастереомера, то можно было сделать вывод о сохранении конфигурации хиральных центров.

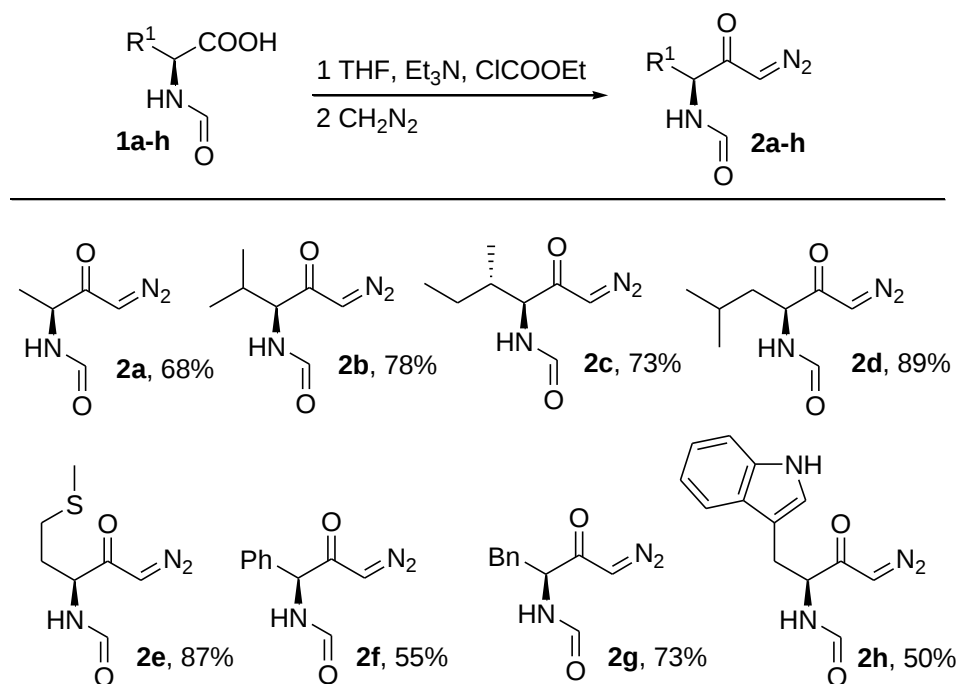


Схема 2. Схема синтеза диазокетонов **2a-h**.

На второй стадии была проведена перегруппировка полученных диазокетонов (перегруппировка Вольфа) в присутствии соли серебра, которая открывает доступ к различным производным β -аминокислот с формильной группой на атоме азота. Вначале мы использовали две соли: бензоат и ацетат серебра. На примере диазокетона, полученного из фенилаланина, было показано, что использование бензоата серебра в перегруппировке Вольфа позволяет получить метиловый *N*-формил β -аминокислоты с более высоким выходом, чем в случае ацетата серебра (66% с ацетатом серебра, 88% с бензоатом серебра, поэтому в дальнейшем для перегруппировки Вольфа мы использовали бензоат серебра (схема 3).

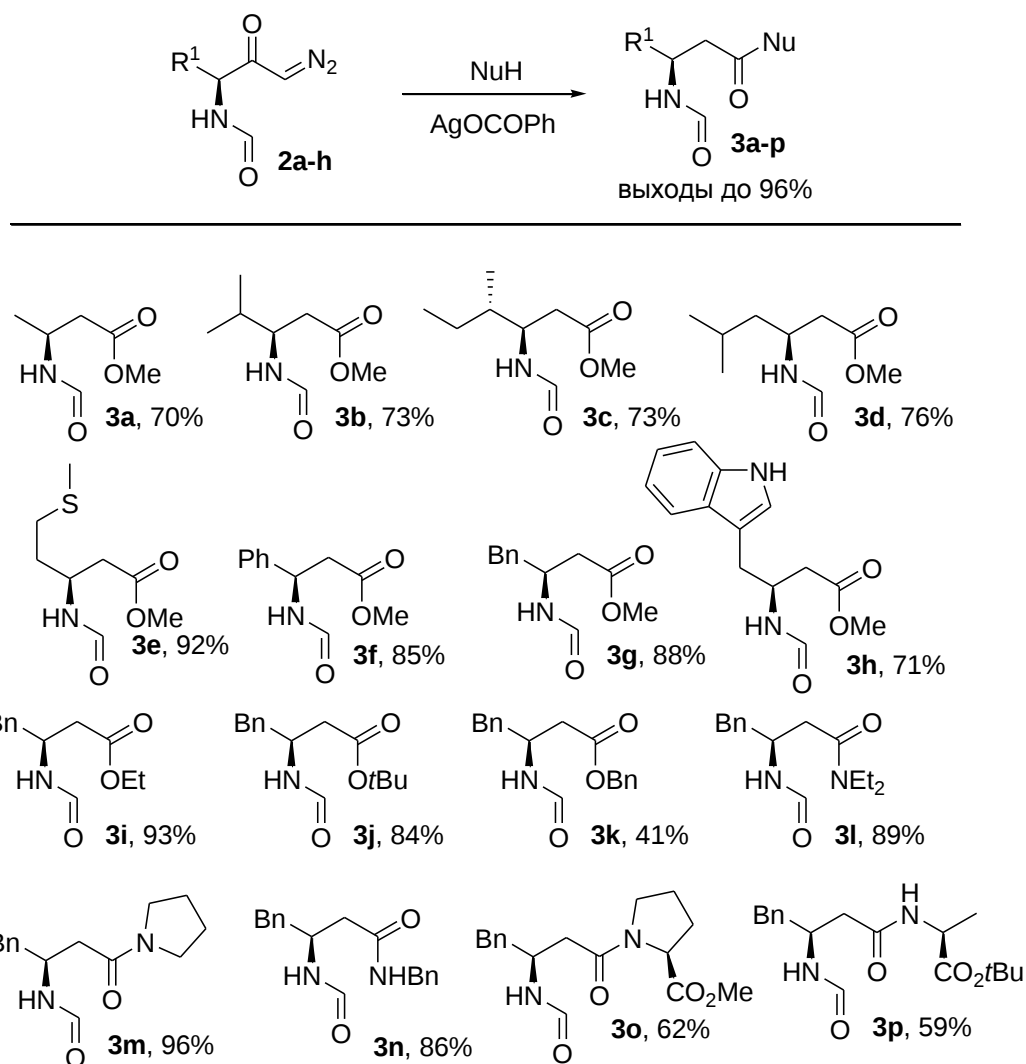


Схема 3. Перегруппировка Вольфа с образованием соединений **3a-p**.

В рамках данной работы мы изучили перегруппировку диазокетонов **2a-h** в присутствии разных нуклеофилов (спиртов, аминов, эфиров α -аминокислот). Было обнаружено, что условия реакции существенно зависят от природы используемого нуклеофила. Например, в результате использования метанола или этанола в качестве нуклеофилов целевые формамиды были получены с высокими выходами (до 93%) при комнатной температуре. Однако, при использовании менее нуклеофильного трет-бутанола, для получения формамида **3j** необходимо было нагревать реакционную смесь (80°C). Перегруппировка Вольфа с аминами протекала при комнатной температуре и не требовала избытка нуклеофила. Следует отметить, что перегруппировка Вольфа также применима для эффективного синтеза дипептидов, имеющих как α -, так и β -аминокислотные остатки в структуре (подробнее см. экспериментальную часть). В результате был получен широкий диапазон производных β -аминокислот с высокими выходами (до 96%) (схема 3).

Далее мы выполнили синтез целевых хиральных β -изоцианоацетатов. Дегидратация полученных формамидов **3a-p** под действием фосфорилхлорида и триэтиламина протекала гладко при $-5 - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа (ТСХ контроль) с образованием желаемым изонитрилов с высоким выходом (схема 4). Полученные метиловые эфиры β -изоцианокислот **4a-p** были очищены пропусканием их метиленового раствора через слой силикагеля. Так как в спектрах ЯМР изонитрила **4c**, полученного из изолейцина, присутствовали сигналы только одного диастереомера, то можно было сделать вывод о сохранении конфигурации хиральных центров в условиях проведения реакции.

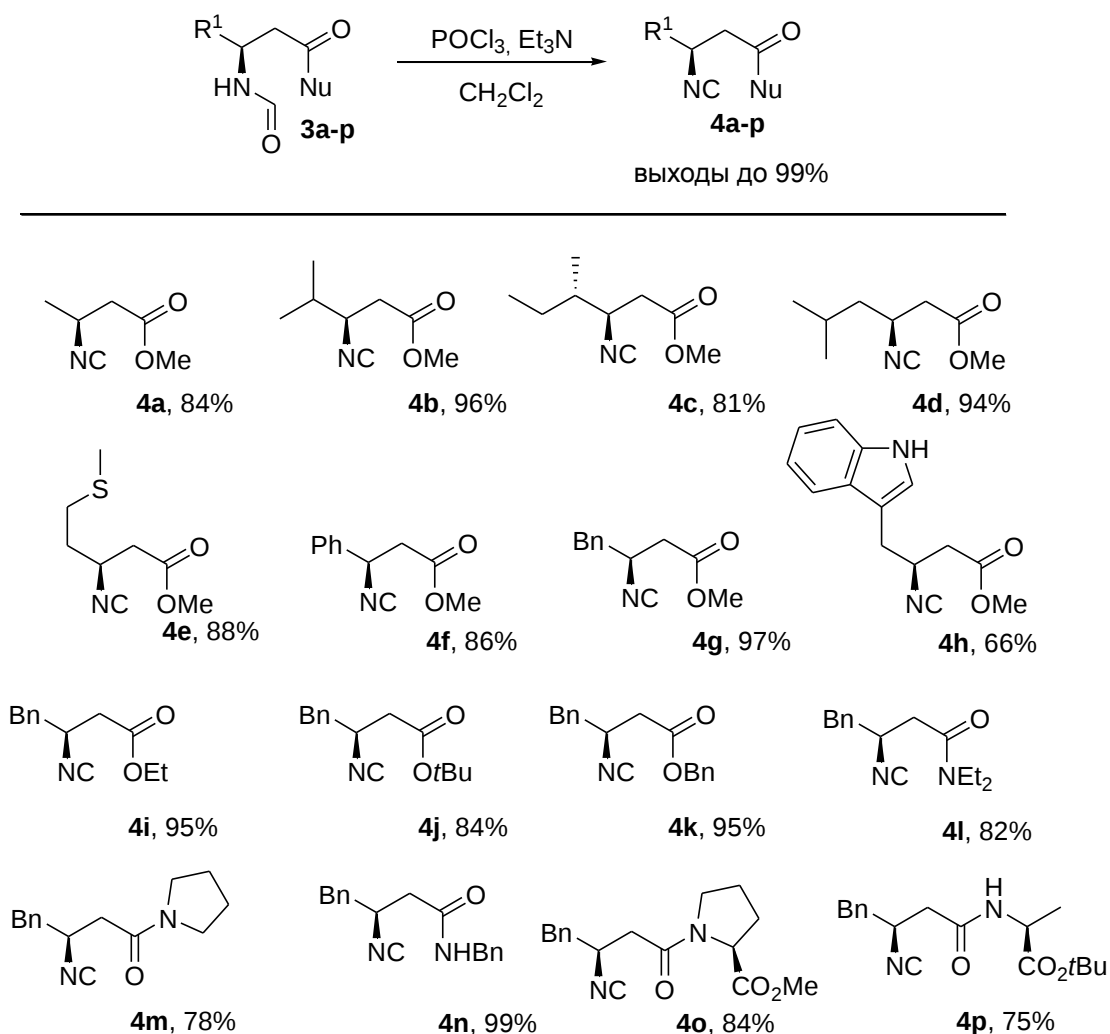


Схема 4. Общая схема синтеза β_3 -изоцианопропионатов.

Затем мы приступили к изучению реакции Уги с полученными изоцианидами (схема 5). Реакцию проводили в метаноле при комнатной температуре. В результате реакции наблюдалось образование целевых пептидов, содержащих остаток β_3 -аминокислоты. Была получена серия коротких пептидов с выходом до 87%. В качестве

исходного аминного компонента в реакции Уги использовали 2,4-диметоксибензиламин из-за того, что 2,4-диметоксибензильная (DMB) защитная группа может легко удаляться под действием трифторуксусной кислоты.²²³ *N*-защищенные α -аминокислоты, содержащие легко удаляемые защитные группы (Boc-, Cbz-) также использовались для обеспечения возможности удаления этих защитных групп с целью последующей модификации полученных коротких пептидов.

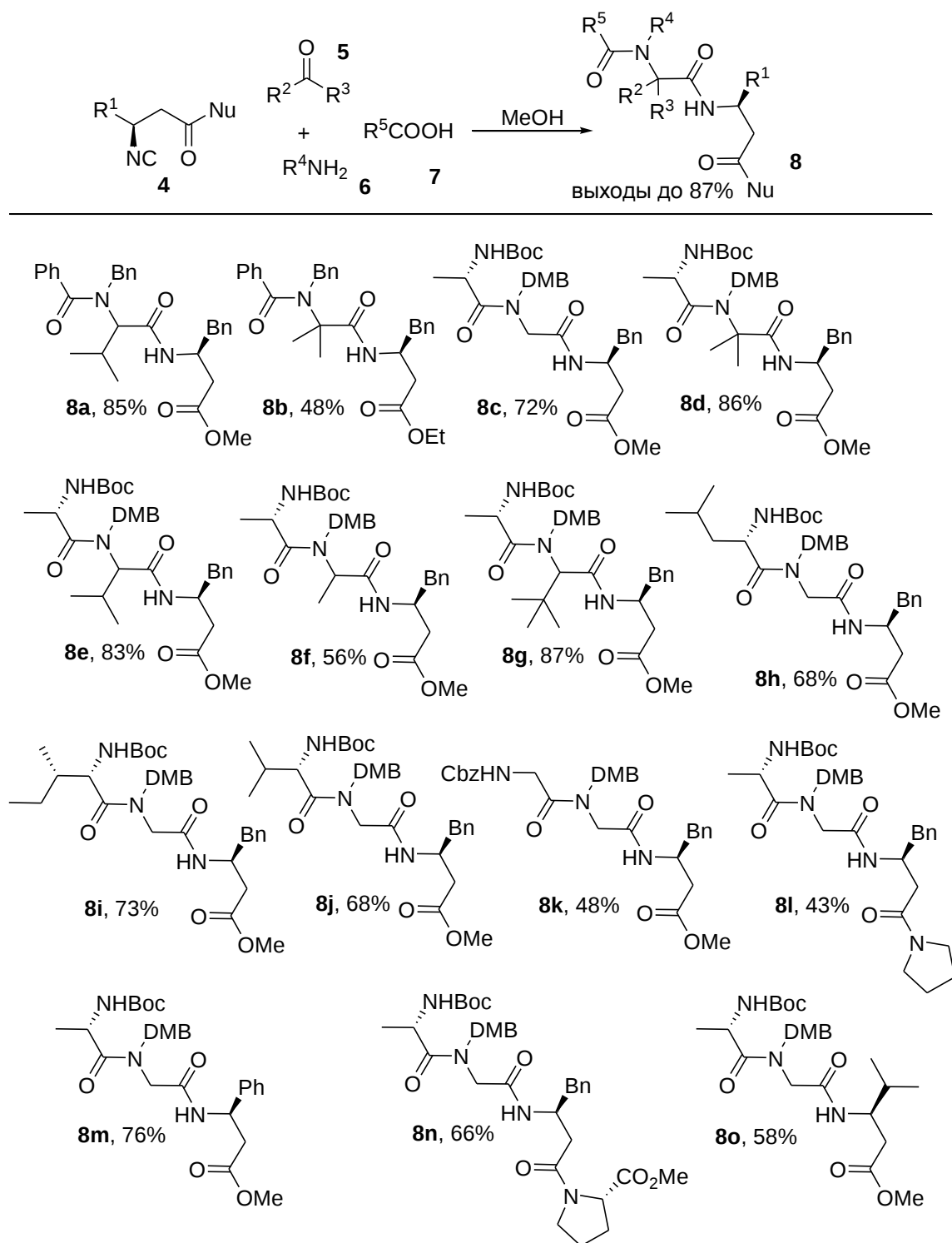


Схема 5. Реакция Уги с β_3 -изоцианопропионатами.

Также мы осуществили модельную трехкомпонентную реакцию Пассерини с изомасляным альдегидом, бензойной кислотой и β_3 -изоцианопропионатом **4g**. В результате целевой депсипептид **9a** с β_3 -аминокислотным остатком был выделен с выходом 88% (схема 6).

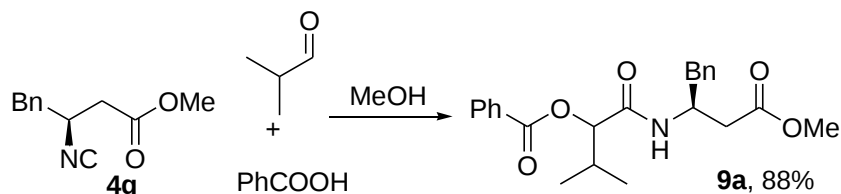


Схема 6. Реакция Пассерини β_3 -изоцианопропионатов.

В целом, описанная трехстадийная схема синтеза изонитрилов β_3 -аминокислот проста в выполнении, не требует больших затрат времени и дорогих реактивов, к тому же каждая стадия протекает с хорошими выходами. Таким образом, мы разработали подход к синтезу нового класса органических соединений – хиральных изонитрилов β_3 -аминокислот, которые могут быть использованы для синтеза пептидов и депсипептидов, с фрагментами β_3 -аминокислот с помощью реакции Уги.

3.2. Синтез пептидных частей жаспамида и хондрамида

Морские губки являются одним из важнейших источников различных биологически активных соединений, в том числе линейных пептидов, депсипептидов, макроциклических и бициклических пептидов. Огромное количество веществ с высоким терапевтическим потенциалом было выделено из морских губок.²²⁴ Среди них цитарабин, спонготимидин, маноалид, дизидотроновая кислота, спонгуридин, геодиамолиты, серагамины, жаспакинолиты, неосихониамолиты и многие другие. Данные соединения обладают разнообразной биологической активностью: антибактериальной, противовирусной, противогрибковой, противомалярийной, противоопухолевой, иммунодепрессантной и сердечно-сосудистой.²²⁵

Природные депсипептиды ряда жасплакинолитов, выделенные из морских губок *Jaspis splendens*, представляют особый интерес для современной медицинской химии в качестве новых противораковых препаратов и антибиотиков.²²⁶ Несмотря на то, что в последние годы значительное количество статей было посвящено синтезу жасплакинолитов, данные соединения остаются по-прежнему коммерчески недоступными.^{227,228} Например, в компании, занимающейся продажей химических реактивов, Sigma-aldrich 0.1 мг жасплакинолита продается более чем за 40 тыс рублей. Следует также отметить, что другой тип природных депсипептидов хондрамины,

выделенные из отходов миксобактерий *Chondromyces crocatus* имеет пептидную часть, сходную или идентичную жаспамидам (рисунок 1).^{229,230}

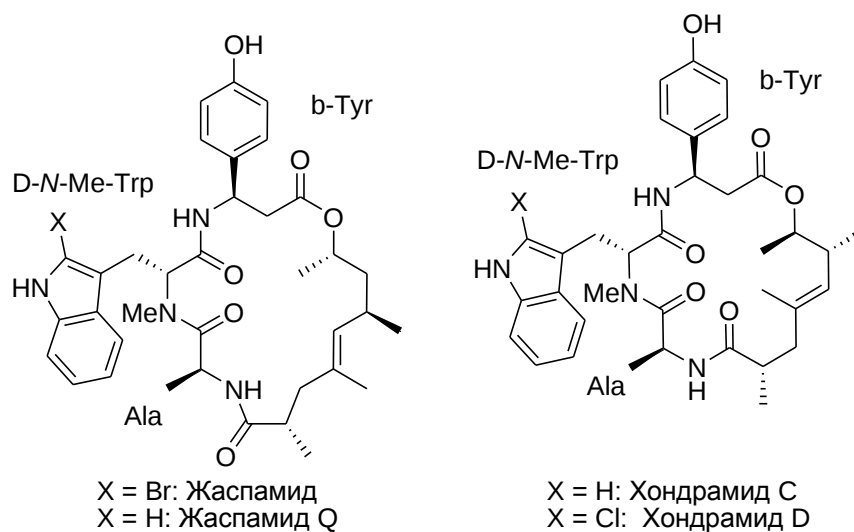


Рисунок 1. Некоторые алкалоиды ряда жаспамидов и хондрамидов

Если внимательно изучить структуры жаспамидов и хондрамидов, можно увидеть, что оба эти природных соединения содержат очень схожую трипептидную часть. Этот пептидный фрагмент состоит из трех аминокислот: L-аланина, β_3 -L-тирозина и N-метил-D-триптофана с водородом или различными галогенами (Cl или Br) в 2-м положении индольного кольца. Все предыдущие синтезы этих природных депсипептидов включали классический ступенчатый пептидный синтез для получения пептидной части хондрамидов и жаспамидов (схема 7). Однако такой подход имеет ряд значительных недостатков, таких как многостадийность и дороговизна исходных реагентов, так, например, две из трех аминокислот (N-метил-D-триптофан и β_3 -L-тирозин) не являются природными, а β_3 -L-тирозин коммерчески недоступен.

Мы решили получить трипептидные части жаспамидов и хондрамидов с помощью многокомпонентной реакции Уги. Как известно, многокомпонентные реакции Уги и Пассерини на основе изоцианидов подходят для получения сложных молекул различной природы в одну стадию. Данные реакции особенно эффективны для синтеза пептидов и пептидомиметиков.

Исходя из структуры жаспамидов и хондрамидов, пептидная часть этих соединений может быть легко получена при использовании реакции Уги с метиламином, аланином, индол-3-ацетальдегидом и производным 3-(4-гидроксифенил)-3-изоцианопропановой кислоты (схема 7). Доступность 3-(4-гидроксифенил)-3-изоцианопропановой кислоты является наиболее критичным моментом для получения целевых пептидов с помощью реакции Уги.

Предыдущие работы: Пептидный синтез

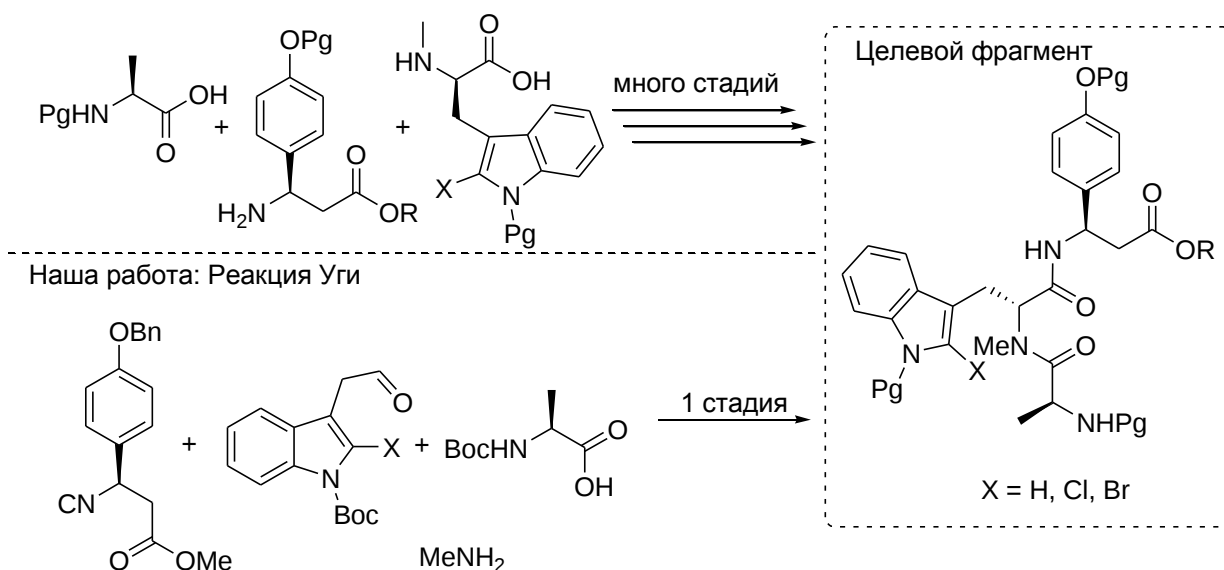


Схема 7. Сравнение синтетических методов получения целевого трипептида.

Поэтому первой целью нашего исследования была разработка короткого и эффективного синтеза ключевого изоцианида – хирального производного 3-(4-гидроксифенил)-3-изоцианопропановой кислоты. Мы решили начать это исследование с синтеза модельного изоцианида – метилового эфира 4-(4-гидроксифенил)-3-изоцианобутановой кислоты. Этот гомолог целевого изоцианида может быть получен из недорогого природного L-тирозина. В итоге, синтез хирального производного β₃-изоцианопропановой кислоты **13a** включал три стадии: реакцию Арндта-Эйстерта с *N*-формил L-тирозином **10a**, перегруппировку Вольфа полученного диазокетона **11a** в метаноле, и, наконец, дегидратацию полученного формамида **12a** с образованием соответствующего изоцианида **13a** в энантимерно чистой форме (схема 8).

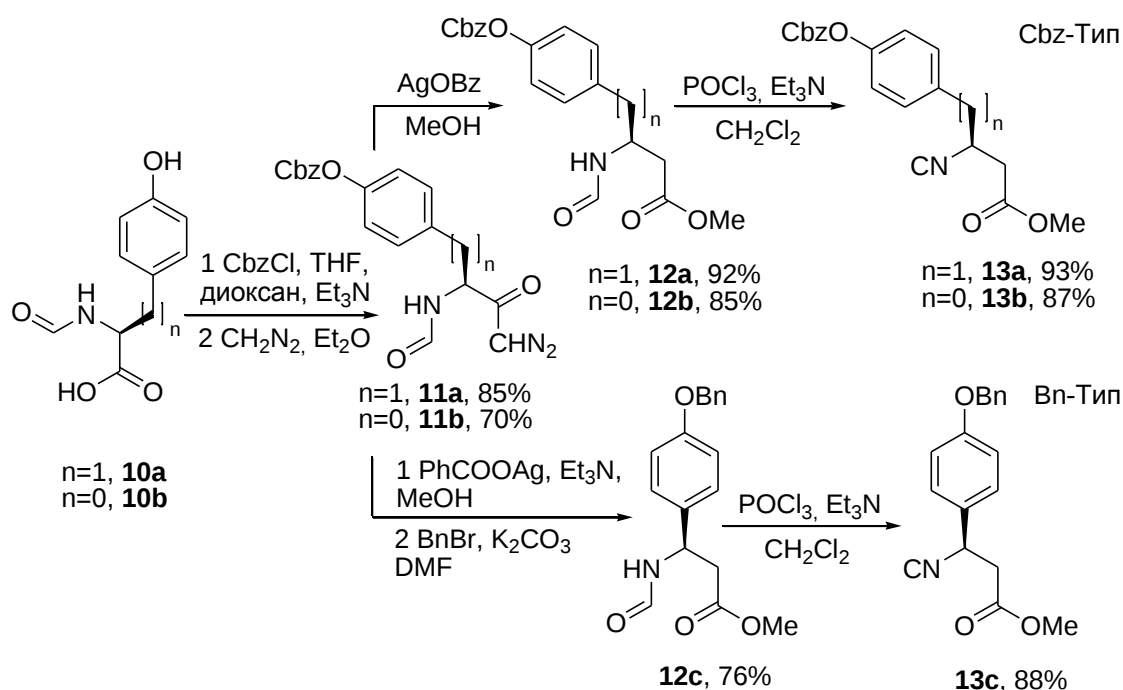


Схема 8. Синтез изоцианидов **13a-c**.

Условия реакций были оптимизированы для каждой стадии синтеза целевых соединений. Реакцию Арндта-Эйстерта проводили в различных растворителях и их смесях (THF, диоксан, DME) с использованием различных оснований (триэтиламин, DIPEA, *N*-метилморфолин, пиридин, 2,6-лутидин), температуры и соотношения реагентов. Подбор условий для этой стадии показал, что наилучшие результаты можно получить при использовании смеси ТГФ и диоксана в соотношении 4:1 в качестве растворителя и триэтиламина в качестве основания. Следует также отметить, что на стадии ацилирования диазометана бензилхлорформиат играет двойную роль: первая – это защита фенольной гидроксильной группы, вторая – это активация карбоксильной группы через образование смешанного ангидрида с *N*-формил аминокислотой **10a**. В результате целевой продукт **11a** был выделен с высоким выходом (85%) с использованием вышеуказанных условий, после чего была исследована перегруппировка Вольфа полученного диазокетона. Реакция протекала гладко в метаноле в присутствии бензоата серебра с получением целевого продукта **12a** с выходом 92%. После этого с использованием стандартной методики дегидратации под действием фосфорилхлорида и триэтиламина был получен изоцианид **13a**. Разработанная методика синтеза **13a** затем была также успешно применена для синтеза целевого изоцианида **13b**, полученного из хирального *N*-формил-4-гидроксифенилглицина (схема 8, тип Cbz).

Имея на руках хиральные изоцианиды **13a-b**, мы исследовали реакцию Уги с метиламином. Однако было обнаружено, что в результате реакции получается очень

сложная смесь продуктов. Мы предположили, что изонитрилы **13a-b** вступают в нежелательные побочные процессы в условиях реакции Уги, потому что Cbz-защитная группа является лабильной и может реагировать с сильно нуклеофильным метиламином. Поэтому необходимо было использовать альтернативную защитную группу на фенольном кислороде изоцианида. Для этой цели была выбрана бензильная группа (схема 8, производные Вп **12c**, **13c**). Мы обнаружили, что, если перегруппировку Вольфа проводить в метаноле в присутствии триэтиламина, реакция приводила к образованию соответствующего метилового эфира с одновременным удалением Cbz-группы с фенольного кислорода. Последующее алкилирование гидроксильной группы бензилбромидом дало целевой *N*-формаид **12c** с хорошим выходом (76%). Далее изоцианид **13c** был получен с выходом 88% с использованием стандартной методики дегидратации под действием фосфорилхлорида и триэтиламина. Изоцианид **13c** показал намного лучшие результаты в модельных реакциях Уги с метиламином.

Следующей целью этого исследования после приготовления ключевых изоцианидов был синтез серии 2-замещенных индол-3-ацетальдегидов. К сожалению, попытка получить индол-3-ацетальдегид **15a** за одну стадию окислением коммерчески доступного *L*-триптофана гипохлоритом натрия не увенчалась успехом, поскольку желаемый продукт был получен с низким выходом. В качестве альтернативного подхода также было изучено восстановление метил-2-(1*H*-индол-3-ил)ацетата **14a** под действием DIBAL-H, но и данный подход не привел к желаемым результатам. В итоге, нами был найден более надежный подход для превращения **14a** в соответствующий альдегид **15a**, включающий в себя две стадии: восстановление **14a** литийалюмогидридом (96%) с последующим окислением выделенного спирта до альдегида **15a** под действием йодоксибензойной кислоты (IBX) в ДМСО (87%) (схема 9).

Затем мы приступили к синтезу серии *N*-защищенных индол-3-ацетальдегидов **17a-e**. Целевые трипептидные фрагменты жаспамида и хондрамида содержат *N*-метил-*D*-триптофан с галогенами в втором положении индола. В связи с чем 2-хлор- и 2-бромзамещенные метил-индолилацетаты **14b** и **14c** были получены с использованием галогенирования с помощью NCS и NBS (D и E, схема 9).²³¹ Соответствующие сложные эфиры были выделены с выходом 85-88%. Более того, в рамках этого исследования было также получено 2-трифторметилзамещенное производное **14d**,²³² поскольку CF₃-группа представляет особый интерес как фармакофор. Трифторметилирование **14a** реагентом Тони в присутствии ацетата меди (II) открыло доступ к соответствующему сложному эфиру **14d** с достаточно высоким выходом (60%). Мы также решили синтезировать *N*-

защищенные производные индолилацетатов, содержащие Вос-группу (G, схема 9) или метильный заместитель (H, схема 9) на атоме азота индола. В итоге серия *N*-защищенных индол-3-ацетальдегидов **17a-e** была получена в одну стадию путем восстановления соответствующих индол-3-ацетатов **16** под действием DIBAL-H (I, схема 9) с высокими выходами (71-97 %).

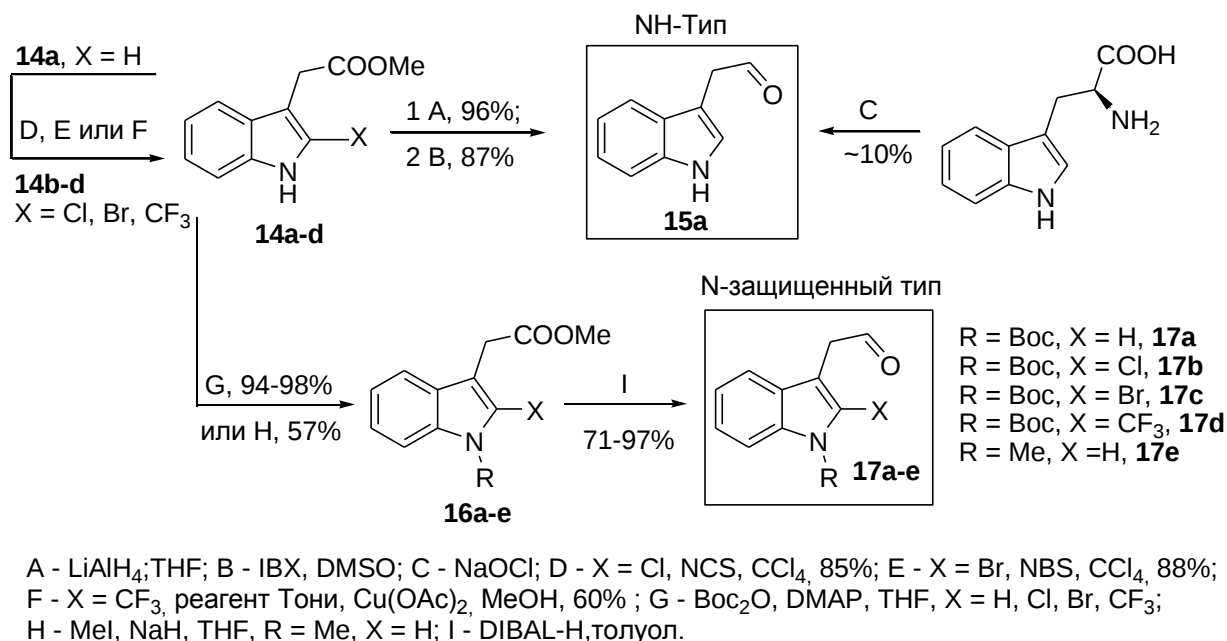


Схема 9. Методы синтеза индол-3-ацетальдегидов.

Однако, было обнаружено, что все альдегиды **17a-e** имеют ограниченную стабильность и должны храниться в холодильнике. Скорее всего, низкая стабильность полученных альдегидов может быть объяснена их склонностью к енолизации и самоконденсации из-за достаточно кислого метиленового фрагмента в структуре. Все эти альдегиды следует использовать сразу же после выделения, в противном случае выходы реакции Уги значительно снижаются.

К сожалению, все наши попытки использовать NH- и *N*-метилиндол-3-ацетальдегиды **15a**, **17e** в реакции Уги оказались безуспешными, и в обоих случаях образовывалась сложная смесь продуктов. В тоже время реакция Уги с *O*-бензил-защищенным изонитрилом **13c**, метиламином, *N*-Вос-защищенным аланином и Вос-защищенным индол-3-ацетальдегидом **17a** протекала гладко и позволяла получить трипептид **18a** с высоким выходом (50%) (схема 10). Вероятно, защищенный Вос альдегид имеет более низкую склонность к енолизации, что способствует увеличению выхода целевого продукта реакции. Трипептид **18a** был получен в виде смеси двух диастереомеров почти в соотношении 1:1, что, в целом, характерно для реакции Уги. Во всех случаях пептиды **18a-d** выделяли в виде смеси двух диастереомеров с выходом до

81%. На примере трипептида **18b**, мы продемонстрировали, что полученная смесь диастереомеров может быть разделена с помощью стандартной колоночной хроматографии и оба диастереомера могут быть выделены в чистом виде.

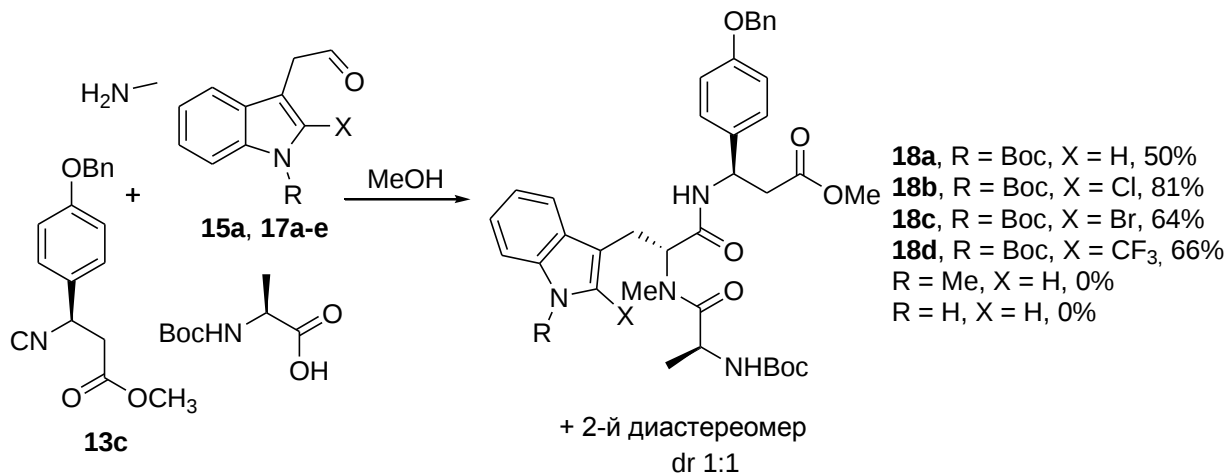


Схема 10. Схема синтеза целевых трипептидов.

Таким образом, нами разработан новый короткий и эффективный синтез пептидных частей природных депсипептидов семейств хондрамидов и жасплакинолидов с использованием реакции Уги. Ключевые строительные блоки – хиральные β-изоцианопропионаты, могут быть получены в 3 этапа из природных аминокислот.

3.3. Реакция азидо-Уги со вторичными аминами

Как известно, основным недостатком реакции Уги является отсутствие контроля диастереоселективности. Из четырех компонентов (изоцианид, альдегид, кислота и амин), только некоторые хиральные первичные амины²³³ и хиральные циклические имины²³⁴ могут обеспечивать диастереоселективность реакции Уги. Более того, количество таких аминов очень ограничено. Как правило, такие соединения являются сложными молекулами, которые довольно трудно синтезировать. Использование простых хиральных аминов, таких как 1-фенилэтиламин, в целом, дает довольно низкую диастереоселективность. Другие компоненты реакции Уги практически не влияют на диастереоселективность реакции.²³⁵

В то же время, реакция Уги со вторичными аминами практически не изучена, в том числе в литературе нет никаких данных о диастереоселективности реакции Уги со вторичными аминами. Вероятно, это связано с низкой эффективностью данной реакции ввиду невозможности перегруппировки Мамма для образования стабильных продуктов. Для проведения реакции Уги со вторичными аминами, необходимы или предварительный синтез енамина, или наличие дополнительного нуклеофила. С другой стороны, реакция азидо-Уги со вторичными аминами приводит к образованию стабильных производных

тетразола. Поэтому мы решили использовать этот подход для изучения диастереоселективности реакции Уги со вторичными аминами. Как мы уже упоминали выше, тетразолы находят широкое применение в медицинской химии и фармакологии,²³⁶ химии материалов (например, как высокоэнергетические соединения),²³⁷ органокализе,²³⁸ а также металлоорганической и координационной химии.²³⁹ Так, например, в нашей научной группе при помощи реакции азидо-Уги с циклическими иминами был получено новое семейство органокализаторов, содержащий тетразолильный фрагмент.²⁴⁰ Кроме того, соединения, одновременно содержащие в своей структуре фрагмент циклического амина и тетразол, являются важной структурной единицей для создания биологически активных соединений.

Конформационное поведение циклических вторичных аминов более предсказуемо, чем у линейных вторичных аминов, поэтому мы предположили, что в реакции азидо-Уги с α -замещенными циклическими аминами будет наблюдаться более высокая диастереоселективность. Исходя из предполагаемого механизма реакции Уги, образование диастереомеров, имеющих конфигурацию *rel-S* в данной реакции более предпочтительно, поскольку происходит экранирование одной поверхности катиона иминия с заместителем R^1 (схема 11).

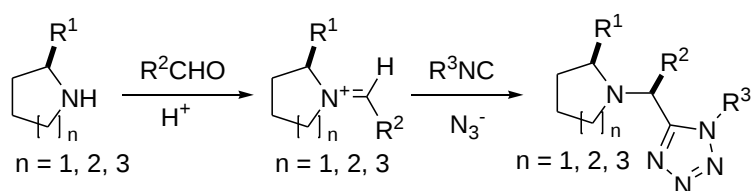


Схема 11. Предполагаемая стереохимия реакции.

Чтобы найти оптимальные условия реакции, мы решили изучить четырехкомпонентную модельную реакцию между гидрохлоридом метилового эфира L-пролина **19a**, изомасляным альдегидом, бензилизоцианидом и TMSN_3 в качестве источника HN_3 . Также в реакционную смесь добавляли триэтиламин (1.5 экв.) в качестве основания для нейтрализации HCl . Проведение реакции в апротонных растворителях, таких как ТГФ, MeCN, DCM и толуол, приводило к образованию сложной смеси продуктов. В случае спиртов (MeOH, EtOH, *i*-PrOH и *t*-BuOH) температуре реакция протекала очень чисто, а выходы целевых соединений варьировались от 86 до 96%. При комнатной температуре независимо от используемого спирта была получена смесь двух диастереомеров в соотношении 3.2: 1 (схема 12). Реакция при более низкой температуре (4°C) давала одинаковое соотношение диастереомеров в метаноле и *i*-PrOH, однако в *трет*-бутаноле, несмотря на отверждение растворителя, наблюдалось улучшение

диастереоселективности (5: 1). Такую же диастереоселективность мы наблюдали и при - 18° С.

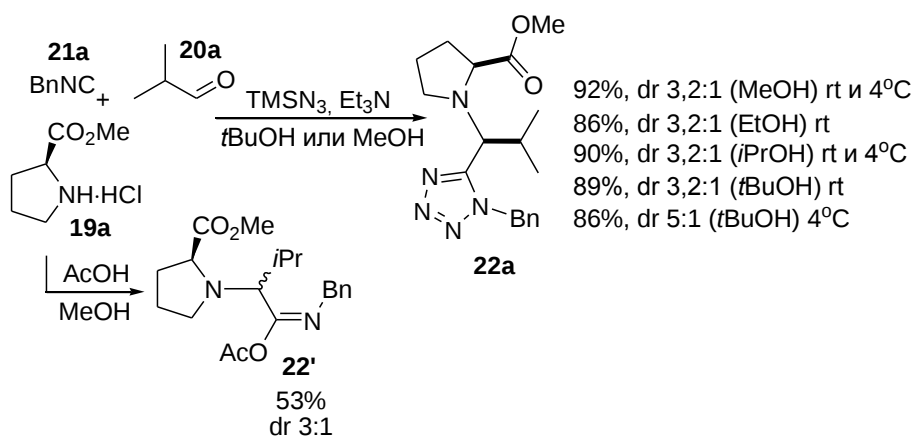


Схема 12. Оптимизация условий реакции

Для сравнения диастереоселективности мы решили провести стандартную версию реакции Уги с некоторыми карбоновыми кислотами (AcOH, PhCO₂H и CF₃CO₂H). Однако только в случае реакции с уксусной кислотой соответствующий продукт **22'** удалось выделить со средним выходом (53%) с dr 3: 1; другие кислоты дают неидентифицируемую смесь продуктов.

После установления оптимальных условий мы исследовали влияние различных компонентов реакции на диастереоселективность реакции. Сперва мы исследовали влияние аминной компоненты, используя циклические амины **19a-h**, имеющие различные заместители в α-положении (схема 13) и различный размер цикла.

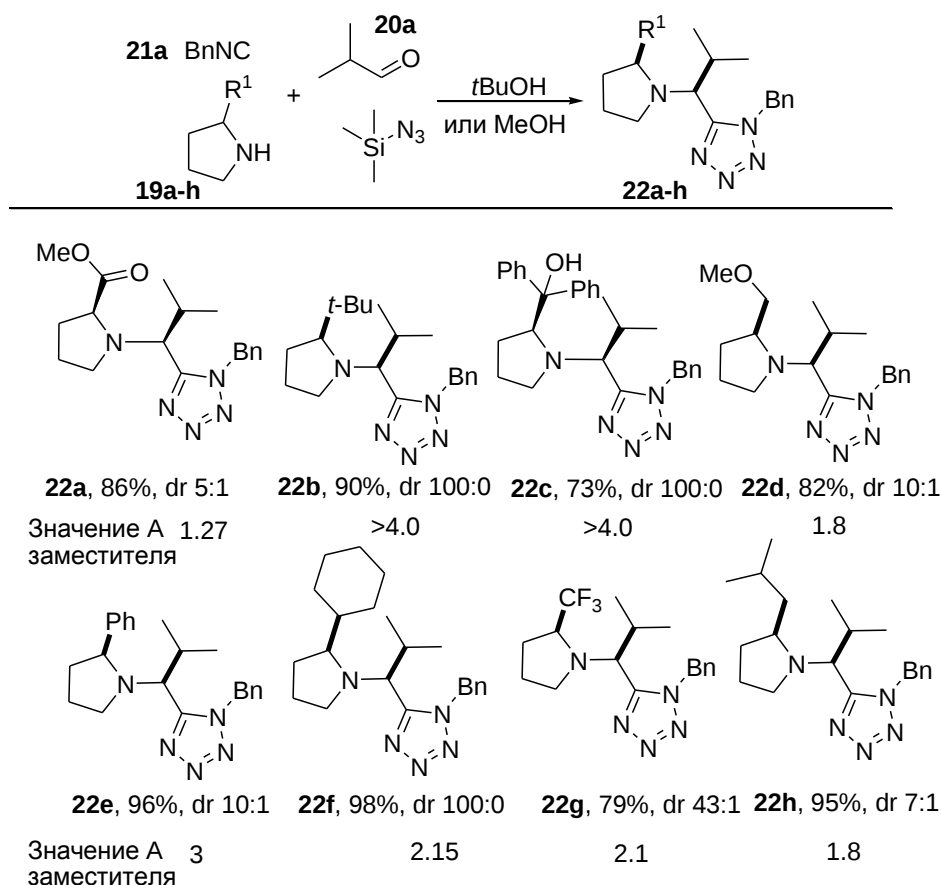


Схема 13. Реакция с 2-замещенными пирролидинами.

Было обнаружено, что реакция азидо-Уги изобутиральдегида и бензилизоцианида с различными α -замещенными пирролидинами дает целевые тетразолил-производные **22a-h** с очень высокими выходами ($\leq 98\%$). Следует отметить, что наблюдаемая диастереоселективность зависит от стерического объема заместителя в α -положении исходного пирролидина. Более того, отношение диастереомеров прекрасно коррелирует с конформационной энергией (значение A) заместителя в α -положении. Хорошая диастереоселективность (dr > 40:1) наблюдалась при значении $A > 2$ ккал / моль. В случае 2-фенилпирролидина, диастереоселективность была несколько ниже (dr 10:1). В то же время нельзя не упомянуть то, что полученные смеси диастереомеров легко разделяются с использованием обычной колоночной хроматографии.

Далее мы приняли решение установить конфигурацию (относительную и абсолютную) полученных тетразолов. Для этой цели были выращены кристаллы соединения **22c**, полученного из дифенилпролинола, который в свою очередь был синтезирован из природного S-пролина. Данные рентгеновской дифракции подтвердили структуру **22c** (рисунок 2). В кристалле наблюдается сильная Н-связь между гидроксилом и пирролидиновым азотом. Более того, полученные данные полностью подтвердили нашу

стереохимическую модель (схема 11), правильно предсказывающую относительную конфигурацию продуктов.

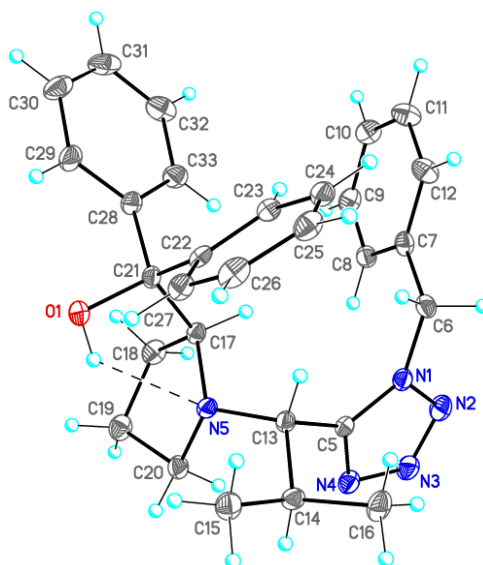


Рисунок 2. Молекулярная структура **22с**.

Мы продолжили изучать влияние структуры амина на диастереоселективность реакции. Как оказалось, не только пирролидины, но и пиперидины и азепаны **20i-u** вступали в реакцию азидо-Уги с изобутиральдегидом и бензилизоцианидом с образованием целевых продуктов с высокими выходами ($\leq 90\%$) (схема 14). Более того, в реакции с замещенными пиперидинами наблюдался гораздо лучший стереохимический результат. Как правило, наблюдалось образование одного диастереомера. Только в случаях пиперидинов с гибкими заместителями со свободным вращением (*n*-Pr и метоксиметил) диастереоселективность была довольно низкой. Однако, реакция азидо-Уги с α -замещенными азепанами давала более низкую диастереоселективность нежели чем пирролидины. Очень показательные результаты были получены для 2-циклогексилзамещенных аминов **19i**, **19k** и **19s**. Образование одного диастереомера наблюдалось для пирролидина **19i** и пиперидина **19k**, тогда как в случае 2-циклогексилазепана **19s** наблюдалось более низкое соотношение диастереомеров (dr 10:1). Эти результаты хорошо согласуются со стереохимическими особенностями насыщенных азотных гетероциклов. Более гибкое семичленное кольцо приводило к более низкой диастереоселективности, а предсказуемое стереохимическое поведение пяти- или шестичленных гетероциклов азота приводило к большему стереоконтролю.

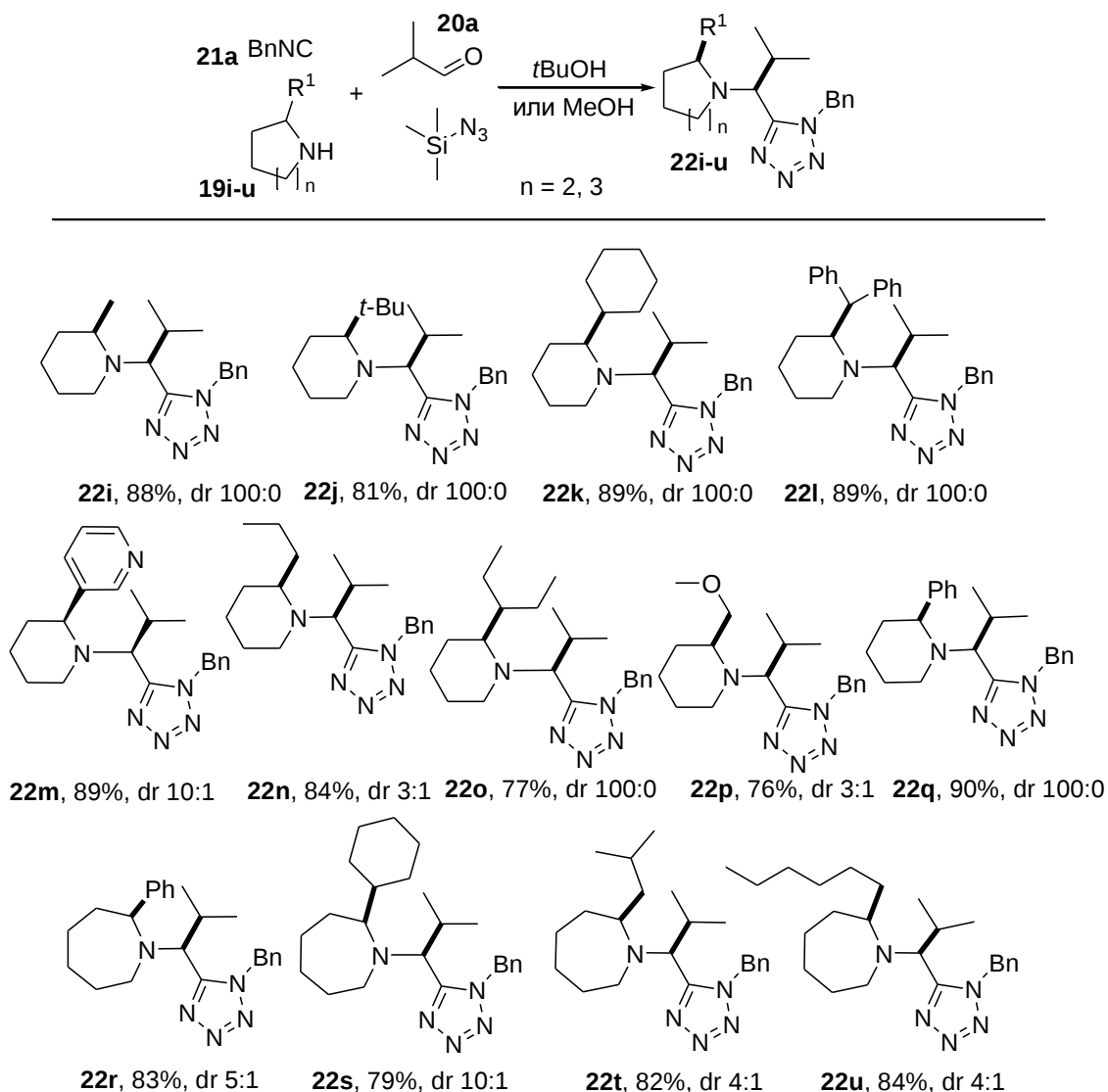


Схема 14. Реакция азидо-Уги с пиперидинами и азепанами.

Затем мы приступили к изучению влияния альдегидного компонента (**20a-h**) (схема 15). 2-Фенилпиперидин и бензилизоцианид были выбраны в качестве модельных соединений. Эффективность с несколькими ароматическими и алифатическими альдегидами продемонстрировала высокую эффективность синтеза. Как правило, реакция приводила к образованию одного диастереомера во всех случаях за исключением дигидроксидиоксана (димера гидроксиацетальдегида). Более того, целевые продукты были выделены с высоким выходом (до 90%). Только в случае пивалевого альдегида был получен низкий выход.

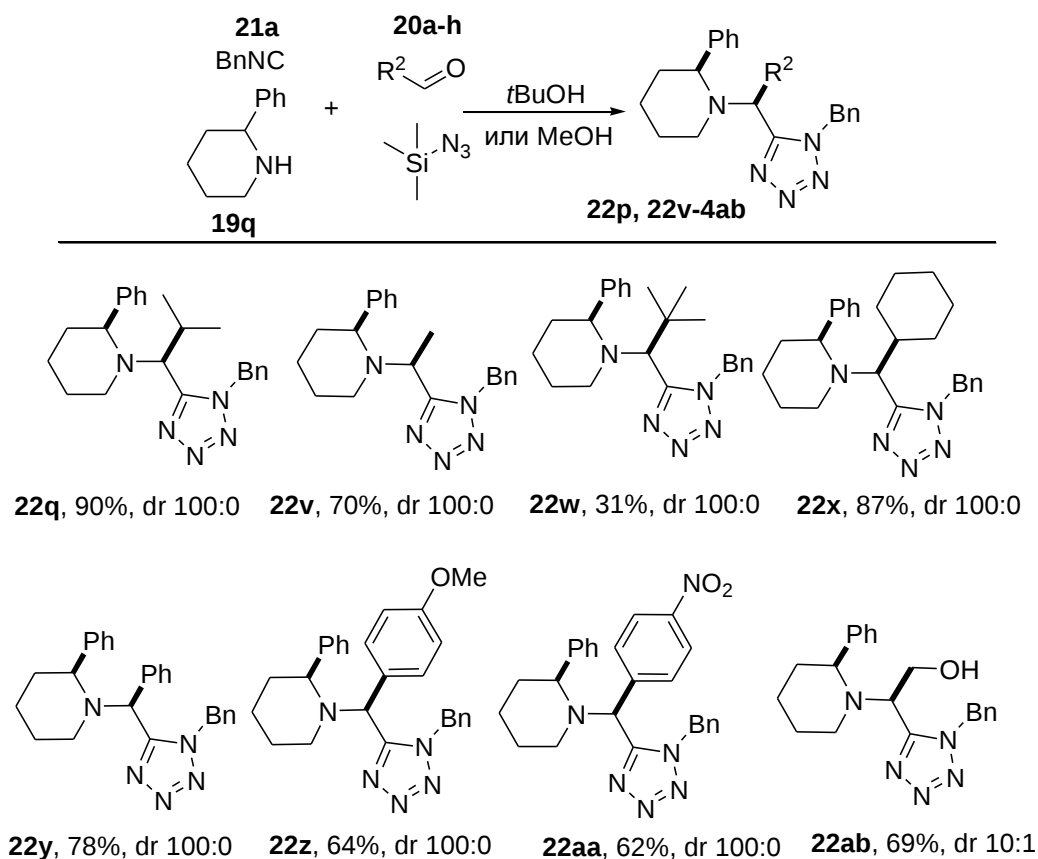


Схема 15. Реакция азидо-Уги 2-фенилпиперидина с альдегидами.

Далее мы изучали различные изоцианиды (**21a-g**) в реакции с 2-фенилпиперидином и изобутиральдегидом. Реакция протекала гладко с разнообразными изонитрилами, в том числе затрудненными, ненасыщенными и нерацемизирующимися хиральными ОВО-защищенными изоцианоацетатами, а также изонитрилами, имеющими дополнительные функциональные группы в структуре (схема 16). Реакция дает единственный изомер практически во всех случаях.

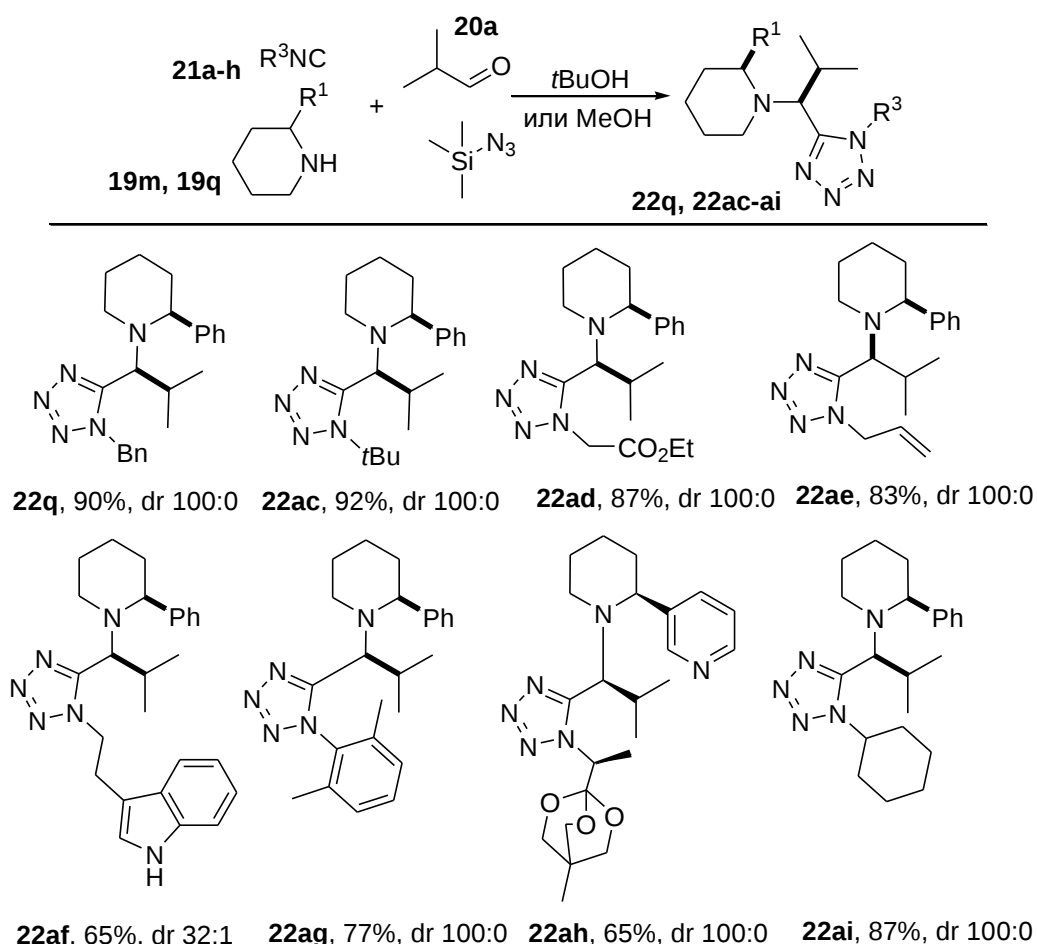


Схема 16. Реакция азидо-Уги с различными изонитрилами.

Также в рамках этой работы мы продемонстрировали возможность получения 5-незамещенных тетразолов с помощью удаления бензильной защиты с *N*-бензилтетразолов путем гидрогенолиза. Как известно, NH-тетразолы являются биоизостерами карбоксильной группы, имеющие аналогичный рКа, но при этом обладают более высокой липофильностью. Ранее в нашей научной группе было продемонстрировано удаление защиты с *N*-бензилтетразолов путем гидрогенолиза с использованием Pd/C в качестве катализатора. В результате три хиральных *N*-бензилтетразола, полученных из пролина и никотина, были превращены в соответствующие NH-тетразолы (схема 17). Полученные соединения представляют собой новый потенциальный класс органокатализаторов, активность которого будет изучаться в будущем.

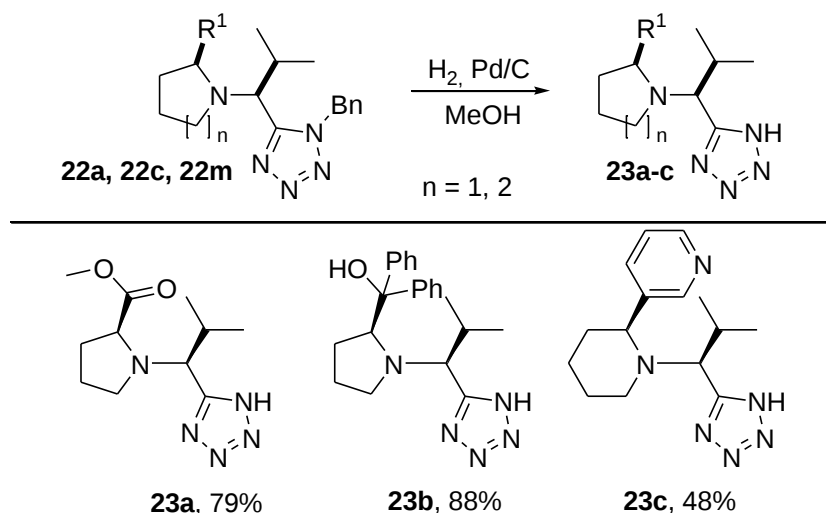


Схема 17. Удаление бензильной защиты.

Таким образом, реакция азидо-Уги с α -замещенными 5-7-членными циклическими аминами позволяет эффективно получать различные производные тетразола с высокими выходами (до 98%) и с высокой степенью стереоконтроля (до 100% de). Также следует отметить, что реакция практически не имеет ограничений с точки зрения использования в ней различных циклических вторичных аминов, альдегидов и изоцианидов. Удаление бензильной защиты с полученных *N*-бензилзамещенных тетразолов с помощью гидрогенолиза открывает доступ к соответствующим NH-тетразолам с высокими выходами. Полученные новые соединения представляют огромный интерес с точки зрения изучения их биологической активности, поскольку все параметры этих соединений соответствуют правилу пяти Липински.

3.4. Синтез тетразольных производных цитизина

Одной из тенденций современной медицинской химии является модификация природных соединений и изменение их свойств, таких как, например, липофильность, растворимость, биодоступность и токсичность. Объектом нашего исследования стал природный алкалоид цитизин **24a**, который содержится в некоторых видах растений, таких как *Laburnum* и *Cytisus*, принадлежащих к семейству *Fabaceae* (рисунок 3).²⁴¹ Известно, что цитизин обладает высоким сродством к никотиновым ацетилхолиновым рецепторам (AChR), нарушение работы которых приводит к различным заболеваниям. Например, аутоиммунная миастения представляет собой синдром, характеризующийся прямым участием в нем nAChR. На данный момент, основной интерес к этому алкалоиду связан с его применением в качестве средства для прекращения курения табака. Однако активность цитизина довольно низкая, и его молекула требует улучшения для разработки более эффективных лекарственных препаратов. В течение последних нескольких лет ряд

производных цитизина исследовали с целью получения соединений с высоким терапевтическим потенциалом.

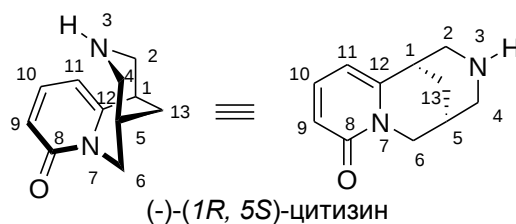


Рисунок 3. Двух- и трехмерная структура цитизина.

Мы начали наше исследование с изучения реакции азидо-Уги с простейшим представителем карбонильных соединений – формальдегидом. В качестве источника азидоводородной кислоты мы использовали триметилсилилазид (схема 18).

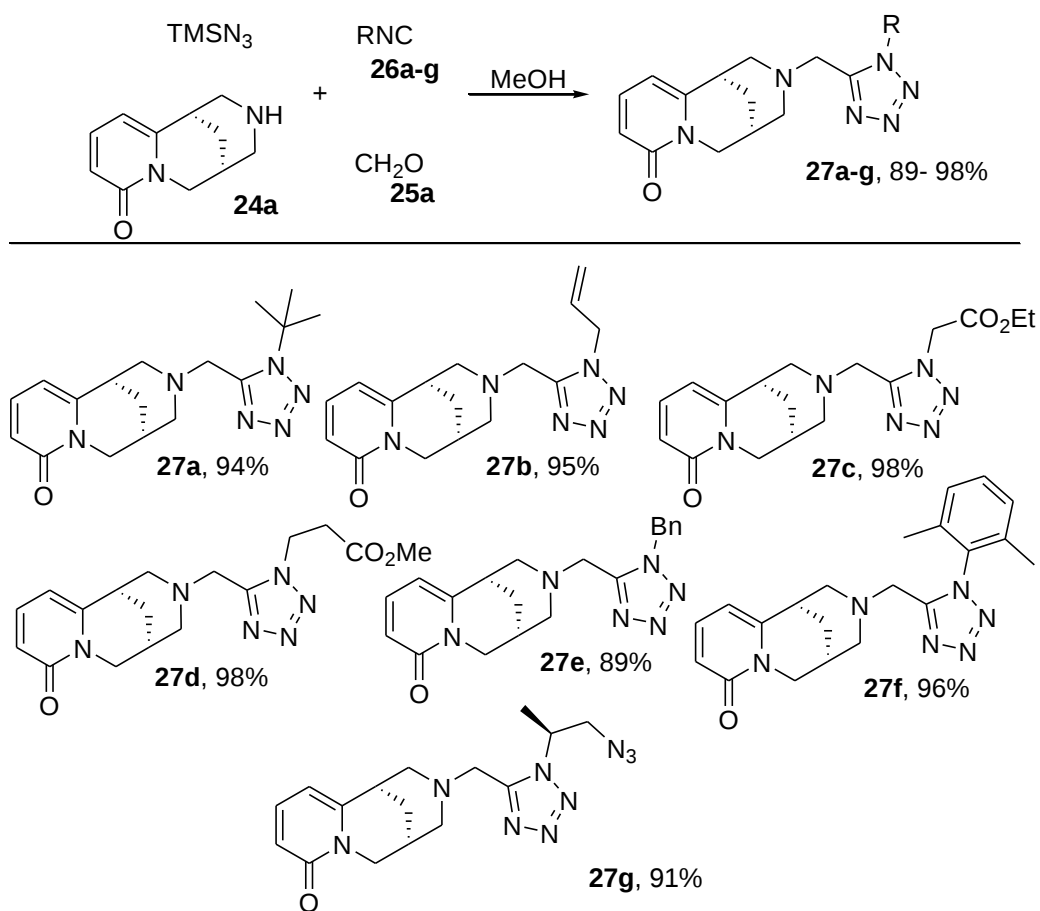


Схема 18. Азидо-Уги реакция цитизина с формальдегидом.

Первые эксперименты показали, что реакция цитизина с формальдегидом и различными изоцианидами и TMSN_3 протекала в метаноле в течение 24 часов с получением целевых продуктов практически с количественным выходом (до 98%) (схема 18). Следует отметить, что никаких ограничений с точки зрения используемых в реакции

изоцианидов обнаружено не было. Для этой цели можно использовать алифатические, ароматические, функционализированные и стерически затрудненные изоцианиды.

Затем мы исследовали азидо-Уги реакцию с различными кетонами. В результате было обнаружено, что реакция имеет довольно широкий диапазон с точки зрения использования в реакции кетонов. Соответствующие продукты были получены с высокими выходами (до 99%) с использованием как линейных, так и циклических кетонов (схема 19). Однако, стоит отметить, что реакция имеет некоторые ограничения. В случае стерически затрудненных кетонов, таких как диизопропилкетон и дициклопропилкетон, целевые продукты **27k** и **27m** были обнаружены лишь в следовых количествах. В тоже время, реакция совместима с некоторыми функциональными группами. Например, реакция с *N*-бензилпиперидоном-4 и диэтиловым эфиром ацетондикарбоновой кислоты давала соответственно соответствующие продукты с выходом 82% и 62% соответственно.

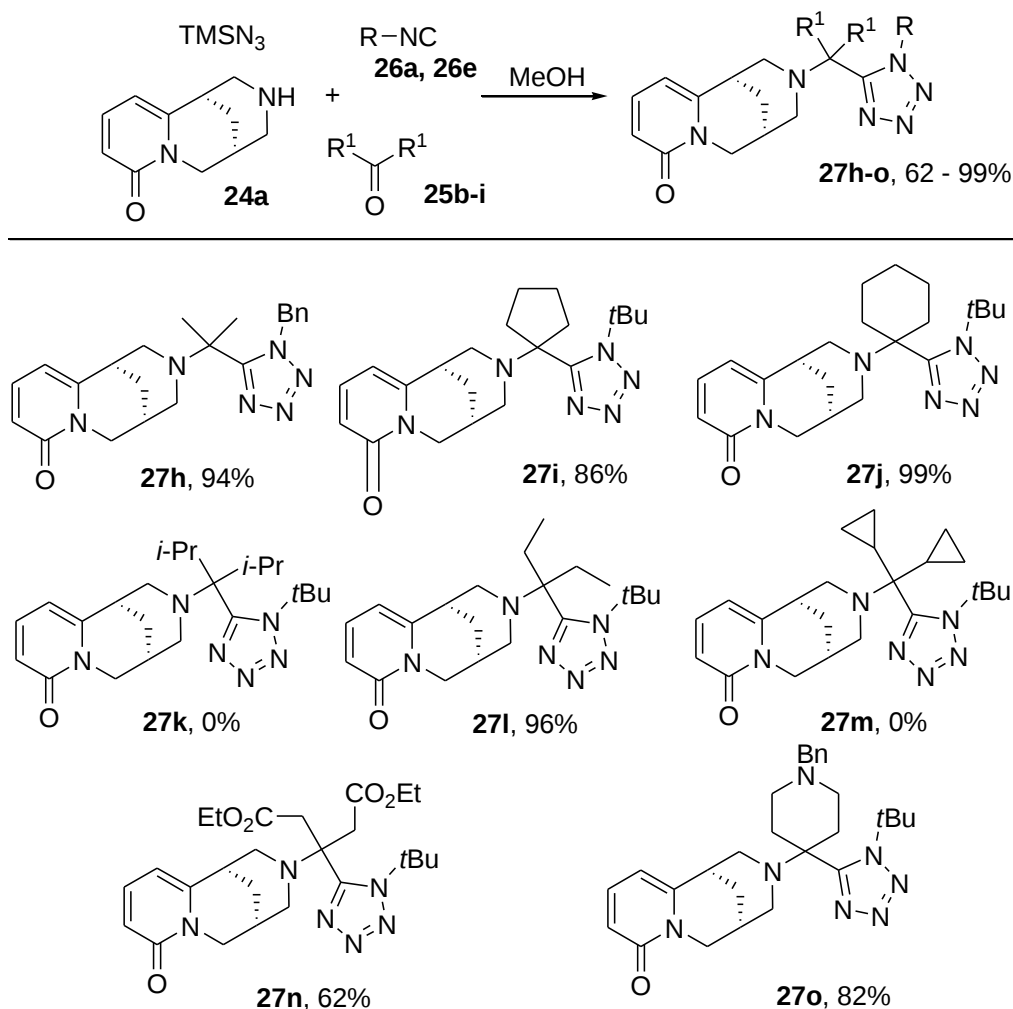


Схема 19. Азидо-Уги реакция цитизина с кетонами.

Наша следующая цель заключалась в исследовании диастереоселективности реакции азидо-Уги с несимметричными альдегидами. В этом случае из-за образования нового стереоцентра мы ожидали возможного образования двух диастереомеров. Следует отметить, что возможность контроля диастереоселективности реакции азидо-Уги в случае α -замещенных циклических аминов была ранее продемонстрирована в предыдущей нашей научной работе. Так как цитизин представляет собой хиральный природный вторичный амин, то логично было ожидать, что реакция азидо-Уги с этим алкалоидом может также обеспечивать диастереоселективность (схема 20).

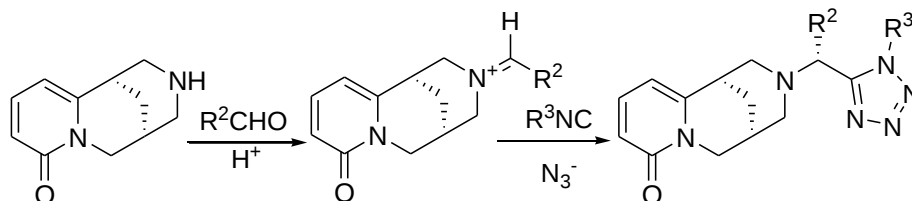
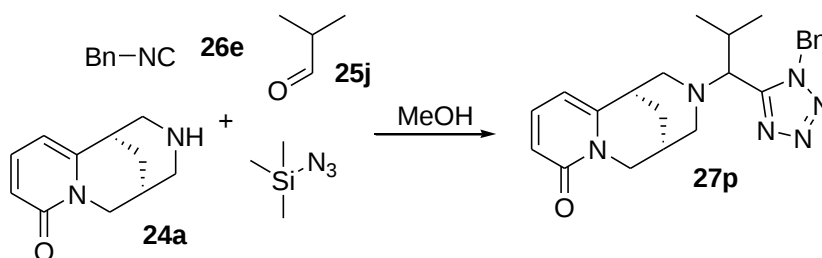


Схема 20. Предполагаемая стереохимия реакции

Ранее мы продемонстрировали, что использование трет-бутанола при низкой температуре позволяет повысить диастереоселективность реакции азидо-Уги с циклическими аминами. Поэтому мы решили исследовать влияние растворителей и температуры на диастереоселективность этой реакции с цитизином (таблица 1). Во всех случаях целевой продукт был получен с высоким выходом (до 94%). Однако, диастереоселективность была невысокой, и, как правило, во всех случаях была получена смесь двух диастереомеров в соотношении примерно 2:1. Наши попытки улучшить диастереоселективность путем проведения реакции при более низкой температуре (4°C) потерпели неудачу. Вероятнее всего такой результат связан со структурной особенностью цитизина. Этот алкалоид представляет собой β -замещенный амин, а это значит, что стереоцентр удален от реакционного центра, в этом случае может быть обеспечена только умеренная диастереоселективность. Метанол был выбран в качестве растворителя, чтобы получить наиболее высокий выход.

Таблица 1. Оптимизация условий реакции.



№	Растворитель	Температура	Выходы, %	dr
---	--------------	-------------	-----------	----

1	MeOH	rt	94	2:1
2	CF ₃ CH ₂ OH	rt	61	2:1
3	C ₂ H ₅ OH	rt	81	2:1
4	<i>i</i> PrOH	rt	90	2:1
5	<i>t</i> BuOH	rt	87	2:1
6	MeOH	4 °C	86	2:1
7	<i>i</i> PrOH	4 °C	84	2:1
8	<i>t</i> BuOH	4 °C	79	2.2:1

Используя оптимизированные условия, мы приступили к изучению реакции азидо-Уги с различными альдегидами и, в результате этого были получены целевые соединения с высокими выходами (схема 21).

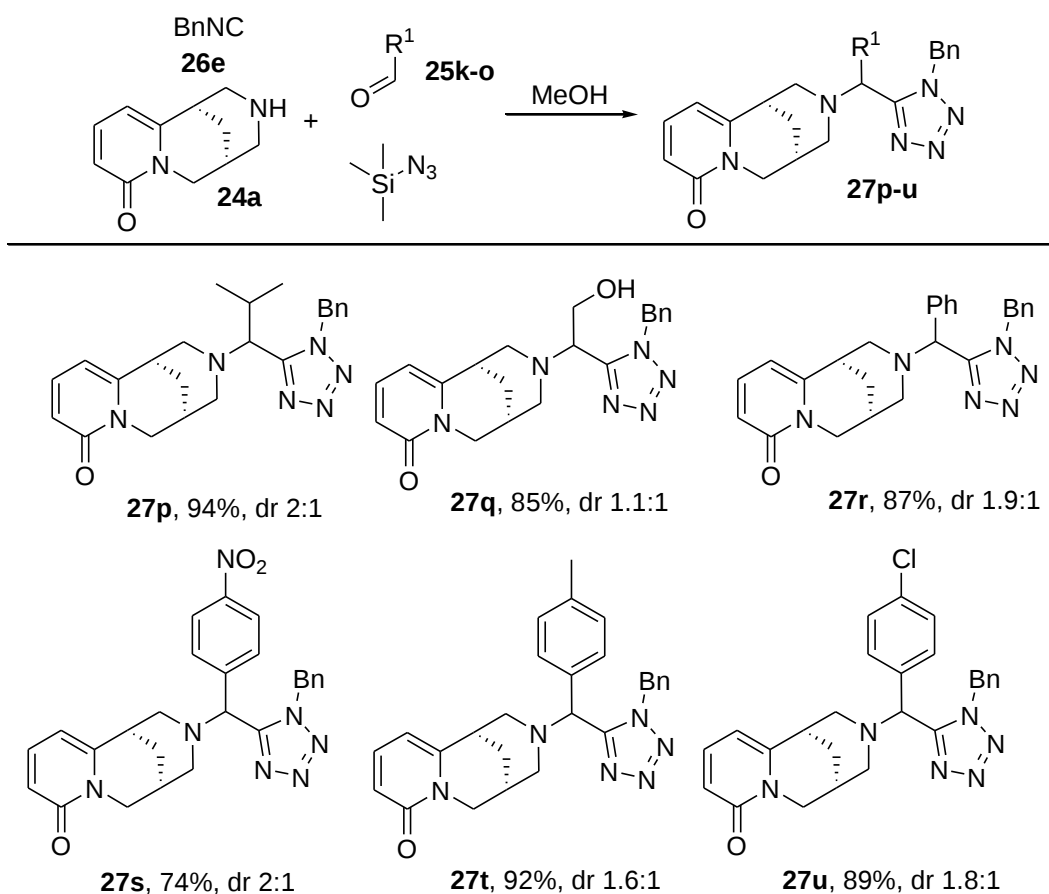


Схема 21. Реакция азидо-Уги цитизина с альдегидами.

В целом значительного влияния альдегидного компонента на диастереоселективность реакции не наблюдалось и в большинстве случаев среднее соотношение диастереомеров не превышало 2:1. Однако, реакция с дигидроксидиоксаном

(димер 2-гидроксиацетальдегида) в итоге дала очень низкое соотношение диастереомеров 1.1: 1.

Затем мы решили продемонстрировать общий характер азидо-Уги реакции для различных изоцианидов (схема 22). Во всех случаях их реакции с цитизиним и изобутиральдегидом протекали без каких-либо ограничений. Как правило, наблюдалось образование смеси двух диастереомеров с соотношением до 2:1. Однако в случае реакции с хиральным ОВО-защищенным изоцианоацетатом **26g** был получен только один диастереомер. Получив этот результат, мы приняли решение установить абсолютную конфигурацию полученного тетразола. Для этой цели был приготовлен монокристалл соединения **27ab**, а затем получены данные рентгеновской дифракции для этого тетразола (рисунок 4). Следует отметить, что полученные данные полностью подтвердили нашу стереохимическую модель (схема 20), предсказывающую правильную относительную конфигурацию продуктов.

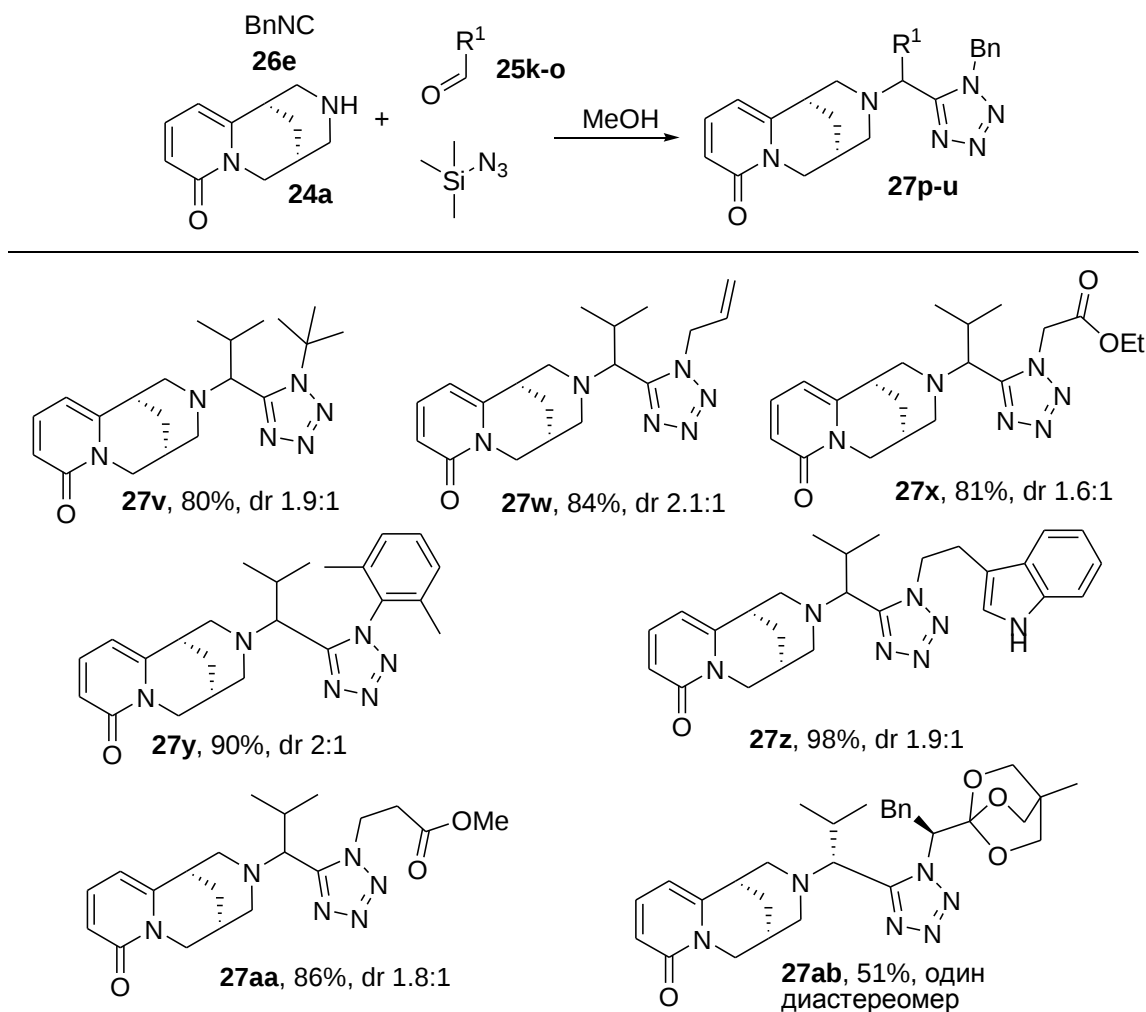


Схема 22. Реакция азидо-Уги цитизина с изонитрилами.

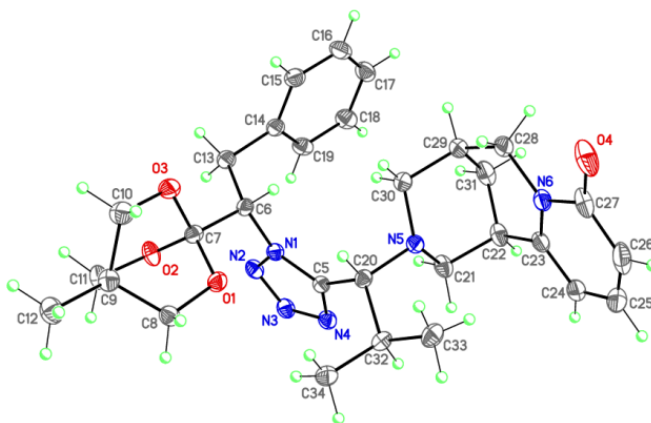


Рисунок 4. Молекулярная структура **27ab**.

Далее мы приступили к получению NH-тетразолов. Удаление бензильной защитной группы проводили путем гидрогенолиза с использованием 5% палладия на угле в качестве катализатора в присутствии HCl в метаноле с получением NH-тетразолов **28a** и **28b** с хорошими выходами (схема 23).

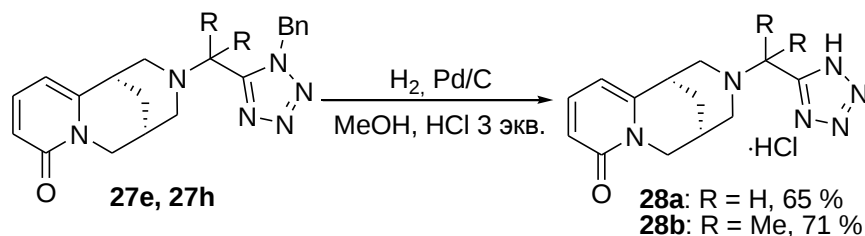


Схема 23. Гидрогенолиз *N*-бензилтетразолов.

Важно отметить, что без добавления раствора HCl в метаноле реакция не проходит. Также мы исследовали возможность получения NH-тетразольного производного цитизина, исходя из тетразола **27d**, полученного из метил изоцианопропионата (схема 24). Но в этом случае мы столкнулись с проблемами выделения целевого продукта и были вынуждены отказаться от данного подхода.

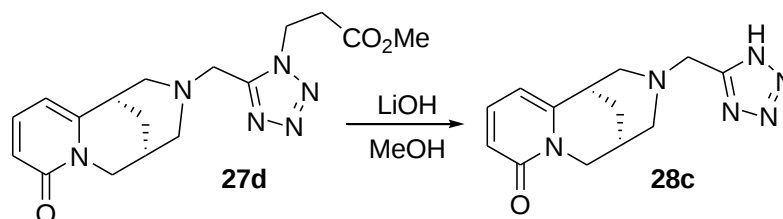


Схема 24. Получение NH-тетразолов в основных условиях.

Все полученные тетразольные производные цитизина в соответствии с правилом пяти Липински²⁴² (Mw, LogP, число H-доноров / акцепторов, число вращающихся связей) являются очень привлекательными молекулами с высоким терапевтическим потенциалом. Возможность эффективного синтеза библиотеки таких соединений только в 1-2 стадии является одним из преимуществ описанного подхода.

3.5. Синтез хиральных тетразолилуксусных кислот

Также одной из целей данной работы была разработка эффективного синтеза нового класса органических соединений – хиральных α -замещенных тетразолилуксусных кислот. Фрагмент тетразолилуксусной кислоты присутствует в структуре цефазолина и цефтезола, которые относятся к группе β -лактамных антибиотиков – цефалоспоринов (рисунок 5). В то же время, известно, что катионы различных металлов образуют координационные связи с атомами азота тетразольного фрагмента.²⁴³ Поскольку молекулы тетразолилуксусных кислот содержат две электронодонорные группы – карбоксильную группу и тетразольное кольцо, эти соединения могут быть использованы в качестве хиральных бидентатных лигандов, которые координируют катионы металлов как атомами кислорода карбоксильных групп, так и атомами азота тетразольного фрагмента. Мы выбрали реакцию [3+2] циклоприсоединения между изоцианидами и азидоводородной кислотой (HN_3) в качестве способа получения 1-замещенных тетразолов. Мы использовали хиральные ОВО-эфиры изоцианоуксусных кислот в качестве изоцианидного компонента из-за их устойчивости к рацемизации в относительно жестких условиях.

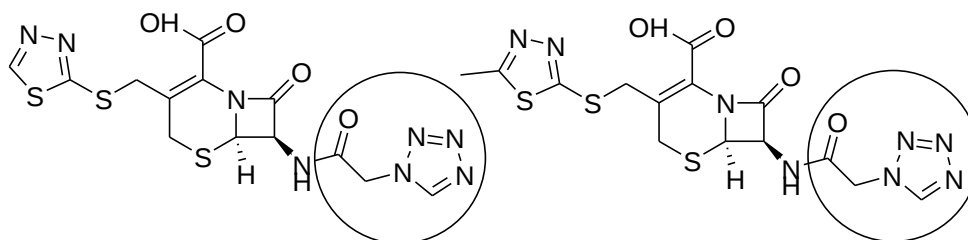


Рисунок 5. Структуры цефтезола (слева) и цефазолина (справа) – антибиотиков ряда цефалоспорины, содержащих фрагмент тетразолилуксусной кислоты.

Несмотря на кажущуюся простоту, выбранная методика требует добавления большого избытка токсичной азидоводородной кислоты и использования кислот в качестве катализатора. Поэтому мы решили начать наше исследование с поиска оптимальных условий для реакции [3+2] циклоприсоединения между изоцианидом и триметилсилилазидом в качестве источника азидоводородной кислоты. ОВО-защищенный изоцианофенилпропаноат **29e** был выбран в качестве модельного изоцианида. Чтобы найти подходящие условия для этой реакции, мы исследовали различные растворители (MeOH , EtOH , $i\text{PrOH}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$), кислотные каталитические системы (ZnCl_2 , HCl/MeOH , $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$), температуру и соотношение реагентов. Во всех спиртах и в большом избытке TMSN_3 реакции протекали очень медленно в течение одной недели, а выходы **30e** не превышали 20%. Использование кислотного катализа не дало никаких результатов.

Вероятно, это было связано с низкой стабильностью ОВО-защитной группы в присутствии даже небольшого количества кислоты или кислоты Льюиса. Только использование трифторэтанола в качестве растворителя и повышение температуры до 70°С привело к образованию целевого продукта **30e** с высоким выходом. Высокие выходы реакции в трифторэтаноле можно объяснить более высокой кислотностью CF₃CH₂OH по сравнению с другими спиртами. Для ускорения реакции также необходима повышенная температура.

Отыскав оптимальные условия, мы приступили к синтезу остальных ОВО-защищенных α-тетразолилацетатов. В результате была получена серия тетразолов (схема 25). Следует отметить, что всех случаях не наблюдалось следов образования побочных продуктов, а полученные тетразолы были легко очищены с помощью флеш-хроматографии.

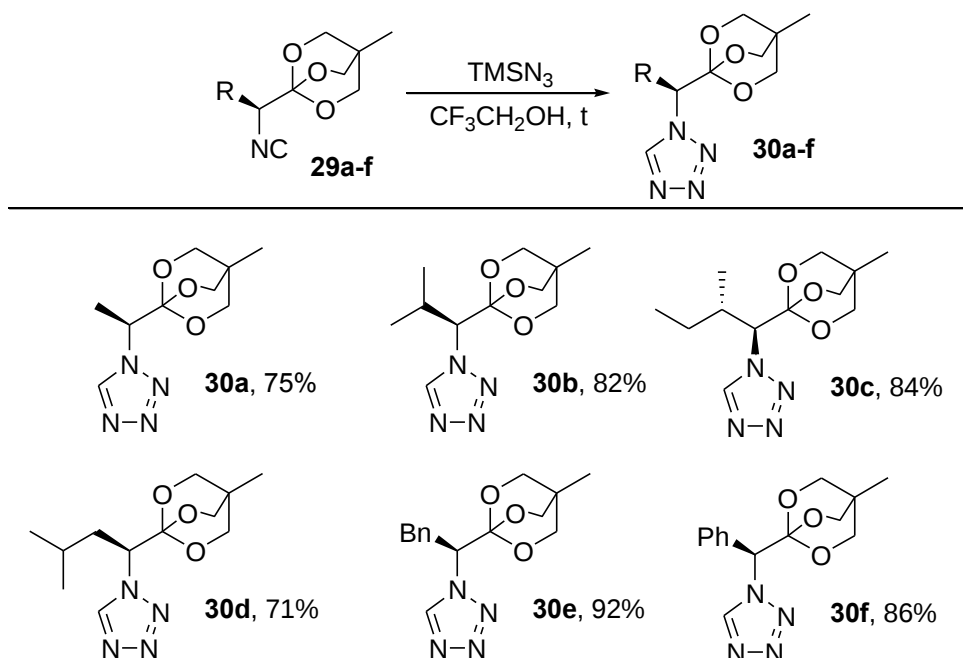


Схема 25. Получение ОВО-защищенных α-тетразолилацетатов.

Затем мы приступили к синтезу хиральных тетразолилуksусных кислот. Изучив литературу, мы выяснили, что удаление защитной группы ОВО можно разделить на две стадии, представленные на схеме 26. Первой стадией является изомеризация ОВО-группы в соответствующие сложные эфиры диолов **30'** под действием кислоты. Следующей стадией является гидролиз диольных эфиров **30'** для целевых карбоновых кислот **31**.

Прежде всего мы решили определить оптимальные условия для приготовления целевых хиральных тетразолилуksусных кислот **31a-f**. 1-(1*S*, 2*S*)-2-Метил-1-ОВО-бутил-1*H*-тетразол **30c** был выбран в качестве модельного соединения, поскольку он содержит

дополнительный стереоцентр, конфигурация которого не может изменяться в условиях синтеза. Согласно предварительной методике, трифторуксусную кислоту добавляли к раствору 1-замещенного тетразола **30с** в диоксане. Через 1-2 часа реакционную смесь обрабатывали 2-х молярным раствором гидроксида натрия. После подкисления тетразолилуксусная кислота **31с** была выделена с хорошим выходом. Однако, к сожалению, в спектрах ^1H ЯМР **31с** наблюдались сигналы двух диастереомеров согласно этой методике, что свидетельствует о рацемизации хиральных тетразолилуксусных кислот в присутствии оснований.

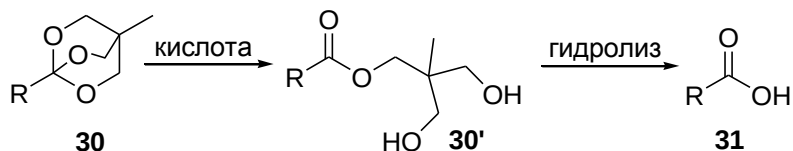


Схема 26. Последовательное удаление защитной группы ОВО.

Поэтому мы решили использовать только кислоту для удаления ОВО-защитной группы. 1-Замещенный тетразол **30с** кипятили с обратным холодильником в водном растворе с 6-молярной соляной кислотой в течение 20 часов. Реакция сопровождалась рядом нежелательных побочных реакций, и целевой продукт **31с** не удалось выделить.

Получив неудовлетворительные результаты, мы решили скомбинировать две вышеупомянутые методики. Для этого раствор 1-замещенного тетразола **30с** в диоксане обрабатывали трифторуксусной кислотой и через 1-2 часа добавляли 6 молярный раствор соляной кислоты. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение примерно 20 часов. В результате было получено целевое соединение **31с** с высоким выходом. Следует отметить, что уже этом случае в спектрах ^1H -ЯМР соединения **31с** наблюдались сигналы только одного диастереомера. Таким образом, эта процедура позволяет получить оптически чистые тетразолилуксусные кислоты. Чтобы продемонстрировать общий характер этого метода, было проведено удаление ОВО-защитной группы для других тетразолов **30a-f** с помощью этого методом. Как итог, серия хиральных тетразолилуксусных кислот была получена с высокими выходами (схема 27).

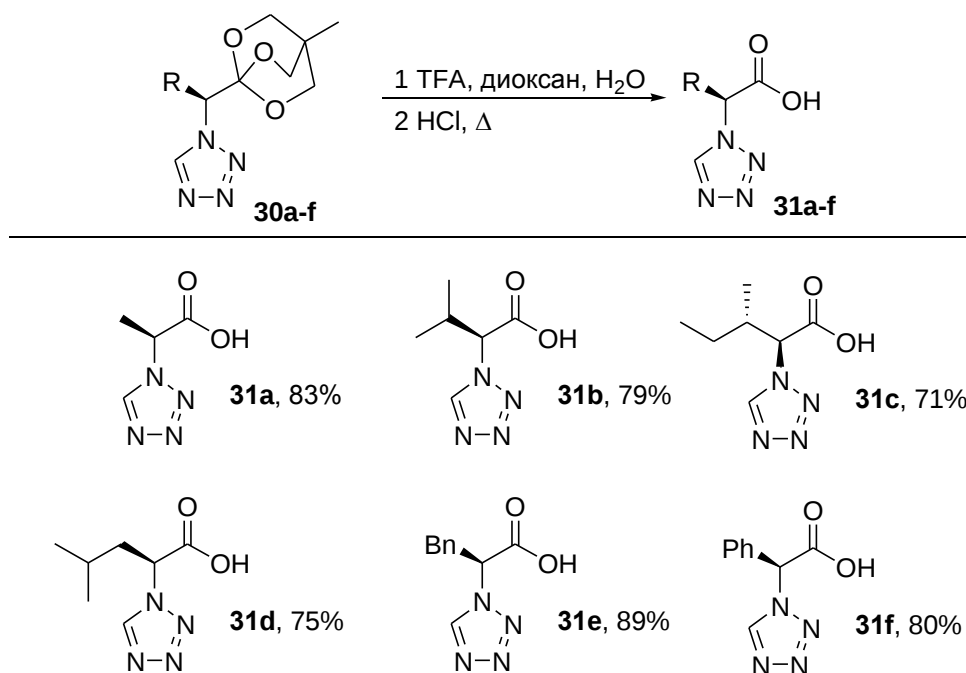


Схема 27. Получение тетразолилуксусных кислот.

Таким образом, мы разработали синтез серии хиральных тетразолилуксусных кислот – нового класса хиральных органических соединений. Следует отметить, что полученные тетразолилуксусные кислоты представляют особый интерес для координационной химии в качестве хиральных бидентатных лигандов.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F регистрировали на спектрометрах “Bruker Avance 400” и Agilent 400-MR (рабочие частоты 400, 100 и 375 МГц соответственно) в CDCl_3 , ацетоне- d_6 , D_2O и $\text{DMSO}-d_6$. В качестве внутреннего стандарта использовали ТМС. Спектры ИК снимали на спектрофотометре “UR-20” в тонком слое для жидкостей и вазелиновом масле для твердых веществ, а также на спектрофотометре “Termo Nicolet IR 200 в таблетке KBr”. ТСХ-анализ проводили на пластинках “Merck 60 F_{254} ”, для проявления использовали растворы KMnO_4 и смесь водных растворов фосфомолибденовой и серной кислот с добавлением $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$. Для препаративной хроматографии использовали силикагель Merck “63-200 mesh”.

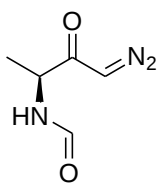
Очистка используемых растворителей и реагентов

Хлористый метилен очищали перегонкой над пентаоксидом фосфора. Триэтиламин сушили над гидридом кальция с последующей перегонкой. Тетрагидрофуран абсолютировали длительным кипячением над металлическим натрием с добавлением бензофенона и последующей перегонкой. Этилацетат промывали водным раствором K_2CO_3 , сушили над безводным K_2CO_3 и перегоняли. Этилхлорформиат промывали водой, сушили над безводным CaCl_2 и перегоняли. Остальные реагенты и растворители использовали без дополнительной очистки.

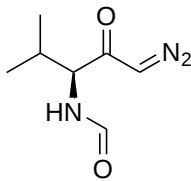
4.1. Синтез метиловых эфиров β -изоцианокислот

Методика синтеза diaзокетонов

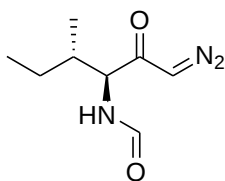
К раствору соответствующей *N*-формил аминокислоты (50 ммоль) в ТГФ (250 мл) при -20°C последовательно добавляли триэтиламин (для соединений **2a-e**, **h**, 55 ммоль, 1.1 экв., 7.7 мл) или 2-*N*-метилморфолин (для всех остальных, 55 ммоль, 1.1 экв., 6.05 мл) и этилхлорформиат (55 ммоль, 1.1 экв., 5.20 мл). Полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 1-2 часов (контроль по ТСХ). Затем к реакционной смеси добавляли эфирный раствор диазометана (100 мл, полученный из 1.8 г (200 ммоль, 4 экв.) *N*-нитрозо-*N*-метилмочевины) и перемешивали смесь в течение 5 часов. Избыток диазометана погасили уксусной кислотой (4.5 мл), затем раствор экстрагировали дихлорметаном (4×40 мл), промывали рассолом (2×50 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель упаривали (холодная водяная баня), в результате чего получали желаемый diaзокетон. При необходимости продукт очищали колоночной хроматографией (CH_2Cl_2 :метанол = 50:1).



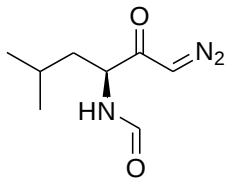
(*S*)-*N*-(4-Диазо-3-оксобутан-2-ил) формамид (**2a**), выход 68%, 4.80 г, желтая жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.32 (д, $J = 7.1$ Гц, 3H), 4.56 (уш.с, 1H), 5.49 (с, 1H), 6.95 (уш.с, 1H), 8.12 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.2, 50.5, 54.1, 160.9, 193.2. ИК спектр (пленка, cm^{-1}): 1640, 1670, 2115, 3315. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 164.0430, найдено 164.0430. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -65.6^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



(*S*)-*N*-(1-Диазо-4-метил-2-оксопентан-3-ил) формамид (**2b**), выход 78%, 6.60 г, желтоватый порошок, $T_{\text{пл}}$ 111 – 113 $^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.87 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 0.93 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 1.98 – 2.13 (м, 1H), 4.45 (уш.с, 1H), 5.47 (с, 1H), 6.84 (уш.с, 1H), 8.18 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.4, 19.3, 31.1, 55.2, 59.3, 161.2, 192.7. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1660, 1690, 2140, 3310. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{H}$ $[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$ 142.0863, найдено 142.0867. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.3^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

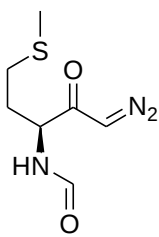


N-((3*S*, 4*S*)-1-Диазо-4-метил-2-оксгексан-3-ил) формамид (**2c**), выход 73%, 6.68 г, желтая жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.82 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H), 0.88 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H), 1.04 – 1.11 (м, 1H), 1.38 – 1.44 (м, 1H), 1.75 – 1.81 (м, 1H), 4.45 (уш.с, 1H), 5.48 (с, 1H), 6.97 (уш.с, 1H), 8.14 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 11.2, 15.4, 24.5, 37.4, 55.2, 58.7, 161.1, 192.8. ИК спектр (пленка, cm^{-1}): 1635, 1680, 2110, 3300. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 206.0900, найдено 206.0898. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.7^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



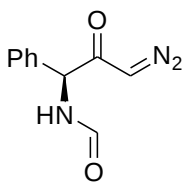
(*S*)-*N*-(1-Диазо-5-метил-2-оксгексан-3-ил) формамид (**2d**), выход 89%, 8.15 г, желтый порошок $T_{\text{пл}}$ 47 – 49 $^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.91 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H), 1.44 – 1.71 (м, 3H), 4.60 (уш.с, 1H), 5.47 (с, 1H), 6.58 (уш.с, 1H), 8.16 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 21.8, 23.0, 24.7, 41.4, 52.9, 54.4, 160.8, 193.3. ИК спектр (ваз. масло,

см⁻¹): 1620, 1680, 2145, 3270. HRMS (ESI): вычислено для C₈H₁₃NO₂H [M-N₂+H]⁺ 156.1019, найдено 156.1024. [α]_D²⁰=-77.5° (с 1.0, CH₂Cl₂).



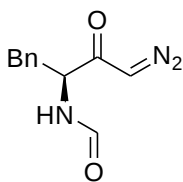
(*S*)-*N*-(1-Диазо-5-(метилтио)-2-оксопентан-3-ил)формамид (**2e**), выход

87%, 8.74 г, коричневая жидкость; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.83 – 1.92 (м, 1H), 2.07 (с, 3H), 2.09 – 2.14 (м, 1H), 2.51 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.71 – 4.73 (м, 1H), 5.58 (с, 1H), 6.99 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H), 8.19 (с, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 15.2, 29.7, 31.4, 53.4, 54.6, 161.0, 192.2. ИК спектр (ваз. масло, см⁻¹): 1685, 1740, 2120, 3310. HRMS (ESI): C₇H₁₂NO₂S [M-N₂+H]⁺ 174.0589, найдено 174.0579. [α]_D²⁰=-2.1° (с 0.86, CH₂Cl₂).



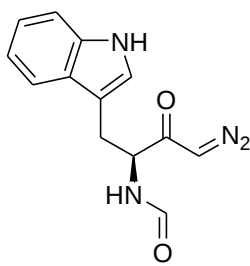
(*R*)-*N*-(3-Диазо-2-оксо-1-фенилпропил)формамид (**2f**), выход 55%, 5.58 г,

коричневая жидкость; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5.38 (уш.с, 1H), 5.59 (уш.д, *J* = 5.9 Гц, 1H), 7.28 – 7.32 (м, 5H), 7.75 (уш.с, 1H), 8.15 (с, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 54.9, 58.6, 127.2, 128.3, 128.8, 136.2, 160.2, 189.7. ИК спектр (пленка, см⁻¹): 1645, 1680, 2110, 3315. HRMS (ESI): вычислено для C₁₀H₉NO₂H [M-N₂+H]⁺ 176.0706, найдено 176.0713. [α]_D²⁰=-11.6° (с 1.0, CH₂Cl₂).



(*S*)-*N*-(4-Диазо-3-оксо-1-фенилбутан-2-ил)формамид (**2g**), выход 73%, 7.92

г, желтое твердое вещество, Т_{пл} 69 – 71 °С; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.06 (д, *J* = 6.7 Гц, 2H), 4.79 – 4.85 (м, 1H), 5.20 (с, 1H), 6.46 (уш.с, 1H), 7.19 – 7.33 (м, 5H), 8.16 (с, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 20.7, 38.3, 55.4 (д, *J* = 36.5 Гц), 127.2, 128.6, 129.3, 135.7, 160.8, 192.0. ИК спектр (ваз. масло, см⁻¹): 1625, 1645, 2100, 3315. HRMS (ESI): вычислено для C₁₁H₁₁N₃O₂H [M+H]⁺ 240.0743, найдено 240.0740. [α]_D²⁰=+5.2° (с 1.0, CH₂Cl₂).

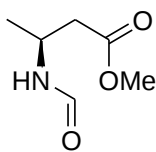


(*S*)-*N*-(4-дiazо-1-(1*H*-индол-3-ил)-3-оксобутан-2-ил)формамид (**2h**),

выход 50%, 6,40 г, желтая жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.18 – 3.25 (м, 2H), 4.87 – 4.89 (м, 1H), 5.15 (с, 1H), 6.58 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.99 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.10 – 7.21 (м, 2H), 7.34 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.62 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.09 (с, 1H), 8.47 (уш.с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 28.1, 54.1, 55.5, 109.6, 111.4, 118.5, 119.7, 122.2, 123.2, 127.3, 136.1, 161.0, 192.8. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1670, 2110, 3310. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$ 229.0977, найдено 229,0966. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +1.8^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

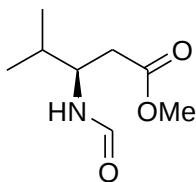
Методика получения производных N-формил β_3 -аминокислот

К раствору соответствующего *N*-формилдiazокетона **2a-h** (3 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли триэтиламин (17 ммоль, 1.3 мл) и бензоат серебра (0.16 ммоль, 36 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение нескольких часов (контроль по ТСХ). Затем раствор упаривали досуха, целевое соединение очищали колоночной хроматографией (элюент: CH_2Cl_2 : MeOH = 50:1).



(*S*)-Метил-3-формамидобутаноат (**3a**), выход 70%, 0.24 г, желтое масло;

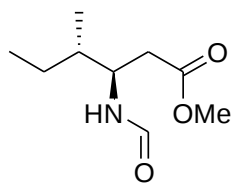
смесь двух ротомеров в соотношении 2:1 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.06 (1.09) (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 2.29 – 2.44 (м, 2H), 3.46 (3.47) (с, 3H), 4.22 – 4.25 (3.81 – 3.83) (м, 1H), 7.15 (7.49) (уш.с, 1H), 7.93 (7.97) (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.4 (21.1), 39.6 (41.1), 40.7 (45.1), 51.1 (51.2), 161.0 (164.6), 171.2 (168.5). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1666, 1736. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 146.0812, найдено 146.0806. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -20.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



(*R*)-Метил-3-формамидо-4-метилпентаноат (**3b**), выход 73%, 0.38 г,

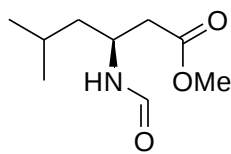
желтое масло; смесь двух ротомеров в соотношении (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.85 – 0.91 (м, 6H), 1.71 – 1.83 (м, 1H), 2.41 – 2.54 (м, 2H), 3.62 (3.63) (с, 3H), 4.07 – 4.14 (3.52 – 3.55) (м, 1H), 6.53 (уш.с, 1H), 8.12 (7.98) (д, J

= 1.4 (11.7) Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.5 (17.6), 19.1 (19.2), 31.2 (32.1), 36.3 (37.8), 50.1 (51.76), 51.7 (54.9), 160.9 (164.8), 172.2 (171.5). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1666, 1739, 3282. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 174.1125, найдено 174.1122. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.8^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



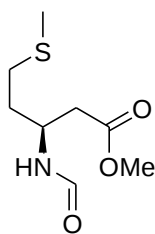
(3R, 4S)-Метил-3-формамидо-4-метилгексаноат (**3c**), выход 73%, 0.41

г, желтое масло; смесь двух ротомеров в соотношении 7:3 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.81 – 0.87 (м, 6H), 1.00 – 1.09 (м, 1H), 1.42 – 1.55 (м, 2H), 2.38 – 2.52 (м, 2H), 3.61 (3.62) (с, 3H), 4.12 – 4.19 (3.63 – 3.66) (м, 1H), 6.60 (уш.с, 1H), 8.09 (7.97) (д, $J = 1.5$ Гц ($J = 11.6$ Гц), 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 11.1 (11.2), 15.0 (15.2), 25.3 (24.7), 35.8 (37.1), 37.5 (38.9), 48.9 (51.7), 51.6 (53.8), 160.7 (164.7), 172.2 (171.5). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1658, 1741, 3282. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 188.1281, найдено 188.1279. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.0^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



(S)-Метил-3-формамидо-5-метилгексаноат (**3d**), выход 76%, 0.43 г,

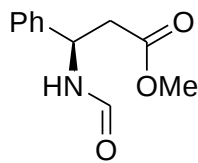
желтое масло; смесь двух ротомеров в соотношении 77:23 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.83 – 0.87 (м, 6H), 1.15 – 1.27 (м, 1H), 1.41 – 1.61 (м, 2H), 2.37 – 2.54 (м, 2H), 3.61 (3.62), 4.27 – 4.36 (3.73 – 3.82) (м, 1H), 6.51 (уш.с, 1H), 8.07 (8.00) (д, $J = 1.5$ Гц ($J = 11.8$ Гц), 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 21.7 (21.2), 22.7 (22.8), 24.7 (24.2), 38.8 (40.7), 42.8 (43.9), 42.9 (47.5), 51.5 (51.7), 160.6 (164.2), 171.9 (171.2). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1664, 1740, 3277. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 188.1281, найдено 188.1280. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



(R)-Метил-3-формамидо-5-(метилтио)пентаноат (**3e**), выход 92%, 0.57 г,

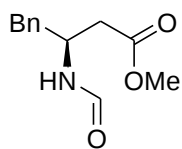
желтоватая жидкость; смесь двух ротомеров в соотношении 3:1 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.77 – 1.87 (1.87 – 1.97) (м, 2H), 2.04 (2.05) (с, 3H), 2.42 – 2.58 (2.08 – 2.21) (м, 4H), 3.64 (3.72) (с, 3H), 4.36 – 4.42 (4.72 – 4.76) (м, 1H), 6.58 (6.48) (уш.с, 1H), 8.11 (8.05) (с, (м) 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 15.3

(15.1), 30.5 (30.1), 33.1 (33.4), 38.0 (40.1), 44.0 (47.8), 51.7 (51.8), 160.8 (164.4), 171.7 (170.9). ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1684, 1740, 3293. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NNaO}_3\text{S} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 228.0670, найдено 228.0659. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+0.1^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



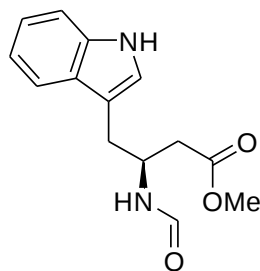
(*S*)-Метил-3-формамидо-3-фенилпропаноат (**3f**), 0.53 г., 85%, желтая

жидкость; смесь двух ротомеров в соотношении 17:3 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.70 – 2.87 (м, 2H), 3.50 (3.55) (с, 3H), 5.38 – 5.44 (4.88 – 4.94) (м, 1H), 7.15 – 7.29 (м, 5H), 7.65 (7.48) (д, $J = 8.3$ Гц (т, $J = 10.6$ Гц), 1H), 7.99 (8.06) (д, $J = 0.8$ Гц ($J = 11.6$ Гц), 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 39.8 (40.9), 48.1 (51.5), 51.4 (52.6), 126.0 (125.7), 127.3 (127.6), 128.3 (128.5), 140.0, 160.6 (164.4), 170.8 (170.5). ИК спектр (пленка, cm^{-1}): 1665, 1735, 3280. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{H} [\text{M}+\text{H}]^+$ 208.0968, найдено 208.0968. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-2.8^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



(*S*)-Метил-3-формамидо-4-фенилбутаноат (**3g**), выход 88%, 0.58 г,

желтое масло; смесь двух ротомеров в соотношении 4:1 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.45 – 2.56 (м, 2H), 2.82 – 2.96 (м, 2H), 3.65 (с, 3H), 4.51 – 4.57 (3.94 – 4.03) (м, 1H), 6.59 (db, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.14 – 7.30 (м, 5H), 8.04 (7.77) (д, $J = 1.07$ Гц ($J = 11.74$ Гц), 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 36.9 (39.4), 39.6 (41.7), 46.1 (51.0), 51.6 (51.8), 126.6 (126.9), 128.4 (126.9), 129.1 (129.2), 137.1 (136.6), 160.6 (164.1), 171.8 (171.1). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1666, 1735, 3288. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{H} [\text{M}+\text{H}]^+$ 222.1125, найдено 222.1123. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-6.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

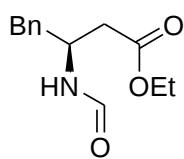


(*S*)-Метил-3-формамидо-4-(1H-индол-3-ил) бутаноат (**3h**), выход

70%, 0,55 г, желтоватая жидкость; смесь двух ротомеров в соотношении (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.57 (2.65) (д, $J = 5.6$ (5.0) Гц, 2H), 2.94 – 3.10 (м, 2H), 3.69 (3.70) (с, 3H), 4.67 – 4.72 (4.07 – 4.12) (м, 1H), 6.43 (6.24 – 6.29) (уш.д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.03 (6.98) (с, 1H), 7.11 – 7.23 (м, 2H), 7.35 – 7.38 (м, 1H), 7.63

(7.55) (д, $J = 7.9$ (7.8) Гц, 1H) 8.08 (7.79) (с, (д, $J = 11.7$ Гц) 1H). 8.36 (8.45) (уш.с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 29.3, 37.2, 45.6, 51.8, 111.1, 111.3, 118.7, 119.6, 122.2, 122.9, 127.5, 136.2, 160.9, 172.1. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1668, 1729, 3305, 3362. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 283.1059, найдено 283.1048. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.3^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

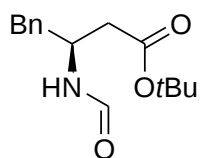
N-формилдiazокетон **2a** (0.65 г, 3 ммоль) растворяли в смеси абсолютного этанола и тетрагидрофурана (1:5, 100 мл). К раствору добавляли триэтиламин (17 ммоль, 1.3 мл) и бензоат серебра (0.16 ммоль, 36 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение нескольких часов (контроль по ТСХ). Затем раствор выпаривали и целевое соединение очищали колоночной хроматографией (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 50:1$).



(*S*)-Этил-3-формамидо-4-фенилбутаноат (**3i**), выход 93%, 0.66 г, желтое

масло; смесь двух ротомеров в соотношении ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.28 (1.26) (т, $J = 7.1$ (7.1) Гц, 3H), 2.46 – 2.63 (м, 2H), 2.83 – 3.01 (м, 2H), 4.13 – 4.25 (м, 2H), 4.53 – 4.61 (3.97 – 4.07) (м, 1H), 6.31 (6.18) (д, $J = 7.9$ Гц, (т, $J = 11.1$ Гц), 1H), 7.11 – 7.34 (м, 5H), 8.11 (7.84) (д, $J = 1.4$ Гц ($J = 11.7$ Гц), 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14.1, 36.9, 39.7 (41.9), 46.1 (50.9), 60.8 (61.0), 126.8 (127.1), 128.6 (128.8), 129.2 (129.4), 137.2, 160.5 (164.0), 171.7. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1670, 1690, 1730, 3300. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.1281, найдено 236.1279. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

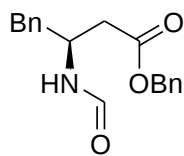
Раствор *N*-формилдiazокетона **2a** (3 ммоль, 0.65 г) в третбутаноле (20 мл) или бензиловом спирте (0.25 мл) по каплям добавляли к смеси триэтиламина (17 ммоль, 1.3 мл) и бензоата серебра (0.16 ммоль, 36 мг) в толуоле (50 мл) и третбутаноле (50 мл) или бензиловом спирте (0.25 мл). После добавления diaзокетона реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, затем полученный раствор упаривали досуха, целевое соединение очищали колоночной хроматографией (элюент - CH_2Cl_2 : метанол = 50:1 для **3j** и EtOAc/гексан для **3k**).



(*S*)-Трет-бутил-3-формамидо-4-фенилбутаноат (**3j**), выход 84%, 0.66 г,

желтое масло; смесь двух ротомеров в соотношении (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.46 (1.45) (с, 9H), 2.34 – 2.54 (м, 2H), 2.75 – 2.97 (м, 2H), 4.48 – 4.57 (3.92 – 3.98) (м, 1H), 6.43 (6.20) (д, $J = 8.11$ Гц (т, $J = 11.0$ Гц), 1H), 7.11 –

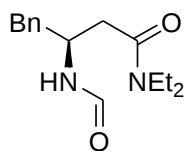
7.31 (м, 5H), 8.09 (7.80) (д, $J = 1.3$ (11.7) Гц), 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 28.0, 38.0 (40.9), 39.7 (41.9), 46.2 (51.1), 81.3 (81.6), 126.6 (127.0), 128.5 (128.7), 129.2 (129.3), 137.4 (136.7), 160.4 (163.9), 171.0 (169.9). ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1685, 1730, 3315. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264.1594, найдено 264.1593. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



(*S*)-бензил-3-формамидо-4-фенилбутаноат (**3k**), выход 41%, 0.37 г,

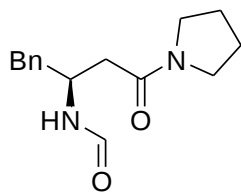
желтое масло; смесь двух ротомеров в соотношении 4:1 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.51 – 2.68 (м, 2H), 2.81 – 2.98 (м, 2H), 4.55 – 4.63 (3.97 – 4.07) (м, 1H), 5.10 – 5.19 (м, 2H), 6.38 (6.50) (д, $J = 8.6$ Гц (т, $J = 11.1$ Гц), 1H), 7.12 – 7.45 (м, 10H), 8.07 (7.81) (д, $J = 1.3$ Гц ($J = 11.6$ Гц), 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 36.9, 39.6 (41.8), 46.1 (51.0), 66.5 (66.8), 126.7 (127.0), 128.3 (128.2), 128.4 (128.5), 128.5 (128.6), 128.5 (128.7), 129.2 (129.3), 135.4 (135.2), 137.1 (136.5), 160.6 (164.2), 171.4 (170.5). ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}) 1655, 1735, 3340. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320.1257, найдено 320.1255. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.8^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

К раствору *N*-формилдиазокетона **2a** (3 ммоль, 0.65 г) в ТГФ (100 мл) добавляли соответствующий амин (2 мл) и бензоат серебра (0.16 ммоль, 36 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение нескольких часов (контроль по ТСХ). Полученный раствор упаривали досуха, целевое соединение очищали колоночной хроматографией (элюент: CH_2Cl_2 :метанол = 50:1).

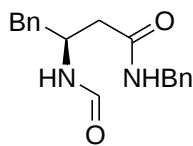


(*S*)-*N,N*-Диэтил-3-формамидо-4-фенилбутанамид (**3l**), выход 89%, 0.70 г,

желтое масло; смесь двух ротомеров в соотношении 10:1 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.99 (1.05) (т, $J = 7.2$ Гц ($J = 7.1$ Гц), 3H), 1.13 (1.25) (т, $J = 7.2$ (7.3) Гц, 3H), 2.36 – 2.52 (м, 2H), 2.84 – 3.56 (м, 6H), 4.48 – 4.57 (4.02 – 4.11) (м, 1H), 7.13 – 7.47 (м, 6H), 8.10 (7.86) (д, $J = 1.2$ Гц ($J = 11.7$ Гц), 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 13.0, 14.0, 33.7, 39.5, 40.2, 42.1, 46.7, 126.6, 128.5, 129.2, 138.3, 160.6, 170.3. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1635, 1680. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.1754, найдено 263.1750. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.3^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

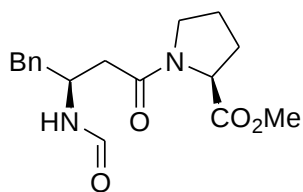


(*S*)-*N*-(4-Оксо-1-фенил-4- (пирролидин-1-ил) бутан-2-ил) формамид (**3m**), выход 96%, 0.75 г, желтое масло; смесь двух ротомеров в соотношении 17:3 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.75 – 1.87 (м, 4H), 2.28 – 2.50 (м, 2H), 2.82 – 3.44 (м, 6H), 4.44 – 4.53 (3.99 – 4.06) (м, 1H), 7.11 – 7.24 (м, 5H), 7.58 (уш.д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.04 (7.74) (с (д, $J = 12.0$ Гц), 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 24.0, 25.6 (25.7), 35.7 (38.9), 39.5 (41.5), 45.5 (45.4), 46.4 (51.4), 46.5 (53.3), 126.3 (126.5), 128.3 (128.4), 128.9 (129.1), 138.0 (137.4), 160.7 (164.3), 169.6 (168.3). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1627, 1678, 3273. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{K}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 299.1156, найдено 299.1152. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

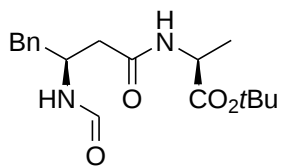


(*S*)-*N*-Бензил-3-формамидо-4-фенилбутанамид (**3n**), выход 86%, 0.76 г, белое твердое вещество, т.р. 154 – 155°C; смесь двух ротомеров в соотношении 5:1 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2.33 – 2.39 (м, 2H), 2.62 – 2.80 (м, 2H), 3.90 – 3.96 (4.25 – 4.37) (м, 3H), 7.17 – 7.32 (м, 10H), 7.54 – 7.65 (м, 1H), 7.89 (7.95) (д, $J = 1.4$ Гц ($J = 8.0$ Гц), 1H), 8.35 – 8.41 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6): δ 39.5, 40.0, 42.1, 46.7, 126.2, 126.8, 127.3, 128.2, 128.3, 129.2, 138.6, 139.5, 160.4, 169.8. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1665, 3310. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.1417, найдено 319.1418. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

К раствору соответствующего эфира гидрохлорида аминокислоты (3.75 ммоль) в абсолютном диэтиловом эфире (50 мл) прибавляли триэтиламин (34 ммоль, 2.6 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, после чего образовавшийся осадок отфильтровывали. К маточному раствору добавляли *N*-формилдiazокетон **2a** (2 ммоль, 0.43 г) и ТГФ (100 мл). Реакционную смесь охлаждали до -20°C, затем добавляли бензоат серебра (0.16 ммоль, 36 мг) в атмосфере аргона, после чего перемешивали в течение нескольких дней в атмосфере аргона при -20°C в темном месте (контроль по ТСХ). После окончания реакции раствор выпаривают, целевое соединение очищают колоночной хроматографией (элюент - CH_2Cl_2 :MeOH- = 50:1).



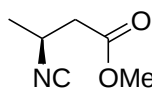
(*S*)-Метил 1-((*S*)-3-формамидо-4-фенилбутаноил) пирролидин-2-карбоксилат (**30**), выход 62%, 0.59 г, желтое масло; смесь двух ротомеров в соотношении 10:1 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.87 – 2.17 (м, 4H), 2.20 – 2.47 (м, 2H), 2.85 – 2.91 (м, 1H), 3.02 – 3.08 (м, 1H), 3.27 – 3.37 (3.56 – 3.63) (м, 2H), 3.78 (3.67) (с, 3H), 4.44 – 4.55 (3.90 – 4.03) (м, 2H), 7.14 – 7.32 (м, 6H), 8.10 (7.84) (д, $J = 1.5$ Гц ($J = 11.9$ Гц), 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 24.6, 29.2, 34.7, 39.3, 46.8, 47.1, 52.2, 58.6, 126.5, 128.5, 129.2, 138.3, 160.5, 170.4, 172.4. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1635, 1672, 1745, 3286. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{H} [\text{M}+\text{H}]^+$ 341.1472, найдено 341.1472. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



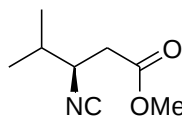
(*S*)-Трет-бутил-2-((*S*)-3-формамидо-4-фенилбутанамидо) пропаноат (**3p**), выход 59%, 0.59 г, желтое масло; смесь двух ротомеров в соотношении 4:1 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.25 (1.18) (д, $J = 7.2$ (6.9) Гц, 1H), 1.38 (1.37) (с, 9H), 2.28 – 2.42 (м, 2H), 2.66 – 2.88 (м, 2H), 3.91 – 4.47 (м, 2H), 7.08 – 7.37 (м, 7H), 7.92 (7.57) (д, $J = 1.3$ (11.7) Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.6 (17.8), 27.6, 38.3 (40.9), 39.7 (41.5), 46.8, 48.4 (51.6), 81.3 (81.4), 126.2 (126.4), 128.1 (128.2), 129.0 (129.1), 137.5 (137.1), 160.7 (164.1), 170.3 (170.0), 171.8 (171.9). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1648, 1667, 1736, 3335. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{H} [\text{M}+\text{H}]^+$ 357.1785, найдено 357.1778. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

Методика получения изонитрилов

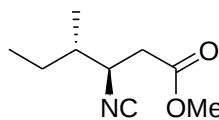
Соответствующий эфир *N*-формаминапропионовой кислоты **3a-h** (2 ммоль) и триэтиламин (11 ммоль, 0.87 мл) растворяли в абсолютном дихлорметане (50 мл), к полученному раствору при перемешивании по каплям прибавляли POCl_3 (1 ммоль, 0.25 мл) при 0°C . Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 10 минут, после чего добавляли небольшой избыток POCl_3 для полной конверсии (контроль по ТСХ). После окончания реакции смесь выливали в раствор K_2CO_3 (20 ммоль, 2.8 г) в воде и перемешивают в течение 30 мин. Органическую фазу отделяли, сушили над K_2CO_3 и выпаривали. Для очистки полученные вещества растворяли в дихлорметане и пропускали через слой силикагеля.



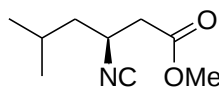
(*S*)-Метил-3-изоцианобутаноат (**4a**), выход 84%, 0.21 г, красная жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.38 – 1.41 (м, 3H), 2.51 – 2.56 (м, 1H), 2.68 – 2.74 (м, 1H), 3.69 (с, 3H), 4.04 – 4.10 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 21.2, 41.1, 46.2 (т, $J = 6.5$ Гц), 51.9, 155.8 (т, $J = 4.6$ Гц), 169.5. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1760, 2165. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}]^+$ 168.0631, найдено 168.0638. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.98^\circ$ (с 0.51, CH_2Cl_2).



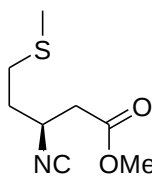
(*R*)-Метил-3-изоциано-4-метилпентаноат (**4b**), выход 96%, 0.30 г, красная жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.93 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.97 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.76 – 1.84 (м, 1H), 2.45 – 2.51 (м, 1H), 2.57 – 2.64 (м, 1H), 3.66 (с, 3H), 3.81 – 3.86 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 16.3, 19.1, 31.0, 37.6, 51.9, 56.8 (т, $J = 5.9$ Гц), 156.7 (т, $J = 4.8$ Гц), 169.9. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1765, 2165. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 178.0838, найдено 178.0844. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.0^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



(3*R*, 4*S*)-Метил-3-изоциано-4-метилгексаноат (**4c**), выход 94%, 0.27 г, желтая жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.90 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H), 0.97 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.16 – 1.26 (м, 1H), 1.44 – 1.67 (м, 2H), 2.49 – 2.66 (м, 2H), 3.70 (с, 3H), 3.89 – 3.94 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 11.0, 15.1, 24.0, 36.9, 37.8, 52.0, 56.0 (т, $J = 5.9$ Гц), 156.6 (т, $J = 5.1$ Гц), 170.1. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1745, 2160. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 192.0995, найдено 192.1001. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

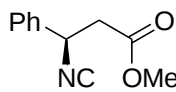


(*S*)-Метил-3-изоциано-5-метилгексаноат (**4d**), выход 94%, 0.32 г, желтая жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.93 (дд, $J = 5.7$ Гц, $J = 0.8$ Гц, 6H), 1.22 – 1.32 (м, 1H), 1.56 – 1.63 (м, 1H), 1.78 – 1.88 (м, 1H), 2.47 – 2.56 (м, 1H), 2.64 – 2.72 (м, 1H), 3.70 (с, 3H), 3.98 – 4.02 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.8, 22.8, 24.7, 40.3, 43.3, 49.4, 52.0, 156.5, 169.6. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1750, 2160. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 192.0995, найдено 192.0985. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.41^\circ$ (с 0.783, CH_2Cl_2).

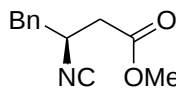


(*R*)-Метил-3-изоциано-5- (метилтио) пентаноат (**4e**), выход 82%, 0.31 г, желтоватая жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.87 – 1.91 (м, 2H), 2.09 (с, 3H), 2.56 –

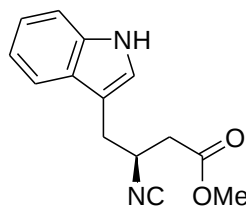
2.77 (м, 4H), 3.71 (с, 3H), 4.18 – 4.20 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 15.3, 29.8, 33.7, 39.5, 49.7 (т, $J = 6.1$ Гц), 52.1, 157.2, 169.3. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1744, 2142. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 210.0559, найдено 210.0556. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.1^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



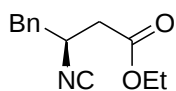
(*S*)-Метил-3-изоциано-3-фенилпропаноат (**4f**), выход 86%, 0.33 г, коричневая жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.80 – 3.03 (м, 2H), 3.70 (с, 3H), 5.15 – 5.19 (м, 1H), 7.32 – 7.41 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 43.0, 52.0, 54.5 (т, $J = 6.1$ Гц), 125.7, 128.7, 128.9, 135.8, 158.1, 169.0. ИК спектр (пленка, cm^{-1}): 1740, 2140. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 212.0682, найдено 212.0676. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.0^\circ$ (с 1.0, MeOH).



(*S*)-Метил-3-изоциано-4-фенилбутаноат (**4g**), выход 97%, 0.39 г, оранжевая жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.63 – 2.74 (м, 2H), 2.97 – 2.99 (м, 2H), 3.73 (с, 3H), 4.19 – 4.26 (м, 1H), 7.23 – 7.37 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 39.1, 40.7, 52.1, 52.2 (к, $J = 6.5$ Гц), 127.5, 128.7, 129.3, 135.2, 157.4, 169.7. ИК спектр (KBr, cm^{-1}) 1739, 2141. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.0838, найдено 226.0841. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.4^\circ$ (с 0.73, CH_2Cl_2).

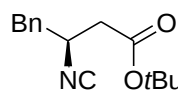


((*S*)-Метил-4-(1H-индол-3-ил)-3-изоцианобутаноат (**4h**), выход 66%, 0.32 г, желтоватая жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.69 – 2.73 (м, 2H), 3.18 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.73 (с, 3H), 4.31 – 4.35 (м, 1H), 7.14 – 7.25 (м, 3H), 7.38 – 7.40 (м, 1H), 7.59 – 7.61 (м, 1H), 8.35 (уш.с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 30.8, 39.0, 51.7 (т, $J = 5.9$ Гц), 52.0, 109.3, 111.4, 118.2, 119.7, 122.2, 123.5, 127.0, 136.0, 156.4, 170.0. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1739, 2144, 3413. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 265.0947, найдено 265.0951. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.0^\circ$ (с 0.7, CH_2Cl_2).

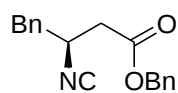


(*S*)-Этил-3-изоциано-4-фенилбутаноат (**4i**), выход 95%, 0.41 г, красная жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.29 (т, $J = 7.14$ Гц, 3H), 2.57 – 2.72 (м, 2H), 2.97 – 2.99 (м, 2H), 4.17 – 4.24 (м, 3H), 7.24 – 7.38 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14.1, 39.3, 40.8, 52.3 (т, $J = 6.1$ Гц), 61.2, 127.5, 128.7, 129.3, 135.3, 157.4, 169.2. ИК спектр (ваз.

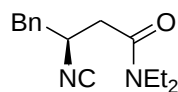
масло, cm^{-1}): 1740, 2160. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{H} [\text{M}+\text{H}]^+$ 218.1176, найдено 218.1182. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.8^\circ$ (с 0.83, CH_2Cl_2).



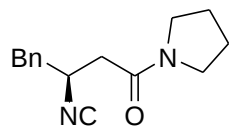
(*S*)-Трет-бутил-3-изоциано-4-фенилбутаноат (**4j**), выход 84%, 0.41 г, желтая жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.48 (с, 9H), 2.47 – 2.61 (м, 2H), 2.92 – 2.94 (м, 2H), 4.11 – 4.18 (м, 1H), 7.22 – 7.35 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 27.8, 40.2, 40.4, 52.4 (т, $J = 5.9$ Гц), 81.6, 127.2, 128.5, 129.1, 135.3, 157.0, 168.2. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1732, 2139. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 268.1308, найдено 268.1311. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



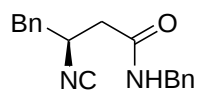
(*S*)-Бензил-3-изоциано-4-фенилбутаноат (**4k**), выход 95%, 0.53 г, желтая жидкость; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.62 – 2.79 (м, 2H), 2.96 – 2.98 (м, 2H), 4.23 – 4.26 (м, 1H), 5.19 (с, 2H), 7.22 – 7.42 (м, 10H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 39.1, 40.5, 52.1 (т, $J = 6.1$ Гц), 66.9, 127.4, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 129.3, 135.1, 157.4 (т, $J = 4.1$ Гц), 168.9. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1738, 2141. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{H} [\text{M}+\text{H}]^+$ 280.1332, найдено 280.1332. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



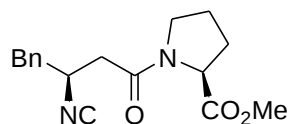
(*S*)-*N,N*-Диэтил-3-изоциано-4-фенилбутанамид (**4l**), выход 82%, 0.40 г, коричневое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.97 (td, $J = 7.1$ Гц, $J = 1.3$ Гц, 6H), 2.36 – 2.42 (м, 1H), 2.56 – 2.61 (м, 1H), 2.73 – 2.78 (м, 1H), 2.85 – 2.91 (м, 2H), 3.08 (qd, $J = 7.1$ Гц, $J = 1.8$ Гц, 2H), 3.23 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.07 – 7.18 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 12.4, 13.6, 37.1, 39.8, 40.0, 41.3, 52.3 (т, $J = 5.7$ Гц), 126.6, 127.9, 128.8, 135.4, 156.1, 166.6. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1641, 2141. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OH} [\text{M}+\text{H}]^+$ 245.1648, найдено 245.1645. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 22.8^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



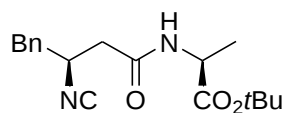
(*S*)-3-Изоциано-4-фенил-1-(пирролидин-1-ил) бутан-1-он (**4m**), выход 78%, 0.38 г, коричневое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.82 – 1.97 (м, 4H), 2.47 – 2.53 (м, 1H), 2.66 – 2.71 (м, 1H), 2.87 – 3.08 (м, 2H), 3.28 – 3.52 (м, 4H), 4.35 – 4.39 (м, 1H), 7.24 – 7.34 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 24.2, 25.9, 39.2, 40.6, 45.7, 46.5, 52.5 (т, $J = 6.3$ Гц), 127.2, 128.5, 129.3, 135.8, 156.4, 166.6. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1641, 2140. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ONa} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 265.1311, найдено 265.1312. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



(*S*)-*N*-бензил-3-изоциано-4-фенилбутанамид (**4n**), выход 100%, 0.56 г, коричневое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.39 – 2.53 (м, 2H), 2.72 – 2.93 (м, 2H), 4.19 – 4.26 (м, 1H), 4.31 – 4.40 (м, 2H), 7.09 (уш.с, 1H), 7.19 – 7.38 (м, 10H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 40.5, 41.0, 43.4, 52.9 (уш. с.), 127.2, 127.3, 127.5, 128.5, 129.3, 135.4, 137.8, 156.7 (уш. с.), 168.2. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1670, 2170, 3310. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}]^+$ 319.1422, найдено 319.1417. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -6.3^\circ$ (с 1.0, MeOH).



(*S*)-Метил 1-((*S*)-3-изоциано-4-фенилбутаноил) пирролидин-2-карбоксилат (**4o**), выход 84%, 0.50 г, желтое масло; смесь двух ротомеров в соотношении 4:1 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.94 – 2.05 (м, 2H), 2.14 – 2.18 (м, 1H), 2.53 – 2.59 (м, 1H), 2.73 – 2.88 (м, 2H), 3.02 – 3.07 (м, 2H), 3.36 – 3.60 (м, 2H), 3.70 (с, 3H), 4.27 – 4.47 (м, 2H), 7.21 – 7.32 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 24.5 (22.3), 29.0 (31.1), 38.8 (39.1), 40.3 (40.5), 45.6, 46.8 (46.4), 52.1 (52.5), 58.6 (59.1), 127.1, 128.4, 129.3, 135.7, 156.7, 170.0, 172.1. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1655, 1750, 2165. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.1366, найдено 323.1365. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -53.61^\circ$ (с 0.83, CH_2Cl_2).

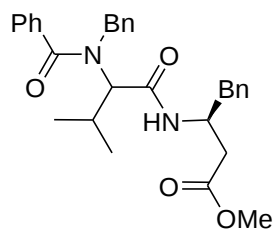


(*S*)-Трет-бутил-2-((*S*)-3-изоциано-4-фенилбутанамидо) пропаноат (**4p**), выход 75%, 0.47 г, желтое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.33 (д, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.43 (с, 9H), 2.44 – 2.59 (м, 2H), 2.84 – 2.98 (м, 2H), 4.24 – 4.46 (м, 2H), 6.76 (уш.д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.21 – 7.31 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.1, 27.6, 40.3, 40.5, 48.6, 52.4 (уш. с.), 81.8, 127.0, 128.4, 129.2, 135.4, 156.7 (уш. с.), 167.5, 171.7. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1650, 1760, 2165. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339.1679, найдено 339.1678. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -10.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

Реакция Уги с β_3 -изоцианопропионатами

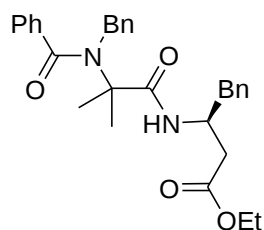
Соответствующий амин (0.5 ммоль) и альдегид либо кетон (0.5 ммоль) растворяли в сухом метаноле (2 мл), после чего добавляли изоцианид (**4a-o**) (0.5 ммоль) и кислоту (0.5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов для альдегида или

несколько дней для кетонов (контроль по ТСХ) при комнатной температуре. Растворитель упаривали, продукт очищали колоночной хроматографией (CH₂Cl₂/ метанол = 50:1).



(3S)-Метил 3-(2-(N-бензилбензамидо)-3-метилбутанамидо)-4-

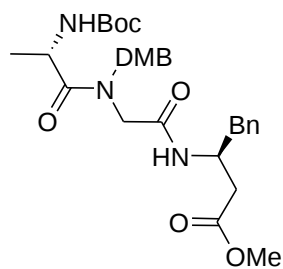
фенилбутаноат (**8a**), выход 85%, 0.21 г, желтоватое твердое вещество, T_{пл.} 92 – 94°C; смесь двух диастереомеров и нескольких ротомеров, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0.73 – 1.01 (м, 6H), 2.36 – 2.91 (м, 5H), 3.64 – 3.83 (м, 4H), 4.35 – 4.64 (м, 3H), 6.90 – 7.80 (м, 16H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 19.5 (уш. с.), 19.6, 19.7, 27.0 (уш. с.), 37.9, 38.1, 40.0 (уш. с.), 47.4, 47.7, 51.6, 53.8 (уш. с.), 69.6 (уш. с.), 126.5 (уш. с.), 126.6, 126.7, 127.5, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4 (уш. с.), 129.2 (уш. с.), 129.7, 129.8, 136.4 (уш. с.), 136.6 (уш. с.), 137.7, 137.9 (уш. с.), 170.0 (уш. с.), 171.5 (уш. с.), 173.8 (уш. с.). ИК спектр (KBr, см⁻¹): 1620, 1680, 1739, 3300, 3329. HRMS (ESI): вычислено для C₃₀H₃₄N₂O₄H [M+H]⁺ 509.2411, найдено 509.2405. [α]_D²⁰ = -9.62° (с 0.884, CH₂Cl₂).



((S)-Этил

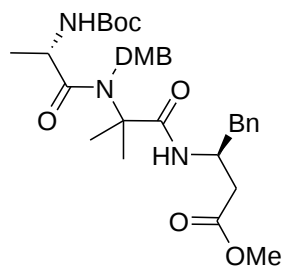
3-(2-метил-2-(N-((R)-1-

фенилэтил)бензамидо)пропанамидо)-4-фенилбутаноат (**8b**), выход 48%, 0.12 г, оранжевое масло; смесь двух ротомеров в соотношении 10:1 (сигнал минорного ротомера в скобках) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.15 (уш.с, 2H), 1.25 – 1.29 (м, 4H), 1.57 (1.52) (с, 3H), 1.79 (1.84) (д, J = 7.3 Гц, 3H), 2.46 – 2.49 (м, 1H), 2.65 – 2.68 (м, 1H), 2.80 – 2.84 (м, 1H), 2.97 – 3.00 (3.08 – 3.12) (м, 1H), 4.12 – 4.27 (м, 2H), 4.47 – 4.53 (м, 1H), 5.32 – 5.36 (м, 1H), 6.83 (уш.д, J = 9.2 Гц, 1H), 7.13 – 7.52 (м, 15H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 14.1, 19.2 (19.6), 24.2, 25.4, 36.4 (36.1), 39.4, 46.9 (47.2), 55.8 (уш. с.), 60.4 (60.3), 64.5, 125.5 (125.6), 126.2 (126.3), 126.7 (126.8), 127.2 (127.1), 128.2 (128.3), 128.4 (128.3), 128.5, 128.6 (128.7), 129.2 (129.3), 138.1, 138.2, 141.6, 172.7 (172.5), 172.9, 174.2 (174.3). ИК спектр (KBr, см⁻¹): 1635, 1680, 1722, 3427. HRMS (ESI): вычислено для C₃₁H₃₆N₂O₄K [M+K]⁺ 539.2307, найдено 539.2302. [α]_D²⁰ = +27.5° (с 1.0, CH₂Cl₂).



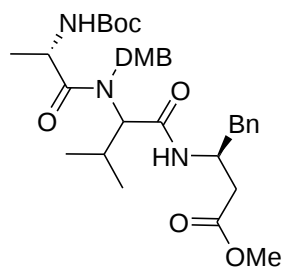
(6S,12S)-Метил 12-бензил-8-(2,4-диметоксибензил)-2,2,6-

триметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатетрадекан-14-оат (**8c**), выход 72%, 0.21 г, темное твердое вещество, $T_{пл}$ 67 – 69°C; смесь нескольких ротомеров (сигнал минорного ротомера в скобках) 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.22 – 1.46 (м, 13H), 2.40 – 2.94 (м, 4H), 3.63 – 4.48 (м, 13H), 4.66 – 5.00 (м, 1H), 5.23 – 5.28 (5.44) (м, (bd $J = 6.8$ Гц), 1H), 6.36 – 6.70 (м, 2H), 6.88 – 7.02 (м, 1H), 7.15–7.30 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 18.8 (17.1, 18.5), 28.2 (28.3), 37.0 (37.1, 37.9), 39.8 (39.9), 46.3 (44.2), 47.6 (47.0, 47.2), 49.1 (48.1), 51.6 (50.6, 51.0), 55.0 (55.1), 55.3 (55.2), 55.5, 79.5 (79.8, 80.0, 80.5), 98.6 (98.1), 103.9 (104.2), 115.4 (116.7), 126.5 (126.4), 128.4, 129.2 (129.0, 129.1, 129.2), 130.3 (130.9), 137.4 (137.7), 155.1 (155.3, 156.1), 158.6, 161.0 (160.4), 167.8 (167.4, 167.8), 171.7 (171.6), 173.8 (173.1). ИК спектр (пленка, cm^{-1}) 1660, 1736, 3319. HRMS (ESI): вычислено для $C_{30}H_{41}N_3NaO_8^+$ $[M+Na]^+$ 594.2786, найдено 594.2778. $[\alpha]_D^{20} = -20.97^\circ$ (с 0.72, CH_2Cl_2).

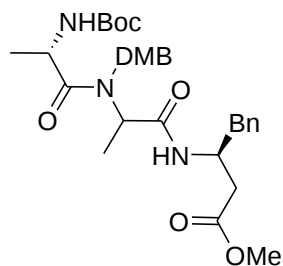


(6S,12S)-Метил 12-бензил-8-(2,4-диметоксибензил)-2,2,6,9,9-

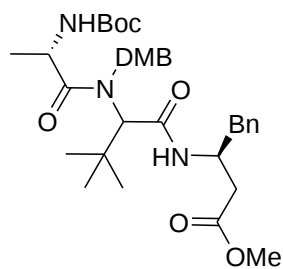
пентаметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатетрадекан-14-оат (**8d**), выход 86%, 0.26 г, желтоватое твердое вещество, $T_{пл}$ 49 – 51°C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.19 – 1.41 (м, 18H), 2.46 – 2.49 (м, 2H), 2.73 – 2.79 (м, 1H), 2.98 – 3.03 (м, 1H), 3.63 (с, 3H), 3.73 – 3.81 (м, 6H), 4.38 – 4.66 (м, 4H), 5.38 (уш.д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.36 – 6.47 (м, 3H), 7.12 – 7.36 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 19.1, 23.0, 23.8, 28.2, 36.2, 39.3, 42.6, 47.2, 47.4, 51.4, 55.1, 55.2, 62.7, 79.1, 98.4, 104.0, 118.0, 126.3, 128.3, 128.4 (уш. с.), 129.2, 140.8, 154.8, 157.3, 160.1, 172.4, 173.9, 174.0. ИК спектр (пленка, cm^{-1}) 1666, 1711, 3423. HRMS (ESI): вычислено для $C_{32}H_{45}N_3NaO_8^+$ $[M+Na]^+$ 622.3099, найдено 622.3107. $[\alpha]_D^{20} = -17.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



(6*S*,12*S*)-Метил 12-бензил-8-(2,4-диметоксибензил)-9-изопропил-2,2,6-триметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатетрадекан-14-оат (**8e**), выход 83%, 0.15 г, желтое твердое вещество, $T_{пл}$ 55 – 56°C; смесь двух диастереомеров и нескольких ротомеров 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.58 – 1.50 (м, 18H), 2.35 – 2.81 (м, 5H), 3.56 – 3.76 (м, 10H), 4.18 – 4.87 (м, 4H), 5.49 (уш.д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.22 – 6.37 (м, 2H), 6.92 – 7.36 (м, 7H). ^{13}C ЯМР (сигнал второго диастереомера и ротомеров в скобках) (100 МГц, $CDCl_3$): δ 18.5 (19.5), 19.1 (19.0, 19.0), 19.7 (19.8), 26.9 (27.1), 28.2 (28.3), 37.1 (37.6), 39.8 (40.0), 46.9, 47.2 (47.3), 51.5 (51.4), 54.9, 55.0, 55.2, 69.7 (69.6, 66.7), 79.2 (79.1), 98.4, 103.5 (103.7), 116.1 (116.4), 126.4 (126.1, 126.3), 128.3 (128.2), 129.1 (126.9), 129.2 (130.2), 137.5 (137.6), 154.8 (154.6), 158.3, 160.7, 169.9 (169.4, 167.4), 171.6 (171.4), 175.0 (174.6, 174.4). ИК спектр (пленка, cm^{-1}): 1678, 1711, 1736, 3319. HRMS (ESI): вычислено для $C_{33}H_{47}N_3NaO_8^+ [M+Na]^+$ 636.3256, найдено 636.3260. $[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



(6*S*,12*S*)-Метил 12-бензил-8-(2,4-диметоксибензил)-2,2,6,9-тетраметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатетрадекан-14-оат (**8f**), выход 56%, 0.16 г, темное масло; смесь двух диастереомеров и нескольких ротомеров 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.81 – 1.47 (м, 15H), 2.35 – 3.31 (м, 4H), 3.63 – 3.84 (м, 8H), 4.22 – 4.83 (м, 4H), 5.21 – 5.52 (м, 1H), 6.37-6.43 (м, 2H), 6.91 – 7.57 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (сигнал второго диастереомера и ротомеров в скобках) (100 МГц, $CDCl_3$): δ 13.7 (13.2), 14.0 (18.5), 28.3 (31.5), 36.8 (37.0), 39.6 (40.1), 44.9 (45.8), 46.7, 47.3, 47.6, 51.5 (51.6), 55.1 (54.5), 55.2 (55.3), 79.3 (79.6), 98.5 (98.7), 103.7 (104.1), 117.1 (116.4), 126.5 (126.2), 128.4 (128.3), 128.4 (128.9), 129.3 (129.2), 137.5 (137.7), 155.3, 157.8, 160.6 (160.8), 170.2 (170.4), 171.7 (171.8), 174.5 (173.6). ИК спектр (пленка, cm^{-1}): 1666, 1709, 1736, 3329. HRMS (ESI): вычислено для $C_{31}H_{43}N_3NaO_8^+ [M+Na]^+$ 608.2943, найдено 608.2949. $[\alpha]_D^{20} = -18.4^\circ$ (с 0.5, CH_2Cl_2).



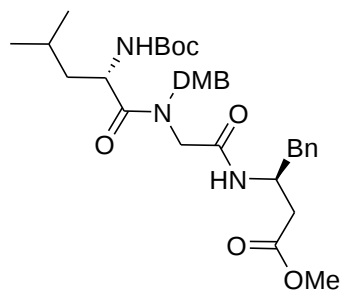
(6S,12S)-Метил

12-бензил-9-(трет-бутил)-8-(2,4-

диметоксибензил)-2,2,6-триметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатетрадекан-14-оат (**8g**), выход 87%, 0.27 г, два диастереомера в соотношении 1:1,

1^{ый} диастереомер – бледно-желтоватое твердое вещество, $T_{пл}$ 65 – 67°C; смесь нескольких ротомеров (сигнал минорного ротомера в скобках) 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.92 – 1.41 (м, 22H), 2.03 – 2.84 (м, 4H), 3.58 – 3.80 (м, 9H), 4.24 – 5.43 (м, 5H), 6.23 – 6.71 (м, 4H), 7.06 – 7.37 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 20.1, 27.4 (27.9), 28.3 (29.7), 36.7, 36.9 (уш. с.), 39.4 (39.7), 44.0 (уш. с.), 46.7, 47.6, 51.5, 55.2, 62.0, 79.1, 98.5, 103.5 (103.8), 118.4, 125.3, 126.6 (126.2), 128.4 (128.3), 129.0 (129.2), 137.6, 154.5, 157.5, 160.0, 166.6, 171.9, 176.0. ИК спектр (ATR, Diamond, cm^{-1}): 1677, 1692, 1713, 1736, 3321. HRMS (ESI): вычислено для $C_{34}H_{49}N_3NaO_8^+ [M+Na]^+$ 650.3412, найдено 650.3410. $[\alpha]_D^{20} = -21.0^\circ$ (с 0.5, CH_2Cl_2).

2^{ой} диастереомер – коричневое твердое вещество, $T_{пл}$ 72 – 74°C; смесь нескольких ротомеров (сигнал минорного ротомера в скобках) 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.93 – 1.53 (м, 22H), 2.21 – 2.88 (м, 4H), 3.59 – 3.86 (м, 9H), 4.22 – 4.88 (м, 4H), 5.35 (уш.с, 1H), 6.22 – 6.40 (м, 2H), 6.69 – 7.29 (м, 7H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 18.7 (уш. с.) (18.2), 28.1 (уш. с.) (27.4), 28.3 (28.5), 36.7 (36.4), 36.9 (37.4), 39.7 (40.1), 46.8 (уш. с.) (43.1, 45.0), 47.6 (48.2), 51.5, 51.6, 55.2 (55.1), 55.3 (55.3), 67.1, 79.3 (80.4), 98.5 (98.0), 103.8, 118.7, 126.5 (125.6, 126.4), 128.5 (128.4), 129.0 (129.1), 129.2, 137.6 (137.9), 154.9 (156.0), 157.5, 159.0, 168.7 (167.6), 171.7 (171.5), 174.6. ИК спектр (ATR, Diamond, cm^{-1}): 1676, 1711, 1736, 3318. HRMS (ESI): вычислено для $C_{34}H_{49}N_3NaO_8^+ [M+Na]^+$ 650.3412, найдено 650.3421. $[\alpha]_D^{20} = -29.0^\circ$ (с 0.5, CH_2Cl_2).

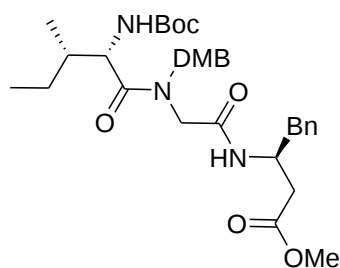


(6S,12S)-Метил

12-бензил-8-(2,4-диметоксибензил)-6-

изобутил-2,2-диметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатетрадекан-14-оат (**8h**),

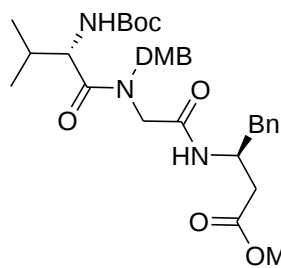
выход 46%, 0.14 г, желтое масло; смесь нескольких ротомеров (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.91 – 0.98 (м, 6H), 1.10 – 1.76 (м, 13H), 2.40 – 2.91 (м, 4H), 3.62 – 5.28 (м, 15H), 6.38 – 7.02 (м, 3H), 7.16 – 7.54 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 21.4 (21.2), 23.5 (23.4), 24.6, 28.3, 37.0, 38.0, 39.9 (40.6), 42.5, 44.1, 47.4 (47.2), 49.0 (49.9, 50.6), 51.6 (51.5), 55.1 (55.2), 55.3 (55.4), 79.4 (80.1, 80.5), 98.7 (98.2), 103.9 (104.3), 115.5 (116.8), 126.6 (126.5), 128.5 (128.4), 129.3 (129.1, 129.2), 130.5 (131.1), 137.4 (137.8), 156.7 (155.6), 158.6, 161.1 (160.5), 168.0 (167.4), 171.7 (171.6), 173.9 (173.0). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1660, 1736, 3315. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{NaO}_8^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 636.3263, найдено 636.3256. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.0^\circ$ (с 0.5, CH_2Cl_2).



(5*S*,11*S*)-Метил 11-бензил-5-((*S*)-втор-бутил)-7-(2,4-

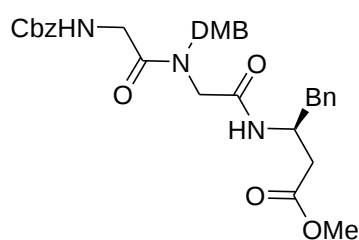
диметоксибензил)-3,6,9-триоксо-1-фенил-2-окса-4,7,10-триазатридекан-13-оат (**8i**),

выход 73%, 0.24 г, желтое твердое вещество, $T_{\text{пл}}$ 97 – 98°C; смесь двух ротомеров в соотношении 3:1 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.87 – 0.92 (м, 6H), 1.07 – 1.17 (м, 1H), 1.51 – 1.84 (м, 2H), 2.36 (2.52) (д, $J = 5.7$ Гц ($J = 5.9$ Гц), 2H), 2.73 – 2.90 (м, 2H), 3.63 – 4.08 (м, 11H), 4.24 – 4.63 (м, 3H), 4.79 – 5.14 (м, 3H), 5.60 (5.40) (уш.д, $J = 7.9$ Гц ($J = 7.5$ Гц), 1H), 6.38 – 6.42 (м, 2H), 6.63 (уш.д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.03 – 7.36 (м, 11H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 11.4 (11.2), 15.7 (15.6), 23.8 (24.2), 36.9, 37.5 (уш. с.) (38.1), 39.8 (39.9), 47.3 (44.2), 48.0, 49.3, 51.6 (50.7), 55.1 (55.2), 55.3 (55.3), 55.4 (55.7), 66.8 (67.0), 98.7 (98.3), 104.0 (104.2), 115.6 (116.6), 126.6 (126.5), 128.0 (127.9), 128.0 (128.1), 128.4, 128.5, 129.3 (129.2), 130.7 (131.8), 136.4, 137.4, 156.3 (156.8), 158.8 (158.7), 161.1, 168.0 (167.3), 171.8 (171.9), 172.9. ИК спектр (KBr, cm^{-1}) 1643, 1666, 1685, 1728, 3303. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{NaO}_8^+$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 670.3099, найдено 670.3109. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.4^\circ$ (с 0.5, CH_2Cl_2).



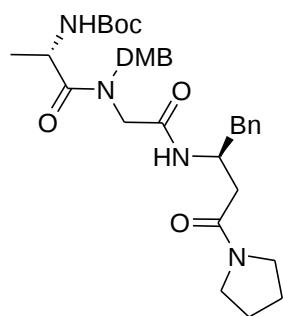
(6*S*,12*S*)-Метил 12-бензил-8-(2,4-диметоксибензил)-6-изопропил-2,2-диметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатетрадекан-14-оат (**8j**), выход 55%,

0.16 г, желтое масло; смесь двух ротомеров в соотношении 2:1 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.84 – 0.99 (м, 6H), 1.26 – 1.46 (м, 10H), 1.87 – 2.89 (м, 6H), 3.66 – 3.83 (м, 9H), 3.97 – 4.88 (м, 5H), 5.40 (5.11) (уш.д, $J = 8.8$ Гц ($J = 8.4$ Гц), 1H), 6.37 – 6.52 (м, 2H), 6.69 – 7.43 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 16.9 (17.5), 19.7 (19.5), 28.3, 31.6 (30.5), 36.8 (37.9), 39.7 (39.9), 47.1 (44.0), 47.9 (48.0), 48.8 (50.7), 51.6, 55.1 (55.2), 55.3 (55.9), 60.3, 79.2 (80.0), 98.6 (98.2), 103.9 (104.2), 115.5 (116.8), 126.6 (126.5), 128.5, 129.3 (129.2), 130.9 (131.6), 137.3, 155.7 (156.6), 158.8 (158.6), 161.1 (160.5), 168.0 (167.5), 171.7 (171.9), 173.0. ИК спектр (KBr, cm^{-1}) 1649, 1705, 1736, 3319. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{NaO}_8^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 622.3099, найдено 622.3104. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.0^\circ$ (с 0.38, CH_2Cl_2).



(S)-Метил 11-бензил-7-(2,4-диметоксибензил)-3,6,9-

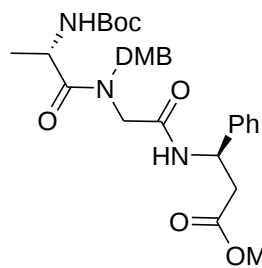
триоксо-1-фенил-2-окса-4,7,10-триазатридекан-13-оат (**8k**), выход 48%, 0.14 г, желтое твердое вещество, $T_{\text{пл}}$ 97 – 99°C; смесь двух ротомеров в соотношении 5:2 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.38 – 2.54 (м, 2H), 2.75 – 2.86 (м, 2H), 3.65 – 4.57 (м, 16H), 5.11 – 5.14 (м, 2H), 5.80 (5.72) (уш.с, 1H), 6.41 – 6.46 (м, 2H), 6.62 (уш.д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 6.93 – 7.39 (м, 11H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 37.1, 39.7, 42.5, 47.0, 47.1, 49.0, 51.6, 55.2, 55.3, 66.8, 98.7, 104.0, 114.9, 126.6, 127.9, 128.0, 128.4, 129.2, 130.4, 136.4, 137.4, 156.2, 158.5, 161.2, 167.7, 169.3, 171.9. ИК спектр (KBr, cm^{-1}) 1651, 1664, 1705, 1736, 3302. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{NaO}_8^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 614.2473, найдено 614.2470. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.69^\circ$ (с 0.542, CH_2Cl_2).



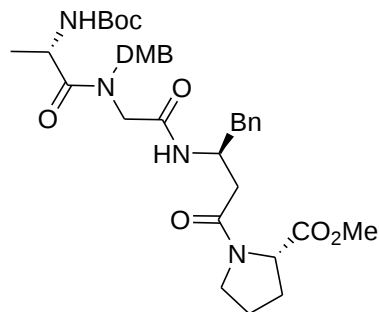
Трет-бутил ((S)-1-((2,4-диметоксибензил)(2-оксо-2-(((S)-4-оксо-1-

фенил-4-(пирролидин-1-ил)бутан-2-ил)амино)этил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**8l**), выход 43%, 0.13 г, желтое масло; смесь нескольких ротомеров (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.24 – 1.46 (м, 11H), 1.82 – 2.51 (м, 7H),

2.80 – 4.97 (м, 18H), 5.62 – 5.83 (5.33) (м (д, $J = 7.9$ Гц), 1H), 6.39 – 7.37 (м, 9H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.2, 24.3 (24.6), 25.3, 28.3 (29.2), 35.7 (уш. с.), 39.6, 45.5 (44.4), 46.5, 47.5, 47.6, 48.4, 55.1, 55.3 (55.2), 58.5 (уш. с.), 79.2 (79.6), 98.6 (98.2), 103.8 (104.2), 115.5 (115.7), 126.4, 128.4, 129.2 (129.3), 130.5 (131.1), 138.4, 155.0, 158.7 (158.6), 161.0, 167.7, 169.5, 173.7 (173.4). ИК спектр (ATR, Diamond, cm^{-1}): 1656, 1705, 1741, 3306. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 611.3440, найдено 611.3446. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.06^\circ$ (с 0.373, CH_2Cl_2).

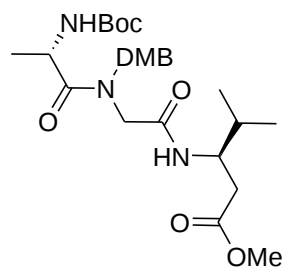


(6S,12S)-Метил 8-(2,4-диметоксибензил)-2,2,6-триметил-4,7,10-триоксо-12-фенил-3-окса-5,8,11-триазатетрадекан-14-оат (**8m**), выход 76%, 0.21 г, желтое масло; смесь нескольких ротомеров (сигнал минорных ротомеров в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.17 – 1.39 (м, 12H), 2.66 – 2.82 (м, 2H), 3.51 – 4.91 (м, 14H), 5.25 – 5.57 (м, 2H), 6.15 – 6.38 (м, 2H), 6.93 – 7.28 (м, 7H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.4 (16.9, 17.0, 18.7), 28.0 (28.1), 39.8 (39.9, 40.0, 40.1), 46.2 (44.0, 44.8, 46.1), 47.6 (46.8, 46.9, 47.7), 49.3 (48.9, 49.1, 49.8), 51.4 (49.8, 50.4, 50.6, 51.0), 54.8 – 54.9 (м), 55.0 (55.0), 55.1, 79.2 (79.1, 79.6, 79.7), 98.4 (97.9, 98.2, 98.5), 103.7 (103.7, 104.0, 104.1), 115.1 (115.3, 116.4, 116.6), 125.9 (126.1, 126.4), 127.2 (127.1), 128.3 (128.2, 128.3, 128.4), 130.1 (130.4, 130.8, 131.1), 140.3 (140.4, 141.0), 154.9 (155.0, 155.9, 156.0), 158.4 (158.2, 158.3), 160.8 (160.2, 160.4, 160.9), 167.6 (167.2, 167.2, 167.7), 170.9 (170.7, 170.8), 173.7 (173.1, 173.3, 173.9). ИК спектр (ATR, Diamond, cm^{-1}): 1660, 1707, 1738, 3310. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NaO}_8^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 580.2630, найдено 580.2632. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.77^\circ$ (с 0.855, CH_2Cl_2).



(S)-Метил 1-((6S,12S)-12-бензил-8-(2,4-диметоксибензил)-2,2,6-триметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатетрадекан-14-ойл)пирролидин-2-карбоксилат (**8n**), выход 66%, 0.22 г, желтое твердое вещество, $T_{\text{пл}}$ 72 – 74°C; смесь нескольких ротомеров (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3):

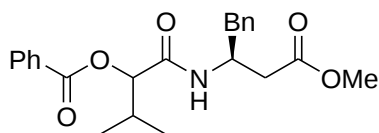
δ 1.24 – 1.47 (м, 12H), 1.89 – 2.52 (м, 6H), 2.73 – 3.01 (м, 2H), 3.22 – 4.96 (м, 18H), 5.32 – 5.63 (м, 1H), 6.38 – 6.39 and 6.94 – 7.60 (м, 9H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.3 (19.1), 24.6 (22.4), 28.3, 29.1 (31.1), 39.3 (35.1, 36.2), 46.5 (46.1, 46.4), 47.0 (47.1), 47.5, 47.8, 48.3 (48.2), 52.1 (52.4), 55.0, 55.2 (55.1), 55.3 (55.5), 58.5 (59.2), 80.2 (79.2, 79.5), 98.6 (98.2), 103.8 (104.2), 115.6 (116.8), 126.3 (126.6), 128.4 (129.0), 129.3 (129.2), 130.5 (131.0), 138.6 (уш. с.), 154.9 (155.0), 158.7 (158.6) (уш. с.), 161.0, 167.5 (167.3), 170.0, 172.4, 173.6. ИК спектр (ATR, Diamond, cm^{-1}): 1640, 1702, 1743, 3307. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_9^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 669.3495, найдено 669.3503. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56.0^\circ$ (с 0.75, CH_2Cl_2).



(6S,12R)-Метил 8-(2,4-диметоксибензил)-12-изопропил-2,2,6-триметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатетрадекан-14-оат (**8o**), выход 58%, 0.15 г, темное твердое вещество, $T_{\text{пл}}$ 68 – 70°C; смесь нескольких ротомеров (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.80 – 0.92 (м, 7H), 1.21 – 1.40 (м, 10H), 1.66 – 1.86 (м, 1H), 2.39 – 2.52 (м, 2H), 3.25 – 4.92 (м, 14H), 5.24 – 5.45 (м, 1H), 6.23 – 6.73 (м, 3H), 7.01 – 7.24 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.4 (17.3, 18.3), 19.00 (18.6) (уш. с.), 19.2 (19.1), 28.2 (28.2) (*t*Bu), 31.3 (31.2, 31.6), 36.5 (36.0, 36.3), 46.3 (уш. с.) (44.1), 47.7, 49.2 (50.0, 50.6), 51.2 (51.4), 51.6 (51.5, 51.7), 55.1 (54.8), 55.2 (55.2), 79.3 (79.8, 80.7), 98.6 (98.2), 103.9 (104.4), 115.4 (116.7), 130.4 (131.1), 155.0 (155.8), 158.6 (158.5), 161.0 (160.7, 160.4), 168.0 (167.6), 171.9 (172.2), 173.9 (173.4). ИК спектр (ATR, Diamond, cm^{-1}): 1663, 1692, 1738, 3291. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{NaO}_8^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 546.2786, найдено 546.2788. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.8^\circ$ (с 0.36, MeOH).

Реакция Пассерини с β -изоцианопропионатами

Соответствующий альдегид (0.5 ммоль) растворяли в сухом метаноле (2 мл) и добавляли изоцианид (0.5 ммоль, 4 г) и кислоту (0.5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов для альдегида или несколько дней для кетонов (контроль по ТСХ) при комнатной температуре. Растворитель упаривали, продукт очищали колоночной хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{метанол} = 50:1$).



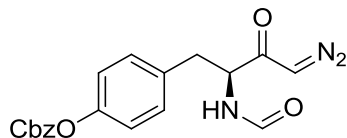
1-(((S)-4-Метокси-4-оксо-1-фенилбутан-2-ил)амино)-3-

метил-1-оксобутан-2-ил бензоат (**9a**), выход 88%, 0.17 г, желтоватое твердое вещество, $T_{пл}$ 81 – 83°C; смесь двух диастереомеров в соотношении 1:1 (сигнал второго диастереомера в скобках) 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.90 – 0.99 (м, 6H), 2.32 – 2.56 (м, 3H), 2.75 – 2.96 (м, 2H), 3.51 (3.63) (с, 3H), 4.47 – 4.55 (м, 1H), 5.24 – 5.26 (м, 1H), 6.66 (6.82) (уш.д, $J = 8.7$ (8.9) Гц, 1H), 7.02 – 7.34 (м, 5H), 7.46 – 7.64 (м, 3H), 8.05 – 8.09 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 16.7 (16.8), 18.8, 30.6 (30.7), 36.6 (37.0), 39.6 (39.7), 46.8, 51.5 (51.6), 78.3 (78.4), 126.6 (126.7), 128.4 (128.5), 128.5 (128.6), 129.2, 129.3, 129.6 (129.7), 133.4 (133.5), 137.2 (136.8), 165.1 (165.2), 168.6, 171.8 (171.9). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1655, 1730, 3298. HRMS (ESI): вычислено для $C_{23}H_{27}NO_5H$ $[M+H]^+$ 420.1781, найдено 420.1775. $[\alpha]_D^{20} = -11.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

4.2. Синтез пептидных частей жаспамида и хондрамида

Методика получения диазокетонов

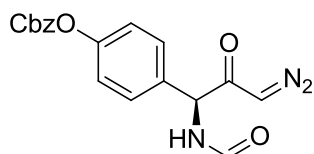
К раствору соответствующей N-формил аминокислоты (2 ммоль) в смеси ТГФ и диоксана (4:1, 150 мл) при -20°C последовательно добавляли бензилхлорформиат (2.2 экв., 4.4 ммоль, 0.63 мл) и триэтиламин (2.2 экв., 4.4 ммоль, 0.62 мл). Полученный раствор перемешивали при этой температуре 1-2 ч (контроль по ТСХ). Затем к реакционной смеси добавляли раствор диазометана в диэтиловом эфире (100 мл, полученный из 0.98 г (9 ммоль, 4.5 экв.) N-нитрозо-N-метилмочевины). Раствор перемешивали в течение 8-9 часов (контроль по ТСХ) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровывали, маточный раствор упаривали досуха (холодная водяная баня) с получением желаемого диазокетона. Последующую очистку проводили при помощи колоночной хроматографией (CH_2Cl_2 /метанол = 50:1).



(S)-Бензил (4-(4-диазо-2-формамидо-3-оксобутил)фенил)

карбонат (**11a**), выход 85%, 623 мг, желтое масло; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3.07 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H), 4.77 – 4.82 (м, 1H), 5.20 (с, 1H), 5.27 (с, 2H), 6.35 (уш.с, 1H), 7.12 – 7.22 (м, 4H), 7.37 – 7.45 (м, 5H), 8.15 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 37.5, 55.3 (д, $J = 30.6$ Гц), 65.3, 70.4, 121.3, 126.9, 127.6, 128.5, 128.7, 128.8, 130.4, 150.2, 153.6, 160.6, 191.4. ИК

спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1640, 1670, 1760, 2160, 2950, 3340. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ $[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$ 340.1179, найдено 340.1184. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+19.0^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

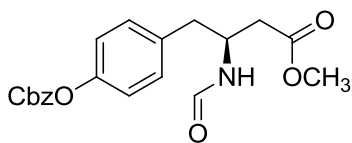


((S)-Бензил 4-(3-диазо-1-формамидо-2-оксопропил)фенил)

карбонат (**11b**), выход 70%, 494 мг, желтоватое твердое вещество, $T_{\text{пл}}$ 121 – 123°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.25 (с, 1H), 5.27 (с, 2H), 5.52 – 5.53 (м, 1H), 7.10 (д, $J = 6.3$ Гц, 1H), 7.18 – 7.45 (м, 9H), 8.21 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 55.4, 58.2, 70.5, 121.8, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 134.5, 151.2, 153.3, 160.3, 189.4. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1620, 1675, 1760, 2150, 2940, 3330. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_5$ $[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$ 326.1023, найдено 326.1027. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+217.2^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

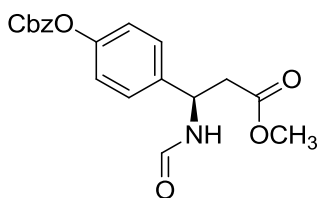
Методики получения метил *N*-формил β_3 -изоцианопропионатов

К раствору *N*-формилдiazокетон **11a-b** (1 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляли бензоат серебра (0.1 ммоль, 22 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение нескольких часов (контроль по ТСХ). Затем растворитель упаривали, а полученное соединение очищали колоночной хроматографией (элюент: CH_2Cl_2 /метанол).



(S)-Метил 4-(4-(((бензилокси)карбонил)окси)фенил)-3-

формамидобутаноат (12a), выход 92%, 341 мг, бесцветное масло, смесь двух ротомеров в соотношении 10:1 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.50 – 2.56 (м, 2H), 2.86 – 2.99 (м, 2H), 3.70 (с, 3H), 4.51 – 4.57 (м, 1H), 5.27 (с, 2H), 6.42 (уш.д, $J = 8.41$ Гц, 1H), 7.11 – 7.19 (м, 4H), 7.39 – 7.46 (м, 5H), 8.08 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 36.6, 38.9, 46.1, 51.8, 70.4, 121.2 (121.4), 128.5, 128.7, 128.8, 130.2 (130.4), 135.1 (134.7), 149.9, 153.6, 160.7, 171.9. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1675, 1734, 1751, 2935, 3335. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.1442, найдено 372.1442. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+7.0^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

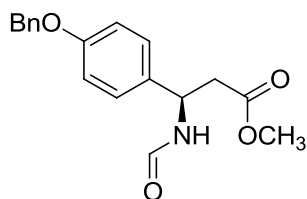


(R)-Метил 3-(4-(4-(((бензилокси)карбонил)окси)фенил)-3-

формамидопропаноат (12b), выход 85%, 303 мг, бесцветное масло, смесь двух ротомеров в соотношении 4:1 (сигнал минорного ротомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ

2.75 – 2.90 (м, 2H), 3.58 (3.62) (с, 3H), 5.23 (с, 2H), 5.45 – 5.48 (м, 1H), 7.09 – 7.42 (м + уш. с., 10H), 8.03 (8.10) (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 39.5, (40.9), 47.6, 51.7, (51.8), (52.1), 70.2, (70.3), 121.1, (121.3), (121.9), (127.1), 127.4, 128.3, (128.4), (128.4), 128.5, 128.6, (129.1), 134.4, 137.9, (138.0), 150.2, (150.4), 153.3 (153.3), 160.5, (164.4), (170.4), 170.9. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1638, 1735, 1754, 3219. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358.1285, найдено 358.1287. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.8^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

К раствору *N*-формилдiazокетона **11b** (3 ммоль, 1.1 г) в метаноле (100 мл) добавляют бензоат серебра (0.10 ммоль, 68 мг) и триэтиламин (4.5 экв., 13.5 ммоль, 1.9 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение нескольких часов (контроль по ТСХ). Полученный раствор пропускали через целит, промывали метанолом и упаривали досуха. Остаток растворяли в ДМФА (25 мл) и добавляли бензилбромид (1.5 экв., 4.5 ммоль, 0.54 мл) и большой избыток карбоната калия (5 экв., 15 ммоль, 2 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов (контроль по ТСХ). Затем реакционную смесь фильтровали, разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл), растворитель упаривали, а целевое соединение очищали колоночной хроматографией (CH_2Cl_2 /метанол).



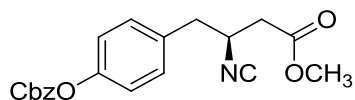
((R)-Метил 3-(4-(бензилокси)фенил)-3-

формамидопропаноат (12c), выход 76%, 714 мг, бесцветное масло; смесь двух ротомеров в соотношении 6:1 (сигнал минорного ротомера в скобках). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.78 – 2.95 (м, 2H), 3.62 (3.66) (с, 3H), 5.03 (5.05) (с, 2H), 5.43 – 5.48 (5.59 – 5.60) (м 1H), 6.92 – 6.97 (м, 3H), 7.17 – 7.43. (м, 7H), 8.14 (8.16) (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 39.7, (41.3), 47.7, 51.7, (52.3), (54.4), 69.8, 114.9, (115.1), (127.2), 127.3, 127.4, 127.9, (127.9), 128.4, 132.3, 136.7, 158.1, (158.3), 160.4 (164.3), 170.7 (171.3). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1664, 1731, 2988, 3280. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.1387, найдено 314.1391. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.2^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

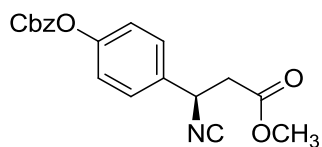
Методики получения изонитрилов

К раствору соответствующего эфира *N*-формиламинокислоты **12a-b** (2 ммоль) и триэтиламина (7.5 экв., 15 ммоль, 2.1 мл) в абсолютном дихлорметане (50 мл) по каплям при перемешивании прибавляли POCl_3 (1.1 экв. 2.2 ммоль, 0.21 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали еще в течение одного часа, после чего добавляли небольшое

количество POCl_3 для полной конверсии (контроль по ТСХ). После окончания реакции смесь пропускали через слой силикагеля, в результате чего получали целевые изоцианиды.

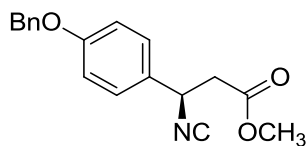


(S)-Метил 4-(4-(((бензилокси)карбонил)окси)фенил)-3-изоцианобутаноат (**13a**), выход 93%, 657 мг, коричневое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.56 – 2.71 (м, 2H), 2.92 – 2.94 (м, 2H), 3.71 (с, 3H), 4.16 – 4.19 (м, 1H), 5.27 (с, 2H), 7.15 – 7.26 (м, 4H), 7.38 – 7.46 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 38.6, 39.6, 51.9, 70.0, 121.0, 128.2, 128.4, 128.5, 130.2, 132.9, 134.4, 150.2, 153.2, 158.4, 169.3. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1740, 1765, 2165, 2970. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 376.1155, найдено 376.1157. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.5^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



(R)-Метил 3-(4-(((бензилокси)карбонил)окси)фенил)-3-изоцианопропаноат (**13b**), выход 87%, 590 мг, желтоватое твердое вещество $T_{\text{пл}}$ 67 – 69°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.80 – 2.85 (м, 1H), 2.99 – 3.05 (м, 1H), 3.74 (с, 3H), 5.18 – 5.22 (м, 1H), 5.29 (с, 2H), 7.23 – 7.25 (м, 2H), 7.38 – 7.47 (м, 7H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 43.0, 52.2, 53.9, 70.4, 121.6, 127.2, 128.5, 128.6, 128.7, 133.6, 134.4, 151.2, 153.2, 158.6, 169.0. ИК спектр (ваз. масло, cm^{-1}): 1736, 1751, 2152, 2952. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 362.0999, найдено 362.1002. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.2^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

К раствору эфира *N*-формиламинокислоты **12c** (2 ммоль, 630 мг) и триэтиламин (2,5 экв., 5 ммоль, 0,7 мл) в абсолютном дихлорметане (50 мл) по каплям при перемешивании прибавляли POCl_3 (1.1 экв. 2.2 ммоль, 0.21 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали еще в течение одного часа, после чего добавляли небольшое количество POCl_3 для полной конверсии (контроль по ТСХ). Полученную смесь выливали в раствор K_2CO_3 (10 экв., 2.8 г) в воде и перемешивали в течение 30 мин. Органическую фазу отделяли, сушили над K_2CO_3 , упаривали, остаток растворяли в дихлорметане и пропускали через силикагель. В результате чего получали целевые изоцианиды.

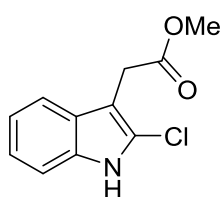


(R)-Метил 3-(4-(бензилокси)фенил)-3-изоцианопропаноат (**13c**), выход 88%, 519 мг, желтоватое твердое вещество $T_{\text{пл}}$ 79 – 81°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.79 – 2.84 (м, 1H), 2.99 – 3.06 (м, 1H), 3.74 (с, 3H), 5.08 (с, 2H), 5.13 – 5.15 (м,

1H), 6.99 – 7.01 (м, 2H), 7.29 – 7.45 (м, 7H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 43.3, 52.2, 54.2, 70.1, 115.3, 127.3, 127.4, 128.1, 128.3, 128.6, 136.5, 144.2, 159.1, 169.3. ИК спектр (KBr, см⁻¹): 1734, 2140, 2962. HRMS (ESI): вычислено для C₁₈H₁₇NO₅Na [M+H]⁺ 318.1101, найдено 318.1102. [α]_D²⁰ = +16.0° (с 1.0, CH₂Cl₂).

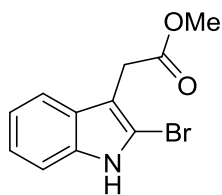
Методики получения индол-3-илацетатов

К раствору индол-3-илацетата **14a** (2 ммоль, 378 мг) в CCl₄ (10 мл) добавляли свежеперекристаллизованный NBS (1.5 экв., 3 ммоль, 533 мг) или NCS (1.5 экв., 3 ммоль, 400 мг для NCS). Раствор перемешивали в течение одного дня (контроль по ТСХ) при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель упаривали, продукт очищали колоночной хроматографией (CH₂Cl₂/гексан = 3/1).



Метил 2-(2-хлор-1H-индол-3-ил)ацетат (**14b**), выход 85%, 379 мг.

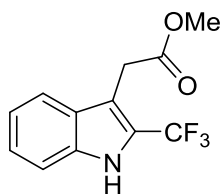
Спектры соответствуют литературным данным.



Метил 2-(2-бром-1H-индол-3-ил)ацетат (**14c**), выход 88%, 470 мг.

Спектры соответствуют литературным данным.

К раствору метилиндол-3-илацетата **14a** (2 ммоль, 378 мг) в метаноле (10 мл) добавляли реагент Тони (1.2 экв., 2.4 ммоль, 758 мг) и ацетат меди (II) (0.15 экв., 0.3 ммоль, 54 мг). Полученную смесь перемешивали в течение одного дня (контроль по ТСХ). После завершения реакции растворитель упаривали, продукт очищали колоночной хроматографией (CH₂Cl₂/гексан = 3/1).

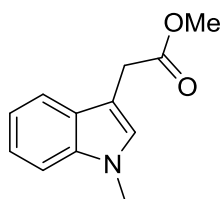


Метил 2-(2-(трифторметил)-1H-индол-3-ил)ацетат (**14d**), выход 60%, 308 мг. Спектры соответствуют литературным данным.

Методики получения N-защищенных индол-3-илацетатов

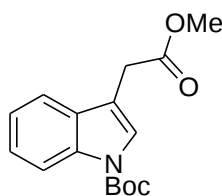
К раствору индол-3-илацетата **14a** (2 ммоль, 378 мг) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрид натрия (1 экв., 2 ммоль, 48 мг) и метилиодид (1 экв., 2 ммоль, 0.12 мг). Полученный раствор перемешивали в течение одного дня (контроль по ТСХ). После

завершения реакции растворитель удаляли упаривали, продукт очищали колоночной хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан} = 3/1$).

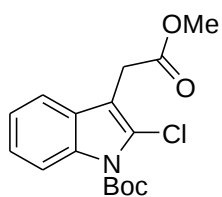


Метил 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)ацетат (16e), выход 50 %, 203 мг. Спектры соответствуют литературным данным.

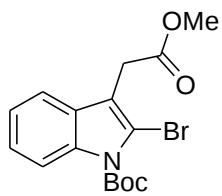
К раствору соответствующих индол-3-илацетатов **14a-d** (2 ммоль) в ТГФ (10 мл) последовательно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1 экв., 2 ммоль, 436 мг) и DMAP (1 экв., 2 ммоль, 244 мг). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение одного дня (контроль по ТСХ). После завершения реакции растворитель упаривали, продукт очищали колоночной хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан}$).



трет-Бутил 3-((метоксикарбонил)метил)-1H-индол-1-карбоксилат (16a), выход 97 %, 560 мг. Спектры соответствуют литературным данным.

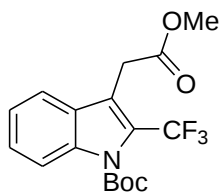


трет-Бутил 3-((метоксикарбонил)метил)-2-хлор-1H-индол-1-карбоксилат (16b), выход 96%, 620 мг, желтоватое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.70 (с, 9H), 3.71 (с, 3H), 3.77 (с, 2H), 7.24 – 7.34 (м, 2H), 7.45 – 7.47 (м, 1H), 8.09 – 8.11 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 28.1, 29.9, 52.2, 84.9, 112.4, 115.2, 118.1, 123.1, 123.6, 124.6, 127.7, 135.1, 148.8, 170.5. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1635, 1734, 2979. Эл. анализ: вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$ С 59.35; Н 5.60; N 4.33 найдено С 59.27; Н 5.61; N 4.19



трет-Бутил 3-((метоксикарбонил)метил)-2-бром-1H-индол-1-карбоксилат (16c), выход 94%, 690 мг, желтоватое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.71 (с, 9H), 3.71 (с, 3H), 3.79 (с, 2H), 7.23 – 7.37 (м, 2H), 7.47 – 7.49 (м, 1H), 8.09 – 8.11 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 28.2, 31.4, 52.2, 85.1, 110.9, 115.4, 116.2, 118.2, 123.1,

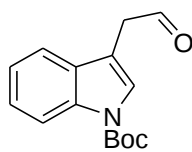
124.6, 128.4, 136.4, 149.0, 170.5. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1644, 1733, 2981. Эл. анализ: вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$ C 52.19; H 4.93; N 3.80 найдено C 51.94; H 5.08; N 3.74.



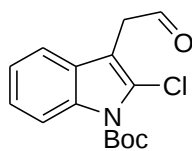
трет-Бутил 3-((метоксикарбонил)метил)-2-(трифторметил)-1H-индол-1-карбоксилат (16d), выход 98%, 700 мг, желтоватое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.67 (с, 9H), 3.71 (с, 3H), 3.95 (с, 2H), 7.28 – 7.32 (м, 1H), 7.43 – 7.47 (м, 1H), 7.56 – 7.58 (м, 1H), 8.21 – 8.23 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 27.6, 30.0, 52.1, 85.4, 115.5, 118.9 (д, $J = 2.67$ Гц), 119.5, 121.4 (к, $J = 268.3$ Гц), 123.3, 127.3, 127.5, 136.6, 148.6, 170.2. ^{19}F ЯМР (376.5 МГц, CDCl_3): δ -54.67 (CF_3). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1663, 1745, 2985. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 258.0736, найдено 258.0742.

Методики получения индол-3-ацетальдегидов

Раствор соответствующего индол-3-илацетата **16a-e** (1 ммоль) в сухом толуоле (100 мл) охлаждали до -78°C , после чего в атмосфере аргона прибавляли 20% -ный раствор DIBAL-H в гексане (1.5 экв., 1.6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при -78°C , остатки непрореагировавшего DIBAL-H нейтрализовали путем добавления по каплям 50 мл смеси метанола и воды (4:1). Полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 15 минут, после чего органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали, целевое соединение очищали колоночной хроматографией (CH_2Cl_2 /гексан).

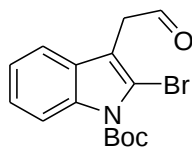


трет-Бутил 3-(формилметил)-1H-индол-1-карбоксилат (17a), выход 97%, 251 мг, желтоватое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.67 (с, 9H), 3.75 (д, $J = 1.58$ Гц, 2H), 7.23 – 7.27 (м, 1H), 7.32 – 7.36 (м, 1H), 7.44 – 7.46 (м, 1H), 7.57 (с, 1H), 8.14 – 8.16 (м, 1H), 9.77 (т, $J = 2.11$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 28.2, 40.0, 83.9, 115.4, 118.7, 122.8, 124.7, 124.8, 127.1, 128.3, 132.4, 149.5, 198.5. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1655, 1722, 2977. Эл. анализ: вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ C 69.48; H 6.61; N 5.40 найдено C 69.26; H 6.77; N 5.31.



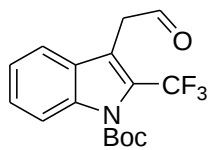
Трет-Бутил 2-хлор-3-(формилметил)-1H-индол-1-карбоксилат

(17b), выход 92%, 270 мг, желтоватое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.71 (с, 9H), 3.76 (д, $J = 1.9$ Гц, 2H), 7.22 – 7.31 (м, 1H), 7.33 – 7.36 (м, 2H), 8.11 – 8.14 (м, 1H), 9.69 (т, $J = 1.9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 27.9, 38.9, 84.9, 110.4, 115.2, 117.7, 123.1, 123.7, 124.7, 127.5, 135.1, 145.5, 197.1. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1675, 1738, 2980. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClNO}$ $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 194.0367, найдено 194.0364.



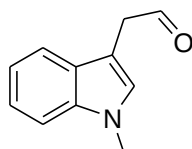
Трет-бутил 2-бром-3-(формилметил)-1H-индол-1-карбоксилат (17c),

выход 89%, 300 мг, желтоватое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.71 (с, 9H), 3.80 (д, $J = 2.1$ Гц, 2H), 7.24 – 7.28 (м, 1H), 7.32 – 7.38 (м, 2H), 8.10 – 8.12 (м, 1H), 9.71 (т, $J = 2.1$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 28.1, 39.2, 85.2, 108.8, 115.4, 117.8, 123.3, 124.0, 124.9, 127.8, 135.3, 148.8, 197.5. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1652, 1735, 2979. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrNO}$ $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 237.9862, найдено 237.9854.



Трет-бутил 2-(трифторметил)-3-(формилметил)-1H-индол-1-

карбоксилат (17d), выход 92%, 301 мг, белое твердое вещество $T_{\text{пл}}$ 72 – 74°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.69 (с, 9H), 4.00 – 4.01 (м, 2H), 7.31 – 7.34 (м, 1H), 7.47 – 7.54 (м, 2H), 8.23 – 8.26 (м, 1H), 9.75 (уш.с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 27.7, 39.6 (д, $J = 2.05$ Гц), 85.7, 115.7, 117.1 (д, $J = 2.2$ Гц), 119.5, 121.4 (д, $J = 268.1$ Гц), 123.5, 127.5, 127.6, 136.8, 148.5, 196.7. ^{19}F ЯМР (376.5 МГц, CDCl_3): δ -54.20 (CF_3). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1644, 1736, 2888. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.1155, найдено 328.1155.



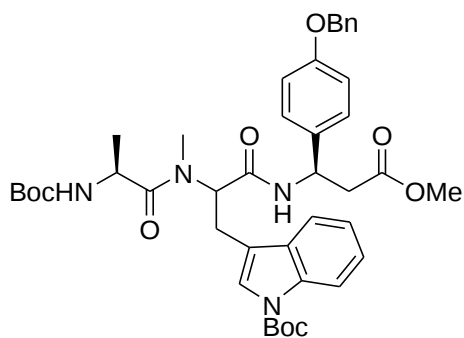
2-(1-Метил-1H-индол-3-ил)ацетальдегид (17e), выход 71%, 121 мг,

коричневое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.80 (с, 3H), 3.81 – 3.82 (м, 2H), 7.03 (с, 1H), 7.16 – 7.20 (м, 1H), 7.28 – 7.36 (м, 2H), 7.56 – 7.58 (м, 1H), 9.77 (т, $J = 2.5$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 32.7, 40.2, 104.2, 109.4, 118.5, 119.4, 122.0, 127.8, 128.0, 137.0,

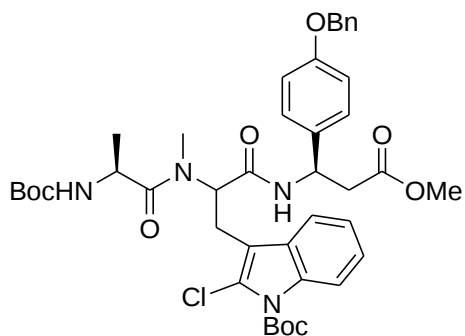
199.4. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1731, 2967, HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 174.0913, найдено 174.0912.

Методика получения пептидных частей жаспамидов и ходраамидов

К раствору свежеприготовленного альдегида (0.2 ммоль) в MeOH (5 мл). добавляли 3М раствор метиламина в метаноле (1.05 экв., 0.21 ммоль, 70 мкл), N-Вос-аланин (1.05 экв., 0.21 ммоль, 40 мг) и изоцианид 4с (1.0 экв., 0.2 ммоль, 59 мг), после чего раствор выдерживали в течение одного дня (контроль по ТСХ) при комнатной температуре. По окончании реакции смесь упаривали, продукт очищали колоночной хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{метанол}$).



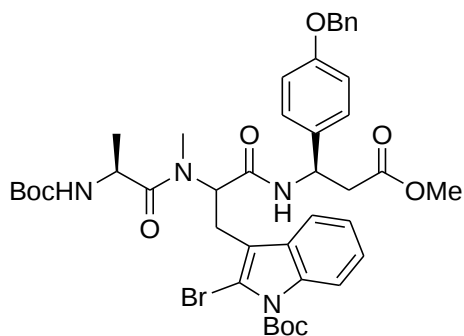
трет-Бутил 3-(3-(((R)-1-(4-(бензилокси)фенил)-3-метокси-3-оксопропил)амино)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-N-метилпропанамидо)-3-оксопропил)-1H-индол-1-карбоксилат (18a), выход 50%, 76 мг, коричневое масло; смесь двух диастереомеров и нескольких ротомеров (сигнал второго диастереомера и ротомеров в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.26 – 1.17 (м, 3H), 1.37 – 1.47 (м, 9H), 1.64 – 1.77 (м, 9H), 2.67 – 3.13 (м, 6H), 3.37 – 3.66 (м, 4H), 4.08 – 4.55 (м, 1H), 4.88 – 5.48 (м, 4H), 6.87 – 7.60 (м, 15H), 8.09 – 8.44 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 16.4 (18.5), 23.3, 28.1 (28.2), 28.2 (28.3), 31 (28.8), 40.7 (39.9), 45.0 (46.7), 50.0 (49.1), 51.7, 60.0, 69.9, 80.5, 83.3, 114.9 (114.9), 115.2 (115.1), 115.5 (115.8), 118.2 (117.9), 118.8 (119.8), 122.9 (122.6), 123.7, 124.5 (124.7), 127.4 (127.3), 127.5 (127.6), 127.9 (128.0), 128.5, 129.9, 133.9 (132.9), 136.8 (136.9), 148.7 (149.4), 156.2, 158.1 (158.1), 168.2 (168.4), 171.1 (170.9), 174.0 (173.8). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1660, 1680, 1731, 2978, 2933, 3311, 3324. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 757.3807, найдено 757.3812.



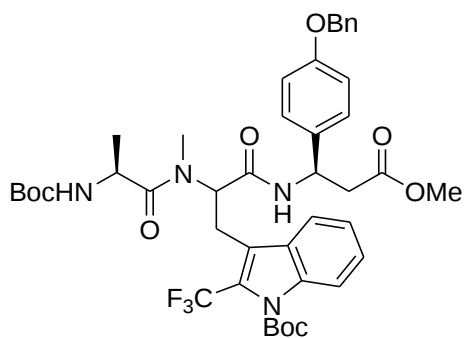
трет-Бутил 3-(3-(((R)-1-(4-(бензилокси)фенил)-3-метокси-3-оксопропил)амино)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-N-метилпропанамидо)-3-оксопропил)-2-хлор-1H-индол-1-карбоксилат (18b), выход 81%, 128 мг, два диастереомера в соотношении 1:1;

1^{ый} диастереомер – желтоватое масло, смесь нескольких ротомеров (сигнал минорных ротомеров в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.32 (1.12) (д, $J = 6.7$ (6.7) Гц, 3H), 1.39 (1.35, 1.36, 1.42) (с (с, с, d, $J = 2.5$ Гц), 9H), 1.67 (1.69) (с, 9H), 2.69 – 3.31 (м, 6H), 3.65 (3.50, 3.59) (с, 3H), 4.07 – 4.14 (4.28 – 4.34, 4.47 – 4.51) (м, 1H), 4.87 – 5.67 (м, 5H), 6.86 – 7.60 (м, 14H), 8.07 (8.41) (д, $J = 7.5$ (8.1) Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 16.6 (18.3), 23.1, 28.1, 28.3 (28.3), 29.3, 40.7, 44.7, 50.0, 51.7 (51.7), 59.1, 69.9, 80.5, 85.1, 110.0, 114.9 (115.1), 115.4, 117.7, 123.5 (123.3), 124.9 (124.5), 127.3, 127.5 (127.4), 127.6, 127.7, 127.9, 128.5, 133.8, 135.2, 136.9 (136.8), 148.7, 158.1, 158.1 (158.1), 168.1 (168.4), 170.8, 173.9. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1637, 1676, 1735, 2933, 2978, 3301, 3320. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{ClN}_4\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 791.3423, найдено 791.3429. $[\alpha]_D^{20} = -33.6^\circ$ (с 0.83, CH_2Cl_2).

2^{ой} диастереомер – желтоватое масло, смесь нескольких ротомеров (сигнал минорных ротомеров в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.82 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H), 1.36 (1.39, 1.41, 1.42) (с (с, с, с), 9H), 1.67 (1.69, 1.71) (с (с, с), 9H), 2.69 – 3.43 (м, 7H), 3.64 (3.60, 3.65, 3.66) (с (с, с, с), 3H), 4.29 – 4.35 (4.11 – 4.16) (м, 1H), 5.01 – 5.04 (м, 3H), 5.38 – 5.68 (м, 2H), 6.89 – 6.94 (м, 3H), 7.18 – 7.50 (м, 10H), 8.02 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 16.6, 22.4, 28.1, 28.3, 31.5, 40.4, 46.4, 49.6, 51.8, 55.7m 70.0, 79.8, 84.8, 109.6, 115.0, 115.0, 118.3, 122.7, 123.0, 124.5, 127.4, 127.6, 127.8, 128.0, 128.6, 133.0, 135.2, 136.9, 148.9, 155.7, 158.2, 168.8, 171.1, 174.2. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1637, 1676, 1735, 2933, 2978, 3301, 3320. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{ClN}_4\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 791.3423, найдено 791.3429. $[\alpha]_D^{20} = -2.2^\circ$ (с 0.18, CH_2Cl_2).



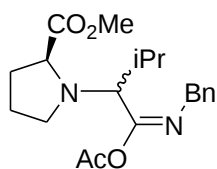
трет-Бутил 3-(3-(((R)-1-(4-(бензилокси)фенил)-3-метокси-3-оксопропил)амино)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-N-метилпропанамидо)-3-оксопропил)-2-бром-1H-индол-1-карбоксилат (18c), выход 64%, 107 мг, коричневое масло; смесь двух диастереомеров и нескольких ротомеров (сигнал второго диастереомера и ротомеров в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.31 – 1.29 (м, 3H), 1.38 – 1.74 (м, 18H), 2.55 – 4.35 (м, 11H), 4.94 – 5.65 (м, 4H), 6.88 – 7.50 (м, 14H), 8.01 – 8.42 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 16.5, 24.3 (23.7), 28.1 (28.2), 31.9 (29.8), 40.4 (40.7), 46.4 (44.7), 49.6 (49.9), 51.7, 59.1, 55.9, 69.9, 80.5 (79.7), 85.3 (84.9), 110.4, 114.9 (114.9), 115.1 (115.5), 118.3 (117.7), 118.5 (119.0), 122.8 (123.0), 123.4, 124.5 (124.8), 127.4 (127.5), 127.5 (127.6), 127.9, 128.5, 133.0 (133.7), 136.4 (136.4), 136.9, 148.9 (148.8), 155.6 (156.1), 158.1 (158.1), 168.8 (168.1), 171.1, 174.2 (174.0). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1654, 1682, 1716, 1733, 2933, 2978, 3301, 3307. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{BrN}_4\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 835.2918, найдено 835.2924.



трет-Бутил 3-(3-(((R)-1-(4-(бензилокси)фенил)-3-метокси-3-оксопропил)амино)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-N-метилпропанамидо)-3-оксопропил)-2-(трифторметил)-1H-индол-1-карбоксилат (18d), выход 66%, 109 мг, желтое масло; смесь двух диастереомеров и нескольких ротомеров (сигнал второго диастереомера и ротомеров в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.30 – 1.12 (м, 3H), 1.26 – 1.42 (м, 9H), 1.60 – 1.67 (м, 9H), 2.67 – 3.02 (м, 5H), 3.31 – 3.76 (м, 5H), 3.99 – 4.50 (м, 1H), 4.84 – 5.55 (м, 5H), 6.87 – 7.77 (м, 13H), 8.12 – 8.39 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 16.4 (18.2), 22.5 (23.4), 27.7 (27.7), 28.2, 31.5 (29.5), 40.8 (40.4), 46.3 (44.6), 50.0 (49.7), 51.7 (51.7), 57.6 (61.0), 70.0, 79.8 (80.6), 85.7 (85.2), 111.1, 114.9 (114.9),

115.4 (115.6), 119.3 (к, $J_{CF} = 256.2$ Гц), 120.2 (119.6), 123.3 (123.4), 123.9, 127.3 (127.3), 127.4, 127.5 (127.5), 127.6, 127.8 (127.7), 127.9, 128.6, 133.1 (133.7), 136.7 (136.9), 148.7, 156.1 (155.7), 158.1 (158.1), 168.4 (167.8), 171.1 (170.8), 174.3 (173.9). ^{19}F ЯМР (376.5 МГц, CDCl_3): δ -54.0 (-54.3, -54.4) (CF_3). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1655, 1668, 1716, 1740, 2931, 2979, 3307, 3317. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 825.3681, найдено 825.3786.

4.3. Реакция азидо-Уги со вторичными аминами

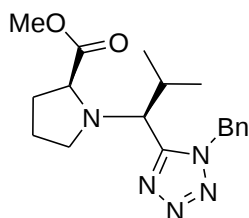


(S)-Метил 1-((S)-1-ацетокси-1-(бензилимино)-3-метилбутан-2-

ил)пирролидин-2-карбоксилат (**22'**) был приготовлен с использованием стандартной методики для реакции Уги, выход 53%, 38 мг, коричневое масло; два диастереомера в соотношении 3:1 (сигнал минорного диастереомера в скобках). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.70 (0.77) (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.96 (0.93) (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.70 – 1.99 (1.67 – 1.74) (м, 4H), 2.14 – 2.20 (2.01 – 2.04) (м, 1H), 2.38 (2.34) (с, 3H), 2.80 – 2.88 (2.95 – 2.97) (м, 1H), 3.04 – 3.08 (3.25 – 3.28) (м, 1H), 3.48 (3.99) (дд, $J = 5.4$ Гц, $J = 2.8$ Гц, 1H), 3.69 (3.64) (с, 3H), 4.08 (4.29) (д, $J = 10.2$ Гц, 1H), 4.75 (4.88) (д, $J = 16.5$ Гц, 1H), 5.19 (5.04) (д, $J = 16.5$ Гц, 1H), 7.18 – 7.34 (7.18 – 7.34) (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.3, 19.5, 23.5, 26.4, 28.6, 30.0, 47.4, 47.5, 51.7, 61.2, 66.5, 126.7, 127.4, 128.7, 137.2, 174.1, 174.8, 175.9. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 702, 1176, 1704 (CO), 1743, 2960. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361.2122, найдено 361.2123

Методика получения тетразолов **22a-ai**

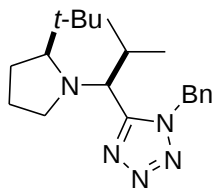
К раствору соответствующего амин (**19a-u**) (0.2 ммоль) в *t*-BuOH (5 мл) или MeOH (5 мл, для **22q**, **22ab**) прибавляли альдегид (**20a-h**) (0.22 ммоль) TMSN_3 (0.22 ммоль, 22 мкл) и изоцианид (**21a-h**) (0.22 ммоль) и выдерживали раствор в течение одного дня (контроль по ТСХ) при 4°C. В случае реакции с гидрохлоридом метилового эфира L-пролина и гидрохлорида анабазина в реакционную смесь дополнительно вводили триэтиламин (0.3 ммоль, 40 мкл для нейтрализации HCl. По окончании реакции смесь упаривали, продукт очищали колоночной хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{метанол} = 30:1$ или CH_2Cl_2).



(S)-Метил

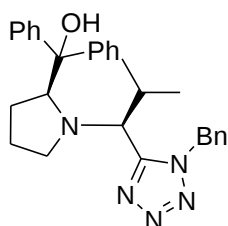
1-((S)-1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-

метилпропил)пирролидин-2-карбоксилат (**22a**), выход 86%, 59 мг, белое твердое вещество $T_{пл}$ 55 – 57 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.11 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.98 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.59 – 1.62 (м, 1H), 1.73 – 1.76 (м, 2H), 1.87 – 1.93 (м, 1H), 2.23 – 2.29 (м, 1H), 2.83 (дд, $J = 6.0$ Гц, $J = 2.1$ Гц, 1H), 3.03 – 3.06 (м, 2H), 3.70 (с, 3H), 3.83 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H), 5.44 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 5.72 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 7.19 – 7.31 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 19.2, 19.8, 23.3, 28.8, 31.1, 46.1, 50.7, 51.9, 58.8, 62.1, 127.7, 128.8, 128.9, 133.8, 153.5, 174.1. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 705, 719, 1451, 1725, 2950. HRMS (ESI): вычислено для $C_{18}H_{26}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 344.2087, найдено 344.2082. $[\alpha]_D^{20} = -20.6^\circ$ (с 0.94, CH_2Cl_2).



5-((S)-1-((S)-2-трет-бутилпирролидин-1-ил)-2-метилпропил)-1-бензил-1H-

тетразол (**22b**), выход 90%, 61 мг, белое твердое вещество, $T_{пл}$ 139 – 141 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.19 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.80 (с, 9H), 1.16 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.18 – 1.30 (м, 2H), 1.40 – 1.54 (м, 2H), 2.06 – 2.09 (м, 1H), 2.22 – 2.30 (м, 1H), 2.85 – 2.87 (м, 1H), 3.57 – 3.59 (м, 1H), 3.70 (д, $J = 10.76$ Гц, 1H), 5.51 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 5.72 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 7.18 – 7.35 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 19.6, 20.4, 25.2, 26.9, 27.3, 32.9, 36.7, 47.3, 50.8, 63.3, 71.0, 127.3, 128.9, 129.1, 134.0, 153.5. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 698, 723, 2867, 2960. HRMS (ESI): вычислено для $C_{20}H_{32}N_5$ $[M+H]^+$ 342.2658, найдено 342.2645.



((S)-1-((S)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)пирролидин-2-

ил)дифенилметанол (**22c**), выход 73 %, 68 мг, белое твердое вещество, $T_{пл}$ 165 – 167 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.07 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 1.03 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 1.34 – 1.42 (м, 1H), 1.55 – 1.64 (м, 3H), 2.16 – 2.26 (м, 1H), 3.02 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 3.06 – 3.11 (м, 1H), 3.53 – 3.56 (м, 1H), 3.84 – 3.90 (м, 1H), 4.49 (с, 1H), 5.06 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H), 5.42 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 7.02 – 7.04 (м, 2H), 7.12 – 7.37 (м, 11H), 7.56 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (100

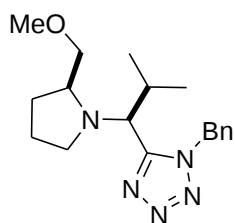
МГц, CDCl₃): δ 19.6, 20.3, 24.8, 30.1, 32.8, 48.2, 49.9, 61.4, 70.6, 78.5, 125.7, 126.1, 126.3, 126.7, 126.9, 127.7, 128.3, 128.5, 128.9, 134.0, 145.3, 147.9, 155.0. ИК спектр (KBr, см⁻¹): 708, 2960, 3455. HRMS (ESI): вычислено для C₂₉H₃₄N₅O [M+H]⁺ 468.2758, найдено 468.2766. [α]_D²⁰ = -1.3° (с 0.46, CH₂Cl₂).

Рентгеноструктурный анализ тетразода 22с

Основные параметры эксперимента и кристаллографические данные тетразода **22с** приведены в таблице 2. Структура расшифрована комбинированием прямого метода и Фурье-преобразования. Положения неводородных атомов уточняли полноматричным МНК в анизотропном приближении, положения атомов водорода рассчитывали в изотропном приближении. Расчеты проводили с помощью пакета программ SHELXTL PLUS 5.0.

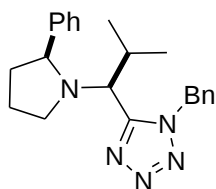
Таблица 2. Основные кристаллографические параметры тетразола **22с**

Формула	C ₂₉ H ₃₃ N ₅ O
Молекулярная масса	467.60
Сингония	моноклинная
Пространственная группа	P2 ₁
a/Å	9.0152(18)
b/Å	15.215(3)
c/Å	9.1714(18)
α/deg	90
β/deg	95.05(3)
γ/deg	90
Объем/Å ³	1253.1(4)
Z	2
d г/см ⁻³	1.239
μ/см ⁻¹	1.58
Число независимых отражений	2728
Число отражений с $I > 2\sigma(I)$	2559
$R_1 (I = 2\sigma(I))$	0.0394
Rw^2 (по всем отражениям)	0.0848



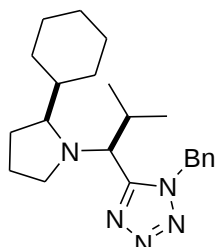
1-Бензил-5-((S)-1-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-2-

метилпропил)-1H-тетразол (22d), выход 82%, 54 мг, желтое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ -0.02 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.96 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.19 – 1.26 (м, 1H), 1.35 – 1.43 (м, 1H), 1.49 – 1.59 (м, 2H), 2.13 – 2.22 (1H, m), 2.44 – 2.51 (м, 1H), 2.90 – 3.03 (м, 2H), 3.30 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.38 (с, 3H), 3.39 – 3.42 (м, 1H), 4.14 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H), 5.69 (дд, $J = 15.2$ Гц, $J = 3.4$ Гц, 2H), 7.18 – 7.28 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.3, 20.1, 23.1, 28.4, 30.8, 46.5, 50.2, 58.9, 59.3, 79.8, 127.7, 128.4, 128.7, 134.4, 153.9. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 701, 719, 1095, 1454, 2871, 2960. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.2294, найдено 330.2290.



1-Бензил-5-((S)-2-метил-1-((S)-2-фенилпирролидин-1-ил)пропил)-1H-

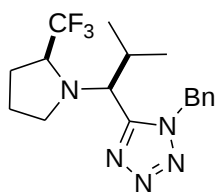
тетразол (22e), выход 96%, 69 мг, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}}$ 131 – 133 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): -0.19 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.08 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.54 – 1.72 (м, 2H), 1.80 – 1.87 (м, 1H), 2.02 – 2.08 (м, 1H), 2.29 – 2.37 (м, 1H), 3.06 – 3.18 (м, 2H), 3.22 – 3.27 (м, 1H), 3.48 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H), 4.56 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 5.57 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 6.58 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.14 – 7.23 (м, 3H), 7.37 – 7.49 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.1, 20.1, 22.2, 31.0, 36.2, 44.8, 50.8, 56.9, 65.5, 127.3, 127.5, 127.8, 128.6, 128.7, 128.9, 133.6, 143.1, 153.4. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 706, 720, 757, 1457, 2960. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.2345, найдено 362.2340.



1-Бензил-5-((S)-1-((S)-2-циксогексилпирролидин-1-ил)-2-метилпропил)-1H-

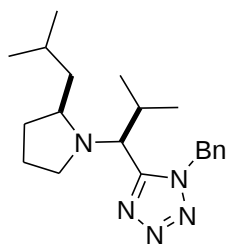
тетразол (22f), выход 98%, 72 мг, бесцветное масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.21 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.83 – 0.92 (м, 2H), 1.02 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.09 – 1.49 (м, 9H), 1.69 – 1.68 (м, 4H), 2.03 – 2.05 (м, 1H), 2.29 – 2.35 (м, 1H), 2.93 – 2.95 (м, 1H), 3.03 – 3.05 (м, 1H), 3.58 (д, $J = 10.76$ Гц, 1H), 5.29 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 5.72 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 7.18 – 7.36 (м, 5H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.7, 20.4, 23.7, 26.1, 26.2, 26.4, 26.9, 27.0, 30.8, 31.4, 40.5, 46.2, 50.8, 58.8, 64.5, 127.4, 128.9, 129.1, 133.8, 154.3. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 720, 1106, 1448, 2851, 2925. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368.2814, найдено 368.2805.



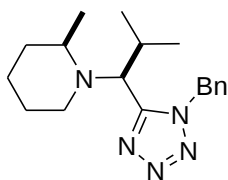
1-Бензил-5-((S)-1-((S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)-2-

метилпропил)-1H-тетразол (**22g**), выход 79%, 56 мг, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}}$ 120 – 122 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.23 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.07 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.43 – 1.53 (м, 1H), 1.58 – 1.64 (м, 1H), 1.66 – 1.75 (м, 2H), 2.20 – 2.29 (м, 1H), 2.45 – 2.53 (м, 1H), 3.03 – 3.08 (м, 1H), 3.32 – 3.39 (м, 1H), 3.85 (д, $J = 10.9$ Гц, 1H), 5.59 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 5.61 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 7.23 – 7.36 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.3, 19.8, 23.6, 26.3, 31.8, 46.3, 51.0, 60.2, 61.0 (к, $\text{CH}-\text{CF}_3$, $^2J_{\text{CF}}=30.0$ Гц), 126.8 (к, CF_3 , $^1J_{\text{CF}}=280.8$ Гц), 127.7, 129.1, 129.2, 133.5, 154.0. ^{19}F ЯМР (376,5 МГц, CDCl_3): δ -75.77 (CF_3). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 696, 719, 1124, 1278, 1452, 2966. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.1900, найдено 354.1902.

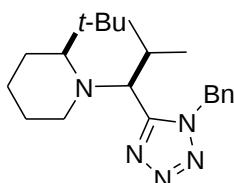


1-Бензил-5-((S)-1-((S)-2-изобутилпирролидин-1-ил)-2-метилпропил)-1H-

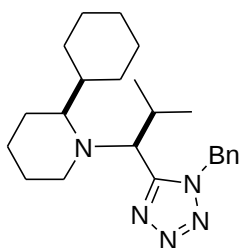
тетразол (**22h**), выход 95%, 65 мг, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}}$ 76 – 78 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.14 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.91 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.99 (т, $J = 7.2$ Гц, 6H), 1.19 – 1.26 (м, 1H), 1.36 – 1.54 (м, 3H), 1.60 – 1.69 (м, 3H), 2.23 – 2.33 (м, 2H), 2.96 – 3.00 (м, 2H), 3.62 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H), 5.29 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 5.81 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 7.20 – 7.22 (м, 2H), 7.33 – 7.38 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.6, 20.3, 22.4, 22.7, 24.5, 25.9, 30.9, 31.0, 44.4, 45.8, 50.9, 58.2, 58.6, 127.6, 128.9, 129.1, 133.8, 154.0. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 719, 1105, 1454, 2870, 2956. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.2658, найдено 342.2657.



(*R*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-метилпиперидин (**22i**), выход 88%, 55 мг, белое твердое вещество, $T_{пл}$ 132 – 134°C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.27 d, J = 6.5 Гц, 3H), 0.83 (д, J = 5.6 Гц, 3H), 0.98 (д, J = 6.5 Гц, 3H), 1.04 – 1.20 (м, 3H), 1.43 – 1.46 (м, 1H), 1.56 (д, J = 12.3 Гц, 1H), 1.82 – 1.88 (м, 1H), 2.05 (т, J = 10.7 Гц, 1H), 2.41-2.43 (м, 1H), 2.58 (д, J = 9.7 Гц, 1H), 2.88 (д, J = 11.4 Гц, 1H), 3.38 (д, J = 10.4 Гц, 1H), 5.43 (д, J = 15.5 Гц, 1H), 5.71 (д, J = 15.5 Гц, 1H), 7.20 – 7.36 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 19.7, 19.3, 21.8, 29.3, 30.7, 34.3, 34.7, 46.9, 51.0, 52.4, 65.0, 127.8, 128.8, 129.0, 133.8, 153.3. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 707, 717, 1456, 2916. HRMS (ESI): вычислено для $C_{18}H_{28}N_5$ $[M+H]^+$ 314.2345, найдено 314.2349.

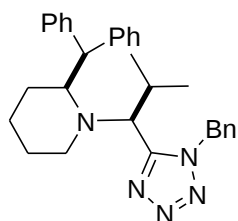


(*S*)-2-Трет-бутил-1-((*S*)-1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)пиперидин (**22j**), выход 81%, 58 мг, белое твердое вещество, $T_{пл}$ 126 – 128 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.25 (д, J = 6.7 Гц, 3H), 0.30 – 0.33 (м, 1H), 0.86 (с, 9H), 1.10 (д, J = 6.7 Гц, 3H), 1.14 – 1.34 (м, 4H), 1.64 – 1.69 (м, 1H) 1.56 (т, J = 7.0 Гц, 1H), 2.53 – 2.59 (м, 1H), 2.80 – 2.88 (м, 1H), 3.22 (дд, J = 9.1 Гц, J = 5.7 Гц, 1H), 3.49 (д, J = 10.8 Гц, 1H), 5.71 (дд, J = 24.0 Гц, J = 15.6 Гц, 2H), 7.21 – 7.35 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 19.2, 19.9, 20.2, 21.9, 22.4, 27.7, 31.3, 38.4, 39.1, 51.1, 65.6, 127.5, 128.9, 129.1, 133.9, 157.5. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 696, 723, 1107, 2866, 2954. HRMS (ESI): вычислено для $C_{21}H_{34}N_5$ $[M+H]^+$ 356.2814, найдено 356.2810.

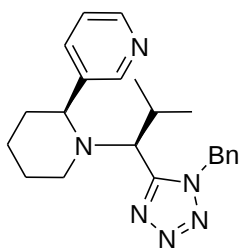


(*S*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-циклогексилпиперидин (**22k**), выход 89%, 68 мг, белое твердое вещество, $T_{пл}$ 113 – 115 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.27 (д, J = 6.5 Гц, 3H), 1.00 (д, J = 6.5 Гц, 3H), 1.04 – 1.90 (м, 18H), 2.40 – 2.47 (м, 2H), 3.05 – 3.08 (м, 1H), 3.75 (д, J = 10.2 Гц, 1H), 5.39 (д, J = 15.6 Гц, 1H), 5.75 (д, J = 15.6 Гц, 1H), 7.18 – 7.35 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 19.8, 20.2, 23.0, 25.1, 25.3, 26.7, 26.8, 27.1, 30.4, 30.6, 38.6, 45.5, 50.8, 59.2, 62.8, 127.3, 128.8, 129.0,

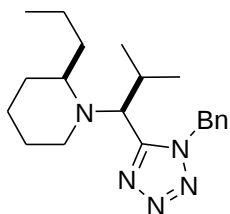
133.8, 154.7. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 698, 1442, 2843, 2924. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.2971, найдено 382.2969.



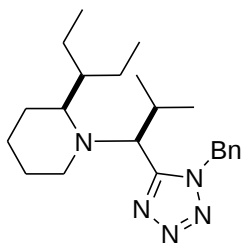
(*S*)-2-Бензилгидрил-1-((*S*)-1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)пиперидин (**221**), выход 89%, 83 мг, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}}$ 180 – 182 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.19 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.25 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.58 – 0.66 (м, 1H), 1.08 (д, $J = 13.4$ Гц, 1H), 1.22 – 1.29 (м, 2H), 1.48 – 1.56 (м, 2H), 2.23 – 2.29 (м, 1H), 3.01 – 3.03 (м, 2H), 3.22 – 3.26 (м, 1H), 3.45 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H), 4.39 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 5.53 (дд, $J = 15.6$ Гц, $J = 16.6$ Гц, 2H), 7.09 – 7.16 (м, 4H), 7.21 – 7.28 (м, 6H), 7.31 – 7.34 (м, 2H), 7.43 – 7.48 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.6, 19.3, 22.2, 24.0, 30.6, 39.7, 51.0, 52.1, 62.0, 64.6, 126.1, 126.2, 127.7, 127.8, 128.0, 128.4, 128.5, 129.0, 129.2, 133.9, 142.7, 144.5, 157.0. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 702, 1448, 1495, 2925. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466.2971, найдено 466.2965.



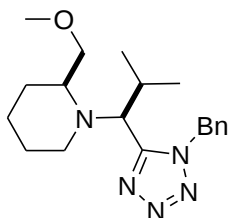
2-((*S*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)пиперидин-2-ил)пиридин (**22m**), выход 89%, 67 мг, желтое твердое вещество $T_{\text{пл}}$ 118 – 120 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ -0.35 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 0.99 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 1.09 – 1.18 (м, 1H), 1.31 – 1.52 (м, 2H), 1.57 – 1.70 (м, 3H), 2.25 – 2.35 (м, 1H), 2.40 – 2.47 (м, 1H), 2.94 (дд, $J = 2.3$ Гц, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.26 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H), 3.42 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H), 3.15 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 5.40 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 6.49 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 7.05 – 7.12 (м, 3H), 7.37 (дд, $J = 2.9$ Гц, $J = 4.8$ Гц, 1H), 7.71 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.57 – 8.60 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.1, 19.8, 24.6, 25.8, 30.0, 39.3, 46.3, 50.8, 59.0, 63.2, 123.9, 127.5, 128.7, 128.8, 133.2, 135.3, 140.3, 149.0, 149.5, 152.9. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 723, 1425, 2933. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.2454, найдено 377.2450. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.0^\circ$ (с 0.92, CH_2Cl_2).



(*R*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-пропилпиперидин (**22n**), выход 84%, 57 мг, белое твердое вещество, $T_{пл}$ 109 – 111 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.31 (д, J = 6.6 Гц, 3H), 0.89 (т, J = 7.1 Гц, 3H), 0.98 (д, J = 6.6 Гц, 3H), 1.06 – 1.25 (м, 3H), 1.31 – 1.44 (м, 3H), 1.49 – 1.63 (м, 4H), 2.05 – 2.12 (м, 1H), 2.17 – 2.25 (м, 1H), 2.38 – 2.47 (м, 1H), 3.03 – 3.09 (м, 1H), 3.78 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 5.41 (д, J = 15.7 Гц, 1H), 5.77 (д, J = 15.7 Гц, 1H), 7.15 – 7.19 (м, 2H), 7.31 – 7.37 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 14.7, 18.1, 19.8, 20.2, 23.3, 25.9, 29.8, 31.0, 34.9, 46.4, 50.8, 57.5, 58.9, 127.2, 128.8, 129.0, 133.8, 154.2. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 694, 721, 1105, 1444, 2921. HRMS (ESI): вычислено для $C_{20}H_{32}N_5$ $[M+H]^+$ 342.2658, найдено 342.2657.

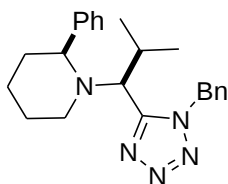


(*S*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-(пентан-3-ил)пиперидин (**22o**), выход 77%, 57 мг, белое твердое вещество, $T_{пл}$ 73 – 75 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.23 (д, J = 6.6 Гц, 3H), 1.00 (т, J = 7.4 Гц, 3H), 0.95 – 1.03 (м, 7H), 1.48 – 1.71 (м, 4H), 1.06 – 1.40 (м, 5H), 1.74 – 1.85 (м, 1H), 2.01 – 2.06 (м, 1H), 2.41 – 2.47 (м, 2H), 3.13 – 3.18 (м, 1H), 3.73 (д, J = 10.5 Гц, 1H), 5.43 (д, J = 15.4 Гц, 1H), 5.73 (д, J = 15.4 Гц, 1H), 7.23–7.36 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 12.1, 13.3, 19.9, 20.0, 21.1, 23.7, 23.9, 24.8, 25.7, 30.5, 41.2, 46.2, 51.1, 58.5, 60.1, 127.7, 128.9, 129.0, 133.5, 154.4. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 699, 720, 1456, 2960. HRMS (ESI): вычислено для $C_{22}H_{36}N_5$ $[M+H]^+$ 370.2971, найдено 370.2967.

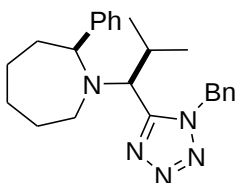


(*S*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-(метоксиметил)пиперидин (**22p**), выход 76%, 52 мг, белое твердое вещество, $T_{пл}$ 103 – 105 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.33 (д, J = 6.9 Гц, 3H), 1.04 (д, J = 6.9 Гц, 3H), 1.08 – 1.34 (м, 3H), 1.49 – 1.60 (м, 3H), 1.92 (td, J = 2.6 Гц, J = 12.1 Гц, 1H), 2.36 – 2.47 (м, 2H), 3.11 (dt, J = 3.1 Гц, J = 12.4 Гц, 1H), 3.28 – 3.31 (м, 4H), 3.52 – 3.56 (м, 1H), 4.20 (д, J = 10.7 Гц, 1H),

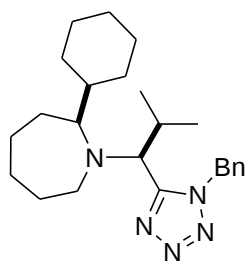
5.66 (д, $J=15.1$ Гц, 1H), 5.93 (д, $J=15.1$ Гц, 1H) 7.17 – 7.32 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.8, 20.7, 23.6, 25.8, 29.9, 31.1, 47.4, 50.0, 58.0, 58.6, 59.6, 79.3, 127.4, 128.3, 128.7, 134.8, 154.0. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 728, 1097, 1446, 2931. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.2445, найдено 344.2448.



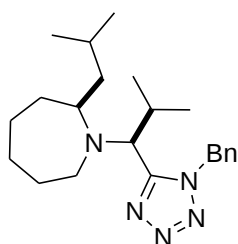
(*S*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-фенилтиперидин (**22q**), выход 90%, 68 мг, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}}$ 138 – 140 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ -0.33 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 1.09 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 1.18 – 1.29 (м, 1H), 1.41 – 1.62 (м, 2H), 1.68 – 1.78 (м, 3H), 2.32 – 2.42 (м, 1H), 2.51 (dt, $J = 2.1$ Гц, $J = 10.0$ Гц, 1H), 2.94 (дд, $J = 2.6$ Гц, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.32 – 3.35 (м, 1H), 3.70 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H), 4.22 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 5.40 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 6.54 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.12 – 7.21 (м, 3H), 7.39 – 7.51 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.0, 19.8, 24.9, 26.0, 30.0, 39.3, 46.4, 50.7, 58.4, 65.9, 127.5, 127.8, 127.9, 128.6, 128.7, 129.1, 133.7, 144.9, 153.3. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 701, 716, 1451, 2935. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376.2496, найдено 376.2502.



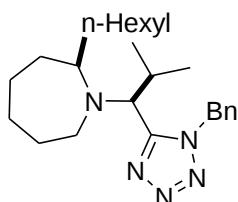
(*S*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-фенилазепан (**22r**), выход 83%, 65 мг, белое твердое вещество $T_{\text{пл}}$ 92 – 94 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ -0.31 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 1.10 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 1.19 – 1.26 (м, 1H), 1.56 – 1.86 (м, 7H), 2.33 – 2.37 (м, 1H), 2.59 (дд, $J = 3.9$ Гц, $J = 10.9$ Гц, 1H), 3.41 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H), 3.48 – 3.52 (м, 2H), 4.87 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H), 5.65 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H), 6.55 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.11 – 7.23 (м, 3H), 7.35 – 7.52 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.9, 20.4, 21.5, 29.1, 31.3, 31.5, 36.9, 44.7, 50.7, 60.3, 66.0, 127.1, 127.8, 128.1, 128.6, 128.6, 128.7, 133.6, 145.2, 154.8. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 696, 725, 1452, 2927. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.2658, найдено 390.2654.



(*S*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-циклогексилазепан (**22s**), выход 79%, 62 мг, белое твердое вещество $T_{\text{пл}}$ 128 – 130 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.23 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.66 – 0.75 (м, 1H), 0.89 – 0.96 (м, 1H), 0.99 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.08 – 1.38 (м, 10H), 1.50 – 1.57 (м, 2H), 1.62 – 1.72 (м, 3H), 1.75 – 1.85 (м, 2H), 2.18 – 2.22 (м, 1H), 2.42 – 2.47 (м, 1H), 2.96 (дд, $J = 5.1$ Гц, $J = 9.3$ Гц, 1H), 3.15 (к, $J = 7.1$ Гц, 1H), 3.53 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 5.44 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 5.70 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 7.17 – 7.21 (м, 2H), 7.32 – 7.37 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.7, 20.1, 26.2, 26.6, 26.8, 26.9, 27.1, 28.3, 28.4, 29.7, 30.5, 31.2, 42.9, 45.7, 51.2, 62.4, 67.8, 127.5, 128.9, 129.1, 133.9, 156.1. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 704, 1450, 2854, 2927. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.3127, найдено 396.3121.

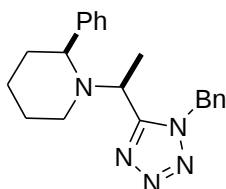


(*S*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-изобутилазепан (**22t**), выход 82%, 61 мг, белое твердое вещество $T_{\text{пл}}$ 125 – 127 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.22 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.74 – 0.78 (м, 1H), 0.83 (дд, $J = 1.8$ Гц, $J = 6.6$ Гц, 6H), 1.04 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.25 – 1.55 (м, 9H), 1.64 – 1.71 (м, 1H), 2.31 – 2.40 (м, 1H), 2.83 – 2.89 (м, 1H), 3.01 – 3.15 (м, 2H), 3.52 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H), 5.40 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 5.77 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 7.22 – 7.24 (м, 2H), 7.34 – 7.36 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.6, 20.5, 21.8, 23.3, 23.4, 24.9, 29.0, 29.3, 30.5, 30.7, 42.6, 45.8, 51.0, 57.8, 62.5, 127.5, 128.9, 129.1, 138.5, 155.3. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 694, 717, 1086, 1456, 2929. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.2971, найдено 370.2967.



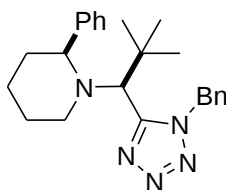
(*S*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-гексилазепан (**22u**), выход 84%, 67 мг, белое твердое вещество $T_{\text{пл}}$ 79 – 81 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.24 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 0.87 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.91 – 0.98 (м, 2H), 1.06 (д, $J =$

6.7 Гц, 3H), 1.12 – 1.55 (м, 15H), 1.65 – 1.72 (м, 1H), 2.31 – 2.36 (м, 1H), 2.79 – 2.86 (м, 1H), 2.92 – 2.98 (м, 1H), 3.06 – 3.11 (м, 1H), 3.52 (д, $J = 10.1$ Гц, 1H), 5.40 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 5.71 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 7.24 – 7.26 (м, 2H), 7.34 – 7.39 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14.0, 19.5, 20.4, 22.6, 23.5, 26.6, 29.0, 29.7, 29.9, 30.5, 30.7, 31.9, 33.5, 45.7, 51.0, 60.4, 61.8, 127.4, 128.9, 129.0, 133.9, 155.2. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 696, 719, 1113, 1450, 2924. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.3284, найдено 398.3274.



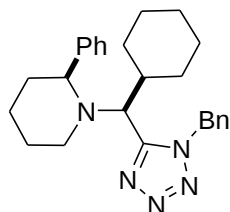
(*S*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)этил)-2-фенилпиперидин (**22v**),

выход 70%, 49 мг, коричневое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.99 (д, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.26 – 1.82 (м, 8H), 2.87 (dt, $J = 2.4$ Гц, $J = 9.6$ Гц, 1H), 3.03 (дд, $J = 2.8$ Гц, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.30 – 3.32 (м, 1H), 4.02 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 4.12 (к, $J = 7.1$ Гц, 1H), 5.41 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 6.68 – 7.41 (м, 10H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.0, 24.8, 26.3, 37.8, 47.2, 48.9, 50.5, 66.1, 127.3, 127.4, 127.5, 128.6, 128.9, 129.0, 133.7, 144.0, 155.0. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 704, 724, 2868, 2963. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.2188, найдено 348.2185.



(*S*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2,2-диметилпропил)-2-

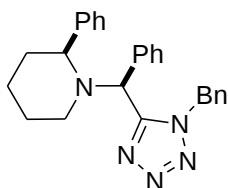
фенилпиперидин (**22w**), выход 31%, 25 мг, белое твердое вещество $T_{\text{пл}}$ 172 – 174 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.72 (с, 9H), 1.23 – 1.29 (м, 1H), 1.61 – 1.74 (м, 5H), 2.24 – 2.33 (м, 1H), 2.96 – 2.99 (м, 1H), 3.71 – 3.74 (м, 1H), 3.85 (с, 1H), 4.60 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 5.42 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 6.67 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 7.15 – 7.21 (м, 3H), 7.38 – 7.48 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 25.1, 26.1, 28.6, 36.8, 39.2, 50.6, 51.2, 60.2, 68.5, 127.6, 127.7, 128.5, 128.5, 128.7, 128.8, 133.7, 144.7, 151.8. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 705, 760, 1362, 2933. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.2658, найдено 390.2657.



(*S*)-1-((*S*)-1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)(циклогексил)метил)-2-

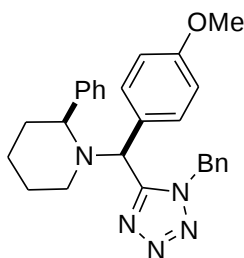
фенилпиперидин (**22x**), выход 87%, 72 мг, коричневый порошок $T_{\text{пл}}$ 155 – 157 °C; ^1H ЯМР

(400 МГц, CDCl₃): δ -0.73 – -0.64 (м, 1H), 0.06 (д, *J* = 12.4 Гц, 1H), 0.75 – 0.89 (м, 3H), 1.06 – 1.26 (м, 3H), 1.36 – 1.60 (м, 3H), 1.63 – 1.79 (м, 4H), 1.97 – 2.10 (м, 1H), 2.36 (*J* = 13.0 Гц, 1H), 2.51 – 2.57 (м, 1H), 2.92 (дд, *J* = 2.5 Гц, *J* = 8.2 Гц, 1H), 3.32 (д, *J* = 12.0 Гц, 1H), 3.77 (д, *J* = 10.7 Гц, 1H), 4.19 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H), 5.37 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H), 6.53 (д, *J* = 7.2 Гц, 2H), 7.11 – 7.20 (м, 3H), 7.38 – 7.41 (м, 3H), 7.46 – 7.50 (м, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 24.8, 25.7, 26.0, 26.2, 28.8, 29.7, 30.2, 39.1, 39.3, 46.4, 50.7, 57.5, 65.8, 127.4, 127.7, 127.8, 128.4, 128.5, 128.6, 129.0, 133.6, 144.8, 153.0. ИК спектр (KBr, см⁻¹): 694, 759, 1446, 2920. HRMS (ESI): вычислено для C₂₆H₃₄N₅ [M+H]⁺ 416.2814, найдено 416.2812.



(*S*)-1-((*S*)-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)(фенил)метил)-2-фенилпиперидин

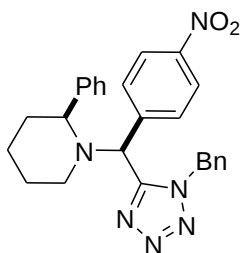
(22y), выход 78%, 64 мг, белый порошок 133 – 135 °С; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.38 – 1.48 (м, 2H), 1.57 – 1.68 (м, 2H), 1.72 – 1.76 (м, 2H), 2.88 (д, *J* = 10.8 Гц, 1H), 3.14 – 3.20 (м, 1H), 3.33 (дд, *J* = 2.5 Гц, *J* = 8.2 Гц, 1H), 3.86 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H), 5.13 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H), 5.31 (с, 1H), 6.47 (д, *J* = 7.4 Гц, 2H), 6.83 (д, *J* = 6.7 Гц, 2H), 6.90 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 6.99 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H), 7.07 – 7.15 (м, 3H), 7.27 – 7.31 (м, 2H), 7.36 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.43 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 25.0, 26.3, 37.3, 46.8, 50.9, 57.3, 65.9, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 128.0, 128.3, 120.4, 128.5, 129.2, 132.4, 136.3, 144.1, 152.7. ИК спектр (KBr, см⁻¹): 694, 1452, 1492, 2850, 2931. HRMS (ESI): вычислено для C₂₆H₂₈N₅ [M+H]⁺ 410.2339, найдено 410.2342.



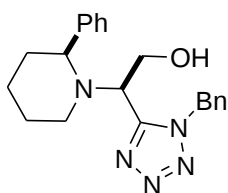
(*S*)-1-((*S*)-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)(4-метоксифенил)метил)-2-

фенилпиперидин **(22z)**, выход 64%, 56 мг, белый порошок *T*_{пл} 105 – 107 °С; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.37 – 1.47 (м, 2H), 1.56 – 1.64 (м, 2H), 1.73 (д, *J* = 12.7 Гц, 2H), 2.90 (д, *J* = 11.1 Гц, 1H), 3.16 (т, *J* = 11.4 Гц, 1H), 3.32 – 3.35 (м, 1H), 3.73 (с, 3H), 3.89 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H), 5.08 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H), 5.24 (с, 1H), 6.48 (д, *J* = 7.4 Гц, 2H), 6.63 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 6.75 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H), 6.93 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 7.01 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.27 (уш.с, 2H), 7.34 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.41 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 25.1, 26.3, 37.4, 46.5, 50.8, 55.2, 56.8, 65.8, 113.5, 127.5, 127.6, 127.7, 128.3, 129.1, 129.8, 132.5, 144.1, 152.9,

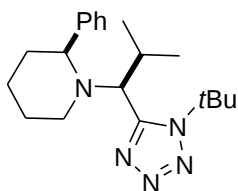
158.9. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 704, 1250, 1512, 2850, 2932. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.2450, найдено 440.2446.



(S)-1-((*S*)-1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)(4-нитрофенил)метил)-2-фенилтиперидин (**22aa**), выход 62%, 56 мг, желтое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.37 – 1.47 (м, 2H), 1.61 – 1.69 (м, 2H), 1.78 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 2.76 (д, $J = 11.6$ Гц, 1H), 3.12 (т, $J = 11.3$ Гц, 1H), 3.23 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 3.73 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 5.36 (с, 1H), 5.42 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 6.41 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 6.85 – 6.95 (м, 5H), 7.33 (уш.с, 2H), 7.42 – 7.46 (м, 1H), 7.50 – 7.53 (м, 2H), 7.88 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 24.9, 26.1, 37.3, 47.4, 51.2, 56.7, 66.1, 123.0, 127.4, 127.5, 128.1, 128.6, 129.0, 129.5, 132.4, 143.7, 147.0, 151.8. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 700, 1348, 1520, 2933. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.2195, найдено 455.2193.

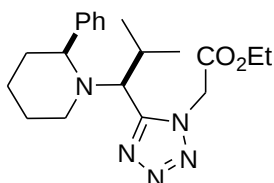


(R)-2-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-((*S*)-2-фенилтиперидин-1-ил)этанол (**22ab**), выход 69%, 50 мг, белый порошок $T_{\text{пл}}$ 135 – 137 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.32 – 1.39 (м, 1H), 1.53 – 1.65 (м, 2H), 1.76 – 1.84 (м, 3H), 2.71 – 2.77 (м, 2H), 2.92 (уш.с, 1H), 3.19 (д, $J = 2.0$ Гц, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.37 (уш.д, $J = 11.9$ Гц, 1H), 3.80 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H), 4.26 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 4.29 – 4.33 (м, 1H), 5.47 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 6.58 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 7.08 – 7.48 (м, 8H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 24.8, 26.2, 37.9, 47.1, 50.8, 53.5, 59.5, 66.3, 127.2, 127.6, 127.9, 128.9, 129.0, 129.3, 133.3, 143.1, 151.3. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 708, 732, 768, 1053, 1450, 2927, 3350. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.2137, найдено 364.2136.



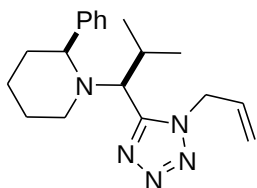
(S)-1-((*S*)-1-(1-трет-Бутил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-фенилтиперидин (**22ac**), выход 92%, 63 мг, белый порошок $T_{\text{пл}}$ 149 – 151 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.57 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.18 (с, 9H), 1.23 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.30 – 1.58 (м, 3H),

1.64 – 1.66 (м, 2H), 1.76 – 1.78 (м, 1H), 2.35 – 2.47 (м, 1H), 2.97 – 3.09 (м, 2H), 3.42 (д, $J = 12.0$, 1H), 4.20 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H), 7.23 – 7.32 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.3, 20.5, 25.0, 26.4, 30.0, 31.6, 39.8, 46.4, 59.6, 63.1, 65.3, 127.2, 127.6, 128.9, 145.3, 154.1. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 708, 760, 1097, 1450, 2854, 2931. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.2658, найдено 342.2654.



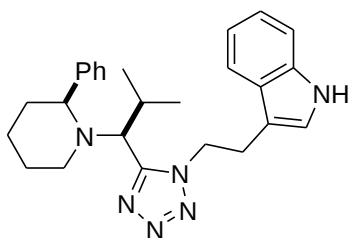
Этил 2-(5-((S)-2-метил-1-((S)-2-фенилпиперидин-1-ил)пропил)-1H-

тетразол-1-ил)ацетат (**22ad**), выход 87%, 65 мг, коричневое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.43 (д, $J=6.5$ Гц, 3H), 1.17 – 1.24 (м, 6H), 1.26 – 1.76 (м, 6H), 2.43 – 2.48 (м, 1H), 2.59 (т, $J = 12.1$ Гц, 1H), 2.76 – 2.79 (м, 1H), 3.33 (д, $J = 11.8$ Гц, 1H), 3.52 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H), 3.78 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H), 4.08 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 4.52 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H), 7.22 – 7.38 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 13.8, 19.9, 20.1, 24.8, 26.0, 30.1, 38.7, 46.3, 47.4, 58.9, 62.4, 65.9, 127.6, 129.0, 144.0, 154.0, 165.0. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 706, 760, 1207, 1446, 1753, 2933. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.2400, найдено 372.2405.



(S)-1-((S)-1-(1-Аллил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-

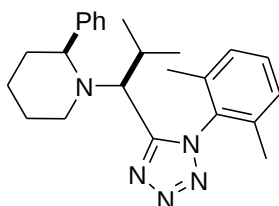
фенилпиперидин (**22ae**), выход 83%, 54 мг, белое твердое вещество $T_{\text{пл}}$ 95 – 97 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.40 (д, $J=6.7$ Гц, 3H), 1.20 (д, $J=6.7$ Гц, 3H), 1.24 – 1.28 (м, 1H), 1.57 – 1.78 (м, 5H), 2.44 – 2.50 (м, 1H), 2.63 – 2.67 (м, 1H), 2.84 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H), 3.37 (д, $J = 11.5$ Гц, 1H), 3.69 (дд, $J = 7.0$ Гц, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.44 (д, $J = 13.5$ Гц, 1H), 4.69 (д, $J = 17.0$ Гц, 1H), 5.08 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H), 5.59 – 5.63 (м, 1H), 7.22 – 7.40 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.0, 20.7, 24.8, 26.0, 30.3, 38.8, 46.5, 49.5, 58.8, 66.1, 120.2, 127.5, 127.7, 128.9, 130.6, 144.2, 153.6. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 705, 759, 1450, 2937. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.2345, найдено 326.2340.



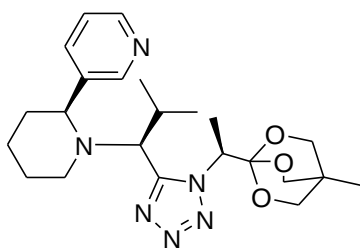
3-(2-(5-((S)-2-Метил-1-((S)-2-фенилпиперидин-1-ил)пропил)-1H-

тетразол-1-ил)этил)-1H-индол (**22af**), выход 65%, 56 мг, белый порошок $T_{\text{пл}}$ 209 – 211 °C;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ -0.07 (д, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.09 (д, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.17 – 1.27 (м, 1H), 1.39 – 1.74 (м, 5H), 2.35 – 2.47 (м, 2H), 2.84 (дд, $J=2.4$ Гц, $J=8.3$ Гц, 1H), 3.19 – 3.31 (м, 3H), 3.50 (д, $J=10.7$ Гц, 1H), 3.60 – 3.68 (м, 1H), 4.02 – 4.09 (м, 1H), 6.68 (д, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.01 – 7.08 (м, 2H), 7.17 (т, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.24 – 7.35 (м, 6H), 8.31 (уш.с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.2, 19.8, 24.8, 25.7, 26.0, 29.7, 38.9, 46.4, 47.3, 58.6, 65.8, 110.1, 111.2, 117.9, 119.5, 122.1, 122.4, 126.5, 127.3, 127.6, 128.8, 136.2, 144.4, 153.3. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 708, 742, 1457, 2938, 3305. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.2767, найдено 429.2765.

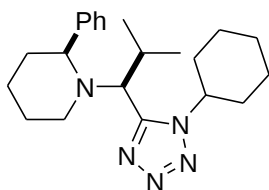


(S)-1-((*S*)-2-Метил-1-(1-(2,6-диметилфенил)-1H-тетразол-5-ил)пропил)-2-фенил-пиперидин (**22ag**), выход 77%, 60 мг, желтый порошок $T_{\text{пл}}$ 186 – 188 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.65 (д, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.01 – 1.06 (м, 1H), 1.09 (д, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.43-1.57 (м, 3H), 1.64 (с, 3H), 1.65 – 1.76 (м, 3H), 2.21 (с, 3H), 2.80 – 2.89 (м, 2H), 3.31 – 3.33 (м, 2H), 6.33 (уш.с, 2H), 6.99 (т, $J=7.6$ Гц, 2H), 7.06 – 7.13 (м, 2H), 7.39 (д, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.39 (т, $J=7.6$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.9, 19.1, 20.6, 20.8, 24.8, 26.1, 30.5, 37.5, 48.3, 58.8, 65.6, 126.8, 127.6, 127.8, 129.3, 129.5, 130.6, 133.2, 135.1, 136.8, 143.3, 155.8. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 538, 708, 1469, 2942. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.2652, найдено 390.2659.



3-((*S*)-1-((*S*)-2-Метил-1-(1-((*S*)-1-(4-метил-2,6,7-триоксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-1H-тетразол-5-ил)пропил)пиперидин-2-ил)пиридин (**22ah**), выход 65%, 57 мг, желтое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.29 (д, $J=6.7$ Гц, 3H), 0.84 (с, 3H), 1.11 (д, $J=6.7$ Гц, 3H), 1.14 – 1.21 (м, 1H), 1.32 (д, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.38 – 1.45 (м, 1H), 1.50 – 1.73 (м, 4H), 2.36 – 2.52 (м, 2H), 3.24 (д, $J=10.6$ Гц, 1H), 3.31 – 3.36 (м, 2H), 3.86 (кв, $J=6.9$ Гц, 1H), 3.99 (с, 6H), 7.25 – 7.28 (м, 1H), 7.78 – 7.84 (м, 1H), 8.52 (дд, $J=1.4$ Гц, $J=3.3$ Гц, 1H), 8.62 (д, $J=1.6$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14.1, 16.6, 20.2, 24.4, 25.9, 30.7, 31.0, 38.9, 46.9, 56.8, 59.7, 61.6, 72.7, 107.2, 123.3, 135.5, 140.5, 148.6, 149.8, 153.5. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 721, 1001, 1091, 1265, 1464, 2933. HRMS (ESI):

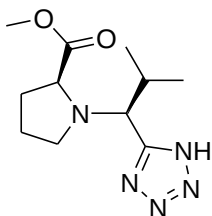
вычислено для $C_{23}H_{35}N_6O_3$ $[M+H]^+$ 443.2765, найдено 443.2767. $[\alpha]_D^{20} = -185.6^\circ$ (с 0.85, CH_2Cl_2).



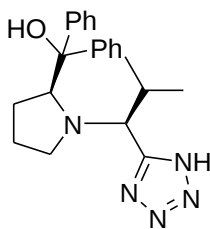
(*S*)-1-((*S*)-1-(1-Циклогексил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-фенилпиперидин (**22ai**), выход 87%, 64 мг, белое твердое вещество $T_{пл}$ 138 – 140°C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.44 (д, $J=6.6$ Гц, 3H), 0.79 – 0.89 (м, 1H), 1.13 – 1.22 (м, 3H), 1.25 (д, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.38 – 1.68 (м, 8H), 1.73 – 1.78 (м, 1H), 1.87 – 1.95 (м, 2H), 2.19 – 2.29 (м, 1H), 2.46 – 2.58 (м, 2H), 2.87 (дд, $J=2.5$ Гц, $J=8.2$ Гц, 1H), 3.15 – 3.22 (м, 1H), 3.37 (д, $J=12.3$ Гц, 1H), 3.64 (д, $J=10.7$ Гц, 1H), 7.30 – 7.39 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 20.0, 20.1, 24.6, 24.7, 24.8, 25.0, 26.0, 30.4, 32.3, 34.4, 39.4, 46.5, 56.5, 58.8, 65.6, 127.1, 127.2, 128.8, 144.9, 152.1. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 706, 750, 1095, 1450, 2935. HRMS (ESI): вычислено для $C_{22}H_{34}N_5$ $[M+H]^+$ 368.2809, найдено 368.2811.

Методика получения NH-тетразолов

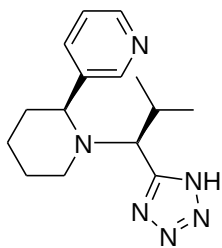
К раствору соответствующего тетразола (**22a**, **22c**, **22m**) (1 ммоль) в 10 мл MeOH добавили 10% палладий на угле (15 мг), после чего поместили в автоклав, заполненный водородом (20 атм). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов (контроль по ТСХ), после чего пропускали через целит, промывали метанолом и упаривали, в результате чего получали чистый продукт (**23a-c**).



(*S*)-Метил 1-((*S*)-2-метил-1-(1H-тетразол-5-ил)пропил)пирролидин-2-карбоксилат (**23a**), выход 79%, 199 мг, розовое масло; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.73 (д, $J=6.5$ Гц, 3H), 1.14 (д, $J=6.5$ Гц, 3H), 1.59 – 1.65 (м, 1H), 1.79 – 1.95 (м, 3H), 2.42 – 2.48 (м, 1H), 2.88 – 2.94 (м, 1H), 3.22 – 3.27 (м, 1H), 3.48 (т, $J=7.1$ Гц, 1H), 3.66 (с, 3H), 4.29 (д, $J=9.7$ Гц, 1H), 13.47 (уш.с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 19.4, 19.9, 23.5, 28.9, 30.2, 47.8, 52.2, 62.1, 62.7, 154.8, 173.9. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1173, 1200, 1436, 1736, 2960, 3101. HRMS (ESI): вычислено для $C_{11}H_{20}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 254.1612, найдено 254.1612. $[\alpha]_D^{20} = -78.5^\circ$ (с 0.78, CH_2Cl_2).



((S)-1-((S)-2-Метил-1-(1H-тетразол-5-ил)пропил)пирролидин-2-ил)дифенилметанол (5b), выход 88%, 331 мг, белый порошок $T_{пл}$ 133 – 135 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.42 (д, $J=6.5$ Гц, 3H), 0.88 (д, $J=6.5$ Гц, 3H), 0.96 – 1.01 (м, 1H), 1.53 – 1.63 (м, 2H), 1.75 – 1.82 (м, 1H), 2.41 – 2.47 (м, 1H), 3.23 – 3.45 (м, 3H), 4.82 (уш.с, 1H), 7.14 – 7.25 (м, 4H), 7.35 (т, $J=7.6$ Гц, 2H), 7.56 (д, $J=7.6$ Гц, 2H), 7.85 (д, $J=7.7$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 19.5, 20.0, 24.6, 28.5, 29.7, 49.5, 64.4, 71.1, 78.7, 125.6, 126.3, 127.0, 127.4, 128.3, 128.6, 144.5, 145.1, 155.3. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 702, 746, 1207, 1369, 1448, 2965, 3158, 3388. HRMS (ESI): вычислено для $C_{22}H_{28}N_5O$ $[M+H]^+$ 378.2288, найдено 378.2289. $[\alpha]_D^{20} = -83.4.0^\circ$ (с 0.67, CH_2Cl_2).

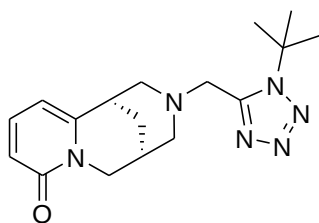


3-((S)-1-((S)-2-Метил-1-(1H-тетразол-5-ил)пропил)пиперидин-2-ил)пиридин (5c), выход 48%, 137 мг, желтый порошок $T_{пл}$ 168 – 170 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.53 (д, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.16 (д, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.20 – 1.23 (м, 1H), 1.37 – 1.47 (м, 1H), 1.57 – 1.78 (м, 4H), 2.49 – 2.57 (м, 2H), 2.97 (дд, $J=2.3$ Гц, $J=8.4$ Гц, 1H), 3.33 (д, $J=11.7$ Гц, 1H), 3.57 (д, $J=11.0$ Гц, 1H), 7.34 (дд, $J=2.9$ Гц, $J=4.9$ Гц, 1H), 7.84 (д, $J=4.0$ Гц, 1H), 7.99 (д, $J=7.8$ Гц, 1H), 8.37 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 19.9, 20.6, 24.5, 25.8, 28.9, 38.1, 46.1, 61.1, 62.7, 124.5, 137.1, 141.5, 145.8, 147.3, 153.9. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 714, 729, 1427, 2931, 3097. HRMS (ESI): вычислено для $C_{15}H_{23}N_6$ $[M+H]^+$ 287.1979, найдено 287.1980. $[\alpha]_D^{20} = -94.6^\circ$ (с 0.52, CH_2Cl_2).

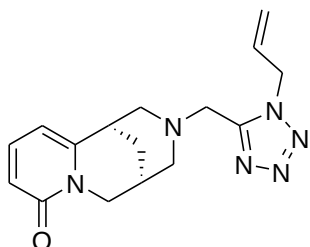
4.4. Синтез тетразольных производных цитизина.

Реакция азидо-Уги с цитизином

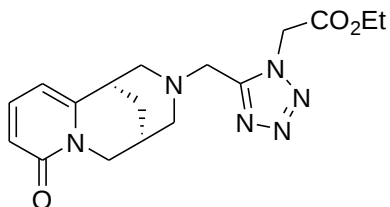
К раствору цитизина (0.2 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли альдегид (0.22 ммоль) (**25a-h**), $TMSN_3$ (0.22 ммоль) и изоцианид (**26a-g**) (0.22 ммоль). Полученный раствор выдерживали в течение 24 часов (контроль по ТСХ) при комнатной температуре. По окончании реакции смесь упаривали, продукт очищали колоночной хроматографией (CH_2Cl_2 /метанол = 20:1).



(1R,5S)-3-((1-(*tert*-бутил)-1H-тетразол-5-ил)метил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-8(2H)-он (**27a**) выход 94%, 62 мг, белое твердое вещество $T_{пл}$ 189 – 191 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.36 (с, 9H), 1.76 – 1.87 (м, 2H), 2.41 – 2.47 (м, 3H), 2.61 – 2.65 (м, 1H), 2.84 – 2.93 (м, 2H), 3.66 – 3.88 (м, 4H), 5.83 (дд, $J = 1.1$ Гц, $J = 5.8$ Гц, 1H), 6.28 (дд, $J = 1.3$ Гц, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.11 (дд, $J = 2.2$ Гц, $J = 6.9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 25.2, 27.5, 28.8, 34.6, 49.6, 51.6, 60.0, 60.1, 61.9, 104.5, 116.7, 138.4, 149.8, 150.3, 163.1. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 810, 1137, 1540, 1655, 2933. HRMS (ESI): вычислено для $C_{17}H_{25}N_6O$ $[M+H]^+$ 329.2084, найдено 329.2088. $[\alpha]_D^{20} = -225.6^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



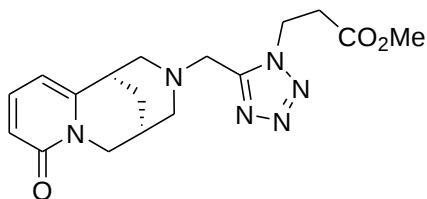
(1R,5S)-3-((1-(аллил)-1H-тетразол-5-ил)метил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-8(2H)-он (**27b**) выход 95%, 59 мг, белое твердое вещество $T_{пл}$ 137 – 139 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.79 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 1.89 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 2.43 – 2.48 (м, 3H), 2.54 – 2.58 (м, 1H), 2.75 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H), 2.96 (с, 1H), 3.65 – 3.80 (м, 3H), 3.93 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 4.41 – 4.51 (м, 2H), 4.84 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H), 5.11 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H), 5.49 – 5.58 (м, 1H), 5.89 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 6.38 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.22 (дд, $J = 2.1$ Гц, $J = 6.9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 25.1, 27.4, 34.7, 49.3, 49.7, 50.2, 60.0, 60.3, 104.5, 116.7, 119.6, 129.4, 138.7, 150.5, 151.0, 163.0. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 800, 1130, 1543, 1657, 2945. HRMS (ESI): вычислено для $C_{16}H_{21}N_6O$ $[M+H]^+$ 313.1771, найдено 313.1774. $[\alpha]_D^{20} = -219.4^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



Этил

2-(5-(((1R,5S)-8-оксо-5,6-дигидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-3(2H,4H,8H)-ил)метил)-1H-тетразол-1-ил)ацетат (**27c**) выход 98%, 70 мг, белое твердое вещество $T_{пл}$ 152 – 154 °C; 1H ЯМР (400 МГц,

CDCl₃): δ 1.23 (т, J= 7.1 Гц, 3H), 1.78 (д, J= 13.0 Гц, 1H), 1.88 (д, J= 13.0 Гц, 1H), 2.41 – 2.54 (м, 4H), 2.76 (д, J= 11.0 Гц, 1H), 2.96 (с, 1H), 3.76 – 3.79 (м, 4H), 4.11 – 4.16 (м, 2H), 4.48 (д, J= 11.0 Гц, 1H), 4.68 (д, J= 11.0 Гц, 1H), 5.88 (дд, J= 1.0 Гц, J= 5.9 Гц, 1H), 6.43 (дд, J= 1.3 Гц, J= 7.8 Гц, 1H), 7.23 (дд, J= 2.3 Гц, J= 6.9 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 13.9, 25.0, 27.4, 34.7, 47.5, 49.7, 51.1, 60.2, 60.6, 62.5, 104.3, 117.1, 138.5, 150.2, 152.0, 162.9, 165.3. ИК спектр (KBr, см⁻¹): 810, 1018, 1219, 1545, 1653, 1751, 2937. HRMS (ESI): вычислено для C₁₇H₂₃N₆O₃ [M+H]⁺ 359.1826, найдено 359.1829. [α]_D²⁰=-156.4° (с 1.0, CH₂Cl₂)

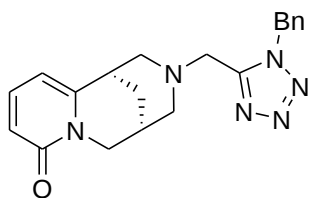


Метил

3-(5-(((1R,5S)-8-оксо-5,6-дигидро-1H-1,5-

метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-3(2H,4H,8H)-ил)метил)-1H-тетразол-1-ил)пропаноат

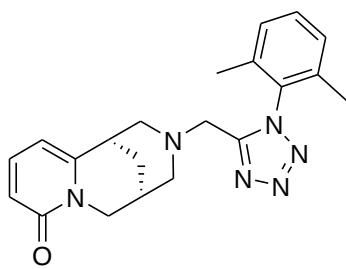
(27d) выход 98%, 70 мг, желтое масло; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.72 (д, J= 13.0 Гц, 1H), 1.81 (д, J= 13.0 Гц, 1H), 2.35 – 2.53 (м, 4H), 2.61 (т, J= 6.0 Гц, 2H), 2.81 (д, J= 11.0 Гц, 1H), 2.89 (с, 1H), 3.46 (с, 3H), 3.66 – 3.89 (м, 5H), 4.11 – 4.17 (м, 1H), 5.81 (д, J= 6.9 Гц, 1H), 6.24 (дд, J= 1.1 Гц, J= 7.9 Гц, 1H), 7.11 – 7.15 (м, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 24.9, 27.3, 32.8, 34.6, 41.8, 49.5, 50.0, 51.7, 59.8, 60.1, 104.3, 116.1, 138.6, 150.5, 151.5, 162.8, 170.3. ИК спектр (KBr, см⁻¹): 802, 1547, 1653, 1783, 2945. HRMS (ESI): вычислено для C₁₇H₂₃N₆O₃ [M+H]⁺ 359.1826, найдено 359.1830. [α]_D²⁰=-22.2° (с 1.0, CH₂Cl₂).



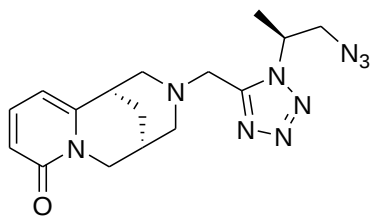
(1R,5S)-3-((1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-3,4,5,6-

тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-8(2H)-он **(27e)** выход 89%, 65 мг,

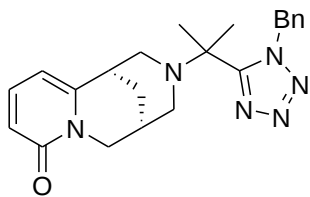
бесцветное масло; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.72 – 1.90 (м, 2H), 2.31 – 2.43 (м, 3H), 2.45 – 2.60 (м, 2H), 2.94 (с, 1H), 3.38 (д, J = 14.0 Гц, 1H), 3.43 (д, J = 14.0 Гц, 1H), 3.75 (дд, J = 15.5 Гц, J = 6.9 Гц, 1H), 3.97 (д, J = 15.6 Гц, 1H), 4.96 (д, J = 15.2 Гц, 1H), 5.03 (д, J = 15.2 Гц, 1H), 5.93 (дд, J = 0.8 Гц, J = 6.9 Гц, 1H), 6.36 (дд, J = 1.1 Гц, J = 9.0 Гц, 1H), δ 6.69 – 6.77 (м, 2H), 7.13 – 7.23 (м, 4H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 24.9, 27.2, 34.6, 49.7, 50.0, 50.3, 59.6, 60.2, 104.4, 116.6, 126.9, 128.3, 128.6, 132.6, 138.6, 150.5, 150.8, 162.9. ИК спектр (KBr, см⁻¹): 727, 800, 1139, 1546, 1653, 2806, 2939. HRMS (ESI): вычислено для C₂₀H₂₃N₆O [M+H]⁺ 363.1928, найдено 363.1929. [α]_D²⁰=-130.2° (с 1.0, CH₂Cl₂).



(1R, 5S)-3-((1-(2,6-Диметилфенил)-1H-тетразол-5-ил)метил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1, 2-a][1,5] диазоцин-8 (2H)-он (**27f**) выход 96%, 72 мг, желтое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.52 (с, 3H), 1.67 (с, 3H), 1.70 – 1.82 (м, 2H), 2.35 (уш.с, 1H), 2.44 – 2.50 (м, 2H), 2.77 – 2.74 (д, $J = 10.9$ Гц, 1H), 2.87 – 2.89 (м, 2H), 3.30 – 3.42 (м, 2H), 3.58 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 3.71 – 3.80 (м, 1H), 5.80 (дд, $J = 1.2$ Гц, $J = 6.8$ Гц, 1H), 6.31 (дд, $J = 1.3$ Гц, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.01 – 7.26 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 16.3, 16.8, 25.0, 27.4, 34.6, 49.2, 49.3, 60.0, 60.4, 104.5, 116.6, 128.3, 128.6, 130.8, 131.2, 135.0, 135.7, 138.5, 150.3, 151.6, 163.2. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 732, 798, 912, 1134, 1547, 1568, 1655, 2939. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.2084, найдено 377.2091. $[\alpha]_D^{20} = -127.0^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

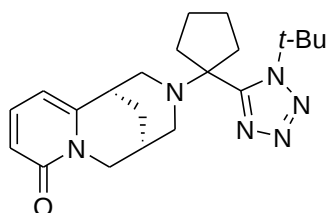


(1R, 5S)-3-((1-((S)-1-Азидопропан-2-ил)-1H-тетразол-5-ил)метил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5] диазоцин-8(2H)-он (**27g**) выход 91%, 65 мг, бесцветное масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.38 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 1.77 – 1.90 (м, 2H), 2.39 – 2.44 (м, 2H), 2.57 – 2.59 (м, 1H), 2.67 – 2.70 (м, 1H), 2.87 – 2.90 (м, 1H), 3.03 (с, 1H), 3.28 – 3.36 (м, 1H), 3.44 – 3.54 (м, 1H), 3.73 – 3.81 (м, 4H), 4.25 – 4.34 (м, 1H), 5.98 (дд, $J = 1.1$ Гц, $J = 5.8$ Гц, 1H), 6.39 (дд, $J = 1.3$ Гц, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.26 – 7.30 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.6, 25.1, 27.3, 34.9, 49.7, 50.7, 54.0, 55.3, 59.5, 59.5, 61.4, 104.7, 116.6, 138.8, 150.5, 151.3, 163.0. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 734, 800, 1547, 1653, 2108, 2940. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_9\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.1942, найдено 356.1946 $[\alpha]_D^{20} = -181.8^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



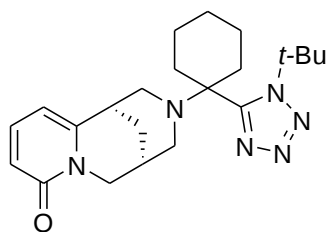
(1R,5S)-3-(2-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1, 2-a][1,5]диазоцин-8 (2H)-он (**27h**) выход 94%, 73 мг, бесцветное масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.17 (с, 3H), 1.31 (с, 3H), 1.75 (д, $J = 12.8$

Гц, 1H), 1.84 (д, J= 12.8 Гц, 1H), 2.31 (уш.с, 1H), 2.45 (с, 1H), 2.53 – 2.58 (м, 2H), 2.68 (уш.с, 1H), 2.93 (с, 1H), 3.82 – 3.95 (м, 2H), 4.83 (д, J= 16.2 Гц, 1H), 5.17 (д, J= 16.2 Гц, 1H), 5.88 (д, J= 6.5 Гц, 1H), 6.43 (д, J= 9.0 Гц, 1H), 6.74 (д, J= 7.0 Гц, 2H), 7.10 – 7.16 (м, 3H), 7.23 – 7.26 (м, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 25.6, 27.6, 35.0, 50.0, 50.1, 52.5, 54.4, 57.1, 104.7, 116.9, 125.9, 127.7, 128.7, 134.6, 139.1, 151.2, 158.7, 163.2. ИК спектр (KBr, см⁻¹): 734, 796, 1159, 1540, 1651, 2914. HRMS (ESI): вычислено для C₂₂H₂₇N₆O [M+H]⁺ 391.2241, найдено 391.2242. [α]_D²⁰=-111.0° (с 1.0, CH₂Cl₂)



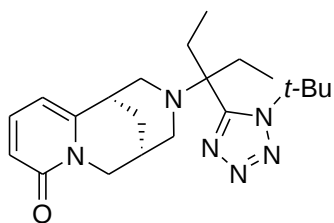
(1R,5S)-3-(1-(1-(*трет*-Бутил)-1H-тетразол-5-ил)циклопентил)-

3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо [1, 2-а][1,5]диазоцин-8 (2H)-он (**27i**) выход 86%, 66 мг, белое твердое вещество T_{пл} 237 – 239 °C; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.39 (с, 9H), 1.41 – 1.67 (м, 5H), 1.71 – 1.83 (м, 2H), 2.00 – 2.17 (м, 3H), 2.47 (уш.с, 1H), 2.57 – 2.61 (м, 3H), 2.72 – 2.81 (м, 1H), 2.91 (уш.с, 1H), 3.78 – 3.86 (м, 2H), 5.84 (д, J= 6.7 Гц, 1H), 6.36 (дд, J= 1.2 Гц, J= 7.8 Гц, 1H), 7.14 (дд, J= 2.2 Гц, J= 6.9 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 25.0, 25.4, 25.7, 27.5, 30.3, 34.8, 49.5, 52.6, 54.3, 63.8, 70.0, 104.7, 117.0, 138.6, 150.9, 158.1, 163.3. ИК спектр (KBr, см⁻¹): 800, 1135, 1545, 1574, 1655, 2951. HRMS (ESI): вычислено для C₂₁H₃₁N₆O [M+H]⁺ 383.2554, найдено 383.2559. [α]_D²⁰=-262,6° (с 1.0, CH₂Cl₂).

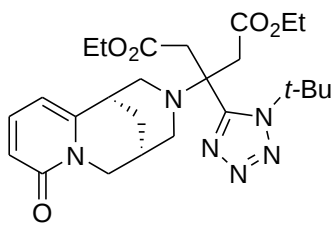


(1R, 5S)-3-(1-(1-(*трет*-Бутил)-1H-тетразол-5-ил)циклогексил)-

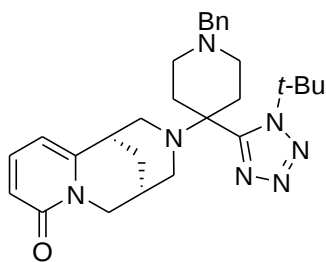
3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1, 2-а][1,5] диазоцин-8 (2H)-он (**27j**) выход 99%, 79 мг, белый порошок T_{пл} 213 – 215 °C; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.08 – 1.18 (м, 1H), 1.39 (с, 9H), 1.46 – 1.94 (м, 10H), 2.33 – 2.52 (м, 3H), 2.70 – 2.95 (м, 4H), 3.52 – 3.91 (м, 2H), 5.71 – 5.89 (м, 1H), 6.32 (дд, J= 1.1 Гц, J= 7.9 Гц, 1H), 7.08 – 7.19 (м, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 23.2, 23.4, 25.7, 25.8, 27.8, 30.3, 35.0, 49.6, 51.8, 53.4, 62.5, 63.7, 104.6, 116.8, 138.5, 151.2, 155.7, 163.3. ИК спектр (KBr, см⁻¹): 796, 1124, 1267, 1545, 1579, 1653, 2921. HRMS (ESI): вычислено для C₂₂H₃₃N₆O [M+H]⁺ 397.2710, найдено 397.2704. [α]_D²⁰=-243,2° (с 1.0, CH₂Cl₂).



(1R,5S)-3-(3-(1-(*трет*-Бутил)-1H-тетразол-5-ил)пентан-3-ил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-*а*][1,5]диазоцин-8(2H)-он (**27l**) выход 96%, 74 мг, белый порошок $T_{пл}$ 162 – 164 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.71 (т, J = 7.4 Гц, 3H), 0.84 (т, J = 7.4 Гц, 3H), 1.48 (с, 9H), 1.78 – 1.81 (м, 2H), 2.09 – 2.25 (м, 4H), 2.45 (уш.с, 1H), 2.68 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 2.89 – 2.92 (м, 4H), 3.84 – 3.86 (м, 2H), 5.89 (дд, J = 0.9 Гц, J = 5.9 Гц, 1H), 6.40 (дд, J = 1.3 Гц, J = 7.9 Гц, 1H), 7.17 – 7.21 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 10.3, 10.5, 26.1, 26.5, 27.1, 27.9, 29.7, 30.8, 35.2, 49.6, 52.6, 53.7, 64.4, 64.9, 104.9, 117.1, 138.7, 151.1, 156.5, 163.4. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 800, 980, 1217, 1547, 1579, 1657, 2940. HRMS (ESI): вычислено для $C_{21}H_{33}N_6O$ $[M+H]^+$ 385.2710, найдено 385.2715. $[\alpha]_D^{20}$ =-132,8° (с 1.0, CH_2Cl_2).

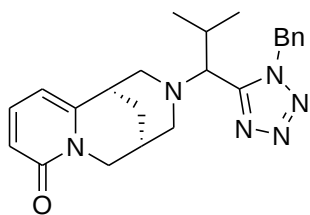


Диметил-3-(1-(*трет*-бутил)-1H-тетразол-5-ил)-3-((1R,5S)-8-оксо-5,6-дигидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-*а*][1,5]диазоцин-3(2H,4H,8H)-ил)пентандиоат (**27n**) выход 62%, 62 мг, желтое масло; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.08 – 1.21 (м, 6H), 1.44 – 1.47 (м, 3H), 1.70 (с, 9H), 1.81 – 1.98 (м, 3H), 2.54 – 2.70 (м, 2H), 2.98 – 3.07 (м, 2H), 3.56 – 3.68 (м, 2H), 3.82 – 4.08 (м, 6H), 6.01 (дд, J = 1.1 Гц, J = 5.8 Гц, 1H), 6.39 – 6.43 (м, 1H), 7.20 – 7.28 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 14.0, 14.3, 25.3, 27.3, 29.7, 30.5, 30.6, 34.5, 35.0, 49.2, 53.2, 54.1, 59.0, 61.0, 93.4, 104.8, 117.5, 138.7, 148.9, 157.1, 163.2, 167.9, 169.7. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 802, 1147, 1547, 1583, 1658, 1734, 2981. HRMS (ESI): вычислено для $C_{25}H_{37}N_6O_5$ $[M+H]^+$ 501.2820, найдено 501.2828. $[\alpha]_D^{20}$ =-219,5° (с 0.4, CH_2Cl_2).



(1R,5S)-3-(1-Бензил-4-(1-(*трет*-бутил)-1H-тетразол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-*а*][1,5]диазоцин-8(2H)-он

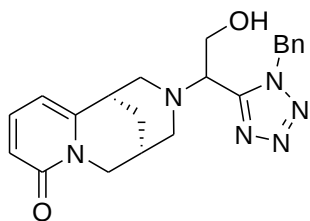
(2H)-он (**27o**) выход 82%, 80 мг, желтое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.44 (с, 9H), 1.73 – 1.85 (м, 2H), 2.06 – 3.07 (м, 12H), 3.16 – 3.67 (м, 4H), 3.79 – 3.94 (м, 2H), 5.76 – 5.85 (м, 1H), 6.41 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.21 – 7.23 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 25.7, 27.7, 30.5, 31.9, 34.9, 49.6, 51.9, 52.9, 53.3, 61.2, 62.3, 63.7, 104.5, 116.8, 126.8, 128.0, 128.7, 128.9, 138.0, 138.5, 151.0, 155.3, 163.2. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 734, 798, 1547, 1655, 1783, 2939. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.3132, найдено 488.3139. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -166,2^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



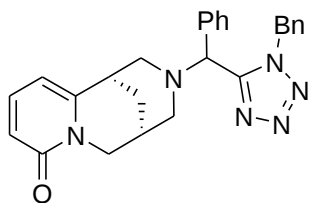
(1R,5S)-3-(1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1, 2-a][1,5] диазоцин-8 (2H)-он (**27p**) выход 94%, 76 мг, два диастереомера в соотношении – 2:1

1^{ый} диастереомер – бесцветное масло, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.12 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.36 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.12 – 1.18 (м, 1H), 1.52 – 1.56 (м, 1H), 1.75 – 1.78 (м, 1H), 2.04 – 2.11 (м, 2H), 2.19 (уш.с, 1H), 2.43 – 2.47 (м, 2H), 2.91 (уш.с, 1H), 2.98 (д, $J = 11.3$ Гц, 1H), 3.22 (д, $J = 10.9$ Гц, 1H), 3.70 – 3.76 (м, 1H), 3.97 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 5.41 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 5.58 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 5.99 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 6.35 – 6.37 (м, 1H), 7.09 – 7.27 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.2, 19.2, 25.3, 28.0, 28.9, 34.6, 49.6, 50.8, 53.3, 59.2, 64.2, 104.7, 116.2, 127.6, 128.8, 128.9, 133.3, 138.4, 150.8, 152.6, 163.2. ИК спектр (KRS-5, cm^{-1}): 729, 800, 910, 1143, 1547, 1651, 2962. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.2397, найдено 405.2405

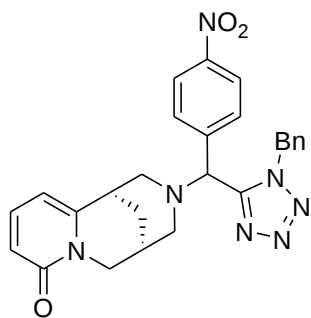
2^{ой} диастереомер – бесцветное масло, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.23 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.74 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.57 – 1.59 (м, 1H), 1.78 – 1.82 (м, 1H), 2.18 – 2.45 (м, 5H), 2.60 (д, $J = 11.5$ Гц, 1H), 2.75 (уш.с, 1H), 3.06 – 3.14 (м, 2H), 3.74 – 3.81 (м, 1H), 4.10 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 5.31 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 5.53 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 5.82 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H), 6.37 – 6.39 (м, 1H), 7.09 – 7.27 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.5, 19.6, 25.6, 27.5, 29.1, 34.5, 49.7, 50.8, 53.8, 59.1, 64.6, 104.3, 116.6, 127.5, 128.9, 129.0, 133.5, 138.6, 150.6, 152.6, 163.2. ИК спектр (KRS-5, cm^{-1}): 730, 798, 910, 1143, 1547, 1651, 2962. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.2397, найдено 405.2405



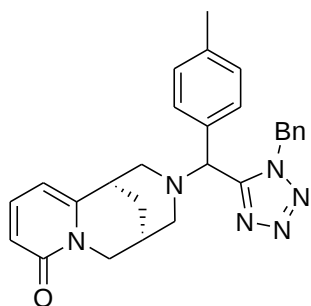
(1R, 5S)-3-(1-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-гидроксиэтил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5] диазоцин-8 (2H)-он (**27q**) выход 85%, 67 мг, бесцветное масло; смесь двух диастереомеров в соотношении 1.1:1 (сигнал минорного диастереомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.76 – 1.92 (м, 2H), 2.30 (2.27) (уш.с, 1H), 2.42 – 2.48 (м, 1H), 2.79 (2.68) (д, $J = 9.9$ (11.1) Гц, 1H), 2.87 – 3.05 (м, 2H), 3.13 (3.16) (с, 1H), 3.53 – 4.17 (м, 6H), 4.83 (4.79) (д, $J = 6.6$ (6.3) Гц, 1H), 5.42 (5.13) (д, $J = 15.4$ (15.5) Гц, 1H), 6.12 (5.79) (д, $J = 6.2$ (6.4) Гц, 1H), 6.39 – 6.43 (м, 1H), 6.94 – 6.96 (6.85 – 6.87) (м, 2H), 7.19 – 7.33 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 25.3 (25.2), 27.9 (27.4), 35.3 (34.9), 50.0 (49.7), 50.2 (50.1), 55.5 (54.8), 58.4 (58.0), 58.8 (58.8), 59.6 (59.4), 104.9, (104.9), 116.8 (116.5), 127.2 (126.8), 128.5 (128.5), 129.0 (128.9), 133.3 (133.2), 139.2 (139.0), 151.2 (150.8), 152.8 (152.7), 163.3 (163.3). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 729, 804, 1263, 1546, 1645, 2962, 3317. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.2034, найдено 393.2037.



(1R, 5S)-3-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)(фенил)метил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5] диазоцин-8 (2H)-он (**27r**) выход 87%, 76 мг, бесцветное масло; смесь двух диастереомеров в соотношении 1.9:1 (сигнал минорного диастереомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.65 – 1.73 (м, 1H), 1.84 (д, $J = 12.4$ Гц, 1H), 2.33 – 2.47 (м, 2H), 2.55 – 2.75 (м, 3H), 2.91 (с, 1H), 3.78 – 3.86 (м, 1H), 4.03 – 4.11 (м, 1H), 4.90 (4.77) (с, 1H), 5.16 – 5.26 (м, 2H), 5.87 – 5.90 (м, 1H), 6.49 – 6.52 (м, 1H), 6.79 – 6.85 (м, 3H), 7.02 – 7.40 (м, 8H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 25.4 (25.3), 27.7 (27.7), 35.0 (35.0), 49.7 (49.9), 50.6 (50.4), 56.4 (56.4), 56.9 (56.6), 63.2 (63.3), 104.9 (104.8), 116.5 (116.6), 127.0 (126.7), 128.0 (127.9), 128.2 (128.2), 128.3 (128.3), 128.8 (128.7), 129.1 (129.6), 132.1 (132.3), 133.3 (133.0), 138.7 (138.9), 150.9 (150.7), 153.2 (153.1), 163.3 (163.3). ИК спектр (KRS-5, cm^{-1}): 730, 800, 910, 1160, 1546, 1651, 2960. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.2241.

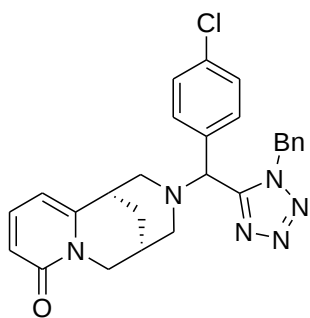


(1R, 5S)-3-((1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)(4-нитрофенил)метил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1, 2-a][1,5] диазоцин-8 (2H)-он (**27s**) выход 74%, 71 мг, желтое масло; смесь двух диастереомеров в соотношении 2:1 (сигнал минорного диастереомера в скобках). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.61 – 2.21 (м, 3H), 2.37 – 2.79 (м, 4H), 2.91 – 3.04 (м, 1H), 3.74 – 3.89 (м, 1H), 3.99 – 4.22 (м, 2H), 5.02 (4.88) (с, 1H), 5.16 – 5.77 (м, 2H), 5.88 – 5.91 (м, 1H), 6.51 – 6.54 (6.31 – 6.34) (м, 1H), 6.84 – 7.37 (м, 7H), 7.87 – 8.15 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 25.2 (25.5), 27.8 (27.7), 34.9 (35.1), 49.6 (43.0), 50.9 (50.6), 57.0 (56.0), 61.9 (62.5), 73.8 (72.8), 104.8 (104.4), 116.7 (116.9), 123.0 (123.1), 127.0 (126.5), 129.0 (128.5), 129.3 (129.3), 130.1 (130.5), 132.7 (132.8), 138.7 (138.6), 140.7 (142.6), 147.4 (147.6), 150.6 (150.2), 151.9 (152.0), 163.2 (163.1). ИК спектр (KRS-5, cm^{-1}): 732, 798, 910, 1348, 1546, 1651, 2941. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484.2092, найдено 484.2091.

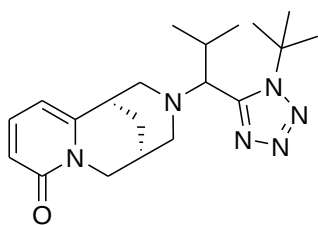


(1R,5S)-3-((1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)(4-толил)метил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1, 2-a][1,5] диазоцин-8 (2H)-он (**27t**) выход 92%, 83 мг, бесцветное масло; смесь двух диастереомеров в соотношении 1.6:1 (сигнал минорного диастереомера в скобках). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.59 – 1.66 (м, 1H), 1.76 – 1.79 (м, 1H), 2.15 (2.18) (с, 3H), 2.28 – 2.43 (м, 2H), 2.46 – 2.66 (м, 3H), 2.87 (уш.с, 1H), 3.71 – 3.80 (м, 1H), 3.95 (4.02) (д, $J = 15.5$ (15.5) Гц, 1H), 4.80 (4.70) (с, 1H), 5.11 – 5.21 (м, 2H), 5.88 (5.82) (дд, $J = 0.9$ (0.8) Гц, $J = 6.9$ (6.8) Гц, 1H), 6.41 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 6.72 – 6.96 (м, 6H), 7.10 – 7.24 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.7, 25.2, 27.5, 34.9 (34.7), 49.5 (49.6), 50.3 (50.2), 56.4 (56.2), 56.6 (56.5), 62.8 (62.8), 104.6 (104.4), 116.4 (116.4), 126.8 (126.5), 128.2 (128.0), 128.6 (128.2), 128.7 (128.6), 128.9 (128.9), 129.9, 133.0 (133.0), 137.9 (138.1), 138.5 (138.6), 150.8 (150.6), 153.2 (153.1), 163.0 (163.0). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 725, 796,

1137, 1545, 1651, 2937. HRMS (ESI): вычислено для $C_{27}H_{29}N_6O$ $[M+H]^+$ 453.2397, найдено 453.2401.

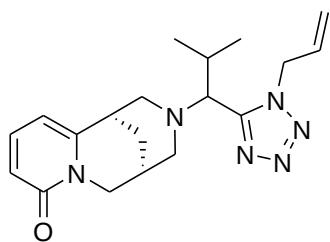


(1R,5S)-3-((1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)(4-хлорфенил)метил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]дiazоцин-8(2H)-он (**27u**) выход 89%, 84 мг, коричневое масло; смесь двух диастереомеров в соотношении 1.8:1 (сигнал минорного диастереомера в скобках). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.56 – 1.85 (м, 2H), 2.24 – 2.64 (м, 5H), 2.87 (с, 1H), 3.73 (td, $J=6.4$ Гц, $J=15.6$ Гц, 1H), 3.94 (4.03) (д, $J = 15.5$ (15.5) Гц, 1H), 4.84 (4.71) (с, 1H), 5.09 – 5.31 (м, 2H), 5.86 (5.81) (д, $J = 6.7$ (6.8) Гц, 1H), 6.36 – 6.44 (м, 1H), 6.70 – 7.26 (м, 10H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 25.1 (25.1), 27.5 (27.5), 34.8 (34.7), 49.5 (49.6), 50.5 (50.3), 56.2 (56.2), 56.5 (56.5), 62.0 (62.4), 104.6 (104.4), 116.4 (116.5), 126.8 (126.4), 128.1 (128.1), 128.7 (128.4), 129.6, 130.4, 131.6 (131.6), 132.8 (132.8), 133.9 (134.2), 138.5 (138.7), 150.6 (150.4), 152.5 (152.6), 163.0 (162.9). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 723, 795, 1089, 1545, 1651, 2814, 2937. HRMS (ESI): вычислено для $C_{26}H_{26}ClN_6O$ $[M+H]^+$ 473.1851, найдено 473.1855.

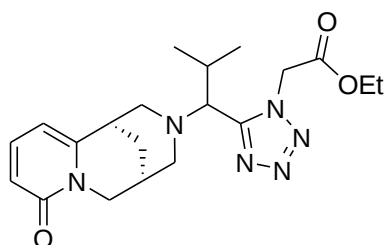


(1R,5S)-3-(1-(1-(трет-Бутил)-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]дiazоцин-8(2H)-он (**27v**) выход 80%, 59 мг, бесцветное масло; смесь двух диастереомеров в соотношении 1.9:1 (сигнал минорного диастереомера в скобках). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.46 – 0.53 (м, 6H), 1.14 (0.90) (д, $J = 7.0$ (6.5) Гц, 2H), 1.67 (1.63) (с, 9H), 1.81 – 1.84 (м, 1H), 2.36 – 2.38 (м, 2H), 2.70 – 2.73 (2.57 – 2.60) (м, 1H), 2.93 – 2.96 (2.88 – 2.90) (м, 2H), 3.13 – 3.16 (3.18 – 3.21) (м, 1H), 3.61 – 3.82 (м, 2H), 3.97 – 4.05 (м, 1H), 6.01 – 6.03 (5.85 – 5.87) (м, 1H), 6.40 – 6.42 (6.31 – 6.33) (м, 1H), 7.22 – 7.26 (7.13 – 7.17) (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 19.1 (19.0), 20.7 (20.4), 25.6 (25.8), 28.3 (27.9), 30.7 (31.1), 31.1 (30.8), 35.1 (35.5), 49.8 (49.7), 54.3 (54.5), 59.3 (59.5), 62.1 (61.4), 65.7 (65.6), 105.0 (104.7), 116.4 (116.2), 138.6 (138.7),

151.1 (150.6), 152.8 (152.4), 163.4 (163.2). ИК спектр (KRS-5, cm^{-1}): 733, 802, 920, 1547, 1651, 2964. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.2554, найдено 371.2554.

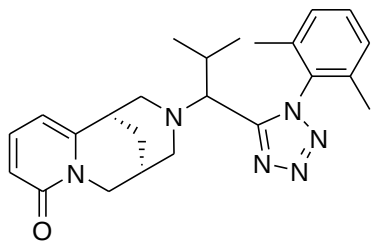


(1R,5S)-3-(1-(1-Аллил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8(2H)-он (**27w**) выход 84%, 60 мг, коричневое масло; смесь двух диастереомеров в соотношении 2.1:1 (сигнал минорного диастереомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.50 (0.53 (д, $J = 6.6$ Гц), 0.86 (д, $J = 6.6$ Гц)) (дд, $J = 1.9$ Гц, $J = 4.7$ Гц, 6H), 1.17 (1.23) (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 1.62 – 1.67 (м, 1H), 1.86 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H), 2.20 – 2.26 (м, 1H), 2.33 – 2.53 (м, 2H), 2.75 – 2.80 (2.64 – 2.67) (м, 1H), 2.97 (2.89) (с, 1H), 3.04 – 3.07 (3.12 – 3.15) (м, 1H), 3.30 (3.23) (д, $J = 10.9$ (10.7) Гц, 1H), 3.79 – 3.86 (м, 1H), 4.08 (4.14) (д, $J = 15.4$ (15.6) Гц, 1H), 4.70 – 5.04 (м, 2H), 5.11 – 5.36 (м, 2H), 5.84 – 5.95 (м, 1H), 6.05 (дд, $J = 1.1$ Гц, $J = 5.8$ Гц, 1H), 6.41 – 6.46 (м, 1H), 7.21 – 7.30 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.6 (19.0), 20.1 (20.1), 25.6 (25.7), 28.3 (27.6), 29.2 (29.2), 34.8 (35.5), 49.5 (49.2), 49.8 (49.7), 53.7 (54.3), 59.9 (59.9), 64.6 (64.7), 105.0 (104.6), 116.6 (116.6), 120.5 (120.0), 130.4 (130.4), 138.7 (138.7), 150.9 (150.6), 152.5 (152.5), 163.4 (163.3). ИК спектр (KRS-5, cm^{-1}): 732, 800, 918, 1160, 1546, 1650, 2960. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.2241, найдено 355.2241.

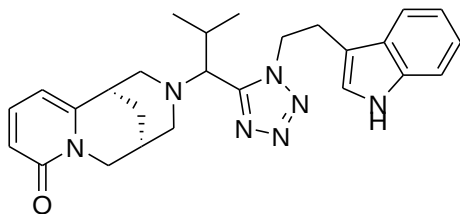


(Метил2-(5-(2-метил-1-((1R,5S)-8-оксо-5,6-дигидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-3(2H,4H,8H)-ил)пропил-1H-тетразол-1-ил) ацетат (**27x**) выход 81%, 65 мг, коричневое масло; смесь двух диастереомеров в соотношении 1.6:1 (сигнал минорного диастереомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.53 ((0.59) (д, $J = 6.6$ Гц)), (0.87 (д, $J = 6.6$ Гц)) (дд, $J = 6.6$ Гц, $J = 9.7$ Гц, 6H), 1.17 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H), 1.23 – 1.26 (м, 3H), 1.63 – 1.69 (м, 1H), 1.84 – 1.87 (м, 1H), 2.23 – 2.48 (м, 3H), 2.75 – 3.28 (м, 4H), 3.78 – 3.85 (м, 1H), 4.02 – 4.25 (м, 3H), 4.83 – 5.20 (м, 2H), 6.04 (5.88) (дд, $J = 1.0$ (0.9) Гц, $J = 5.9$ (5.9) Гц, 1H), 6.41 – 6.45 (м, 1H), 7.20 – 7.29 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 13.9 (13.9), 18.6 (19.0), 19.7 (19.8), 25.6 (25.7), 28.2 (27.6), 29.2 (29.2), 34.9 (35.5), 47.6 (47.6), 49.8 (49.8), 53.9 (54.7), 59.3 (58.5), 62.8 (62.8), 64.5 (64.7), 105.0 (104.6), 116.6

(116.6), 138.7 (138.7), 150.9 (150.5), 153.4 (153.4), 165.2 (163.4). 172.0 (171.0). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 802, 1195, 1549, 1653, 1757, 2962. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.2296, найдено 401.2300.

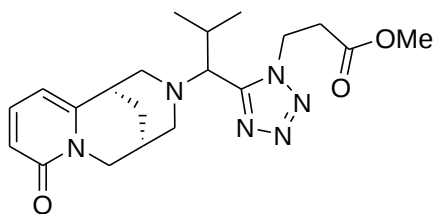


(1R,5S)-3-(1-(1-(2,6-Диметилфенил)-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]дiazоцин-8 (2H)-он (**27y**) выход 90%, 75 мг, желтое масло; смесь двух диастереомеров в соотношении 2:1 (сигнал минорного диастереомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.47 – 0.64 (0.65 – 0.67) (м, 6H), 1.12 (0.88 – 1.01) (d (м), $J = 6.9$ Гц, 1H), 1.51 – 1.56 (м, 1H), 1.76 – 1.76 (м, 1H), 1.90 – 1.94 (м, 5H), 2.11 – 2.48 (м, 5H), 2.75 – 3.06 (м, 3H), 3.69 – 3.97 (м, 2H), 5.96 (5.82) (дд, $J = 1.0$ (1.0) Гц, $J = 5.9$ (5.9) Гц, 1H), 6.36 (6.31) (дд, $J = 1.1$ (1.1) Гц, $J = 7.9$ (7.9) Гц, 1H), 7.11 – 7.24 (м, 3H), 7.32 – 7.35 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.0 (17.9), 18.5 (18.3), 19.0 (18.9), 19.8 (19.8), 20.6 (20.7), 25.5 (25.6), 28.2 (27.5), 29.8 (29.9), 34.8 (35.4), 49.4 (49.7), 54.3 (59.3), 64.0 (63.9), 104.8 (104.6), 116.5 (116.4), 128.9 (128.9), 129.0 (129.0), 130.7, 131.7, 134.2 (134.3), 136.0 (136.2), 138.5 (138.4), 150.7 (150.5), 154.4 (154.4), 163.2 (163.2). ИК спектр (KRS-5, cm^{-1}): 730, 796, 918, 1142, 1547, 1654, 2960. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.2554, найдено 419.2554.

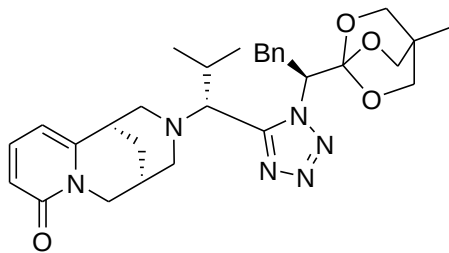


(1R,5S)-3-((R)-1-(1-(2-(1H-Индол-3-ил)этил)-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]дiazоцин-8(2H)-он (**27z**) выход 98%, 89 мг, коричневое масло; смесь двух диастереомеров в соотношении 1.9:1 (сигнал минорного диастереомера в скобках). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.15 (0.17) (д, $J = 6.7$ (6.6) Гц, 3H), 0.33 (0.61) (д, $J = 6.7$ (6.6) Гц, 3H), 1.36 – 1.42 (м, 1H), 1.51 – 1.70 (м, 2H), 1.95 – 2.40 (м, 4H), 2.82 – 2.89 (2.67 – 2.70) (м, 3H), 3.32 – 4.05 (м, 4H), 4.29 – 4.51 (м, 2H), 5.99 (5.67) (д, $J = 6.9$ (6.9) Гц, 1H), 6.35 – 6.40 (м, 1H), 6.83 (6.76) (д, $J = 2.2$ (2.2) Гц, 1H), 7.06 – 7.51 (м, 5H), 9.56 (9.69) (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.4 (19.0), 19.2 (19.2), 19.3 (19.4), 25.7 (25.2), 27.9 (27.3), 28.8 (28.7), 34.7 (35.0), 47.5 (47.3), 49.7 (49.8), 53.7 (53.8), 58.3 (57.8), 64.1 (63.9), 105.1 (104.7), 109.3

(109.3), 111.6 (111.7), 116.1 (116.0), 117.5 (117.5), 119.4 (119.3), 121.8 (121.8), 123.4 (123.6), 126.5 (126.5), 136.3 (136.3), 138.7 (138.8), 151.1 (150.8), 152.7 (152.9), 163.4 (163.2). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 742, 806, 1549, 1645, 2962, 3424. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458.2663, найдено 458.2666.



Метил 3-(5-(2-метил-1-((1R,5S)-8-оксо-5,6-дигидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5] диазоцин-3(2H,4H,8H)-ил)пропил)-1H-тетразол-1-ил)пропаноат (27aa) выход 86%, 69 мг, желтое масло; смесь двух диастереомеров в соотношении 1.8:1 (сигнал минорного диастереомера в скобках) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.44 – 0.46 (0.48 – 0.81) (м, 6H), 1.09 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 1.57 (т, $J = 12.7$ Гц, 1H), 1.78 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H), 2.14 – 2.54 (м, 4H), 2.81 – 2.99 (м, 4H), 3.34 – 3.38 (м, 1H), 3.58 (3.56) (с, 3H), 3.70 – 3.78 (м, 1H), 3.95 – 4.07 (м, 1H), 4.41 – 4.48 (4.33 – 4.36) (м, 2H), 5.98 (5.83) (д, $J = 6.9$ (6.8) Гц, 1H), 6.30 – 6.35 (м, 1H), 7.18 – 7.22 (7.13 – 7.17) (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.4 (18.9), 19.6 (19.8), 25.4 (25.5), 28.1 (27.4), 28.8 (28.8), 33.2 (33.6), 34.7 (35.3), 42.4 (42.2), 49.6 (49.6), 52.0 (52.0), 53.6 (54.4), 59.3 (58.3), 64.1 (64.1), 104.8 (104.5), 116.3 (116.2), 138.5 (138.6), 150.9 (150.5), 152.5 (152.6), 163.2 (163.1), 170.0 (170.2). ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 732, 800, 1549, 1653, 1738, 2954. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.2296, найдено 401.2297.



(1R,5S)-3-((R)-2-Метил-1-(1-((S)-1-(4-метил-2,6,7-триоксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-фенилэтил)-1H-тетразол-5-ил)пропил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5] диазоцин-8(2H)-он (27ab) выход 51%, 56 мг, белое твердое вещество $T_{\text{пл}}$ 257 – 259 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.29 - 0.43 (м, 7H), 0.72 (0.72) (с, 3H), 0.86 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H), 1.37 – 1.46 (м, 2H), 1.64 (с, 1H), 2.02 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H), 2.14 – 2.18 (м, 1H), 2.61 (с, 1H), 2.73 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H), 3.05 (д, $J = 10.9$ Гц, 1H), 3.40 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H), 3.56 – 3.62 (м, 1H), 3.74 – 3.88 (м, 8H), 4.31 (д, $J = 11.8$ Гц, 1H), 5.83 – 5.84 (м, 1H), 6.27 – 6.30 (м, 1H), 7.00 – 7.15 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 13.8, 18.5, 19.7, 24.7, 28.0, 28.8, 30.5, 33.5, 34.4, 49.4, 52.7, 59.1, 63.3, 64.0, 72.4, 104.5, 106.3,

116.2, 126.7, 128.3, 129.6, 136.9, 138.3, 150.9, 153.2, 163.1. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 701, 802, 1012, 1548, 1658, 2925. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 547.3027, найдено 547.3030. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -237.8^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

Рентгеноструктурный анализ тетразода 27ab

Основные параметры эксперимента и кристаллографические данные тетразода **27ab** приведены в таблице 3. Структура расшифрована комбинированием прямого метода и Фурье-преобразования. Положения неводородных атомов уточняли полноматричным МНК в анизотропном приближении, положения атомов водорода рассчитывали в изотропном приближении. Расчеты проводили с помощью пакета программ SHELXTL PLUS 5.0.

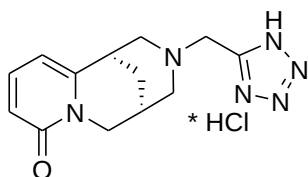
Таблица 3. Основные кристаллографические параметры тетразола **27ab**

Формула	$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4$
Молекулярная масса	546.66
Сингония	орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
$a/\text{\AA}$	10.853(2)
$b/\text{\AA}$	15.526(3)
$c/\text{\AA}$	17.052(3)
α/deg	90
β/deg	90
γ/deg	90
Объем/ $\text{\AA}^3$	2873.3(9)
Z	4
$d/\text{г/см}^{-3}$	1.264
$\mu/\text{см}^{-1}$	1.11
Число независимых отражений	6289
Число отражений с $I > 2\sigma(I)$	5926
$R_1 (I = 2\sigma(I))$	0.0411
Rw^2 (по всем отражениям)	0.0930

Методика получения NH-тетразолов

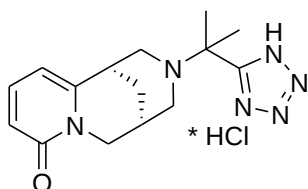
К раствору соответствующего тетразола (1 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли метанольный раствор HCl (3 экв.) и 10% палладий на углероде (15 мг). Реакционную поместили в автоклав в атмосфере водорода (50 атм) смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 48 часов (контроль по ТСХ). Затем реакционную смесь пропускали через целит, промывали метанолом и упаривали. Остаток растворяли в воде, промывали дихлорметаном, водную фазу упаривали, остаток сушили в вакууме, в результате чего получили продукты 5a-5b.



(1R,9R)-11-(1H-Тетразол-5-илметил)-7,11-

дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4-диен-6-он гидрохлорид (**28a**) выход 65%, 200 мг, бесцветное масло. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 2.03 – 2.12 (м, 2H), 2,95 (уш.с, 1H), 3.32 – 3.82 (м, 7H), 4.00 – 4.16 (м, 2H), 6.51 – 6.56 (м, 2H), 7.57 – 7.60 (м, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O): δ 21.7, 25.8, 32.1, 48.1, 49.1, 56.8, 57.6, 109.8, 116.8, 141.3, 146.0, 164.4, 173.0. ИК спектр (KBr, см⁻¹): 1421, 1542, 1648, 2956, 3566. HRMS (ESI): вычислено для C₁₃H₁₇N₆O [M+H]⁺ 273.1458, найдено 273.1457. [α]_D²⁰ = -84,4° (1.0, MeOH).



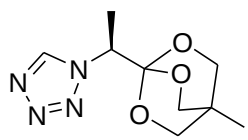
(1R,9R)-11-[2-(1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил]-7,11-

дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4-диен-6-он гидрохлорид (**28b**) выход 71%, 238 мг, бесцветное масло. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1.86 – 1.93 (м, 8H), 2,90 (уш.с, 1H), 3.30 – 3.36 (м, 2H), 3.56 (уш.с, 1H), 3.71 – 3.78 (м, 2H), 4.06 – 4.07 (м, 2H), 6.60 – 6.63 (м, 2H), 7.61 – 7.66 (м, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O): δ 21.3, 21.6, 21.7, 25.9, 32.2, 48.5, 51.5, 52.6, 63.8, 110.8, 116.1, 141.8, 146.8, 158.0, 163.9. ИК спектр (KBr, см⁻¹): 804, 1097, 1151, 1546, 1641, 2960, 3369. HRMS (ESI): вычислено для C₁₅H₂₁N₆O [M+H]⁺ 301.1771, найдено 301.1776. [α]_D²⁰ = -102,7° (с 0.22, MeOH).

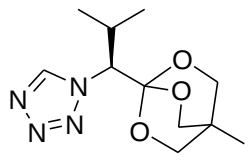
4.5. Синтез хиральных тетразолилуksусных кислот.

Методика получения ОВО-эфиров тетразолилацетатов

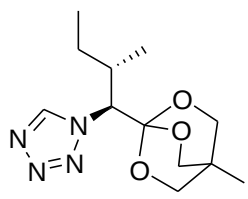
ОВО-Эфир изоцианоксусной кислоты (**29a-f**) (1 ммоль) растворяли в трифторэтанол (5 мл) и прибавляли TMSN₃ (1.7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение одного дня. После завершения реакции смесь упаривали, продукт очищали флэш-хроматографией (элюент CH₂Cl₂).



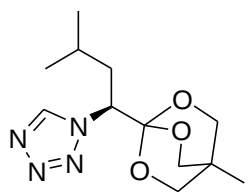
1-((S)-1-(4-метил-2,6,7-триокса-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-1H-тетразол (**30a**), выход 75 %, 160 мг, белое твердое вещество $T_{пл}$ 151 – 153 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.79 (s, 3H), 1.61 (д, $J = 7.1$ Гц, 3H), 3.87 (с, 6H), 4.87 (к, $J = 7.1$ Гц, 6H), 8.71 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 14.0, 15.2, 30.7, 58.8, 72.8, 106.8, 142.3. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 709, 1091, 2925. HRMS (ESI): вычислено для $C_9H_{15}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 227.1139, найдено 227.1139. $[\alpha]_D^{25} = -19.2^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).



1-((S)-2-метил-1-(4-метил-2,6,7-триокса-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пропил)-1H-тетразол (**30b**), выход 82 %, 208 мг, белое твердое вещество $T_{пл}$ 142 – 143 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.76 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.80 (с, 3H), 0.99 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.44 – 2.53 (м, 1H), 3.85 – 3.91 (м, 6H), 4.66 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H), 8.75 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 14.1, 18.3, 20.7, 28.7, 30.7, 68.2, 72.6, 107.3, 142.6. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 991, 1049, 1468, 2942. HRMS (ESI): вычислено для $C_{11}H_{19}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 255.1452, найдено 255.1453. $[\alpha]_D^{20} = -31.7^\circ$ (с 0.83, CH_2Cl_2).

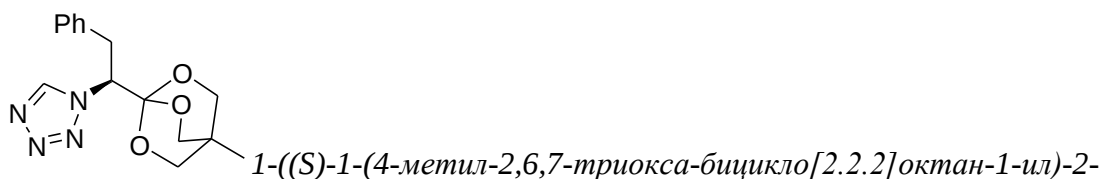


1-((1S,2S)-2-метил-1-(4-метил-2,6,7-триокса-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бутил)-1H-тетразол (**30c**), выход 84%, 225 мг, белое твердое вещество $T_{пл}$ 111 – 113 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.60 – 0.65 (м, 1H), 0.68 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H), 0.71 (с, 3H), 0.91 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.28 – 1.34 (м, 1H), 2.09 – 2.15 (м, 1H), 3.74 – 3.81 (м, 6H), 4.58 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 8.65 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 10.5, 13.8, 16.3, 24.3, 30.4, 35.1, 67.1, 72.3, 107.1, 142.3. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 991, 1056, 1470, 2967. HRMS (ESI): вычислено для $C_{12}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 269.1608, найдено 269.1609. $[\alpha]_D^{20} = +5.4^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

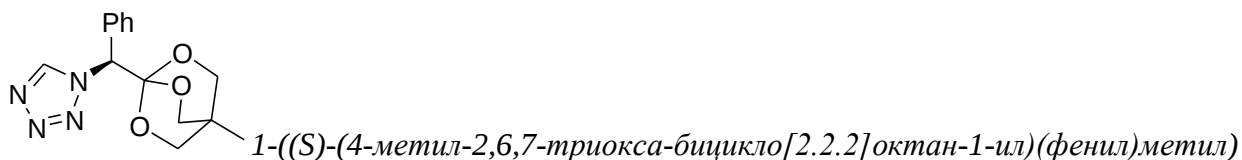


1-((S)-3-метил-1-(4-метил-2,6,7-триокса-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бутил)-1H-тетразол (**30d**), выход 71%, 190 мг, белое твердое вещество $T_{пл}$ 112 – 114 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.80 – 0.83 (м, 6H), 0.87 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.11 – 1.17 (м, 1H),

1.82 – 1.89 (м, 1H), 1.93 – 2.01 (м, 1H), 3.84 – 3.90 (м, 6H), 4.85 (дд, $J = 3.3$ Гц, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.70 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14.1, 20.7, 23.1, 24.0, 30.7, 37.7, 61.5, 72.8, 107.0, 142.2. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1041, 1286, 1471, 2964. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269.1608, найдено 269.1609. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.4^\circ$ (с 0.83, CH_2Cl_2).



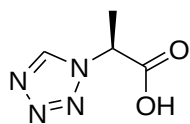
$^\circ\text{C}$ ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.77 (с, 3H), 3.26 (дд, $J = 3.0$ Гц, $J = 11.7$ Гц, 1H), 3.50 (дд, $J = 3.0$ Гц, $J = 11.7$ Гц, 1H), 3.88 (с, 6H), 4.96 (дд, $J = 3.3$ Гц, $J = 8.5$ Гц, 1H), 6.93 (уш.д, $J = 6.2$ Гц, 2H), 7.07 – 7.14 (м, 3H), 8.66 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 13.8, 30.6, 35.0, 64.5, 72.7, 106.6, 126.8, 128.4, 128.5, 135.4, 142.6. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 1006, 1049, 1294, 2894. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.1452, найдено 303.1453. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -103.2^\circ$ (с 0.83, CH_2Cl_2).



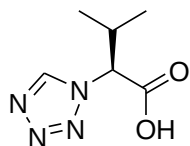
(400 МГц, CDCl_3): δ 0.82 (с, 3H), 3.94 (с, 6H), 5.98 (с, 1H), 7.33 – 7.35 (м, 3H), 7.41 – 7.45 (м, 2H), 8.96 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 13.7, 30.6, 66.1, 72.5, 107.0, 128.2, 128.5, 128.8, 132.4, 142.2. ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 730, 1047, 1201, 1471, 2885. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289.1295, найдено 289.1295. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +101.6^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2).

Методика получения тетразолилуксусных кислот

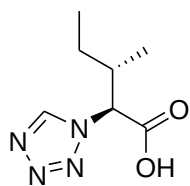
Соответствующий тетразол (**30a-f**) (0.5 ммоль) растворяли в смеси вода/диоксан (1:2, 3 мл) и прибавляли трифторуксусную кислоту (0.5 ммоль, 38 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение одного дня (контроль по ТСХ). После этого к смеси добавляли 6 М соляную кислоту (3 мл) и кипятили в течение одного дня. После завершения реакции смесь упаривали, растворяли остаток в этилацетате и пропускали через целит. Полученный раствор упаривали и получали целевой продукт (**31a-f**).



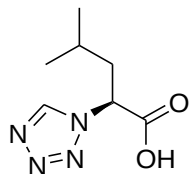
(*S*)-2-(1*H*-Тетразол-1-ил)пропановая кислота (**31a**), выход 83%, 59 мг, бесцветное масло; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1.90 (д, $J = 7.4$ Гц, 3H), 5.73 (к, $J = 7.4$ Гц, 1H), 9.34 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_2O): δ 16.0, 59.9, 143.7, 171.6. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 16.0, 59.9, 143.7, 171.6. ИК спектр (KRS-5, cm^{-1}): 679, 1035, 1234, 1745, 2954, 3342. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 143.0564, найдено 143.0563. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -8.4^\circ$ (с 1.0, MeOH).



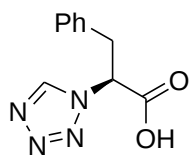
(*S*)-3-Метил-2-(1*H*-тетразол-1-ил)бутановая кислота (**31b**), выход 79%, 67 мг, бесцветное масло; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1.90 (дд, $J = 5.3$ Гц, $J = 6.9$ Гц, 6H), 2.56 – 2.64 (м, 1H), 5.45 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 9.35 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_2O): δ 16.9, 17.8, 30.5, 59.8, 144.1, 170.1. ИК спектр (KRS-5, cm^{-1}): 627, 1035, 1267, 1471, 1736, 2970, 3330. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 169.0731, найдено 169.0739. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +7.8^\circ$ (с 1.0, MeOH).



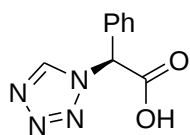
(*2S,3S*)-3-Метил-2-(1*H*-тетразол-1-ил)пентановая кислота (**31c**), выход 71%, 65 мг, бесцветное масло; ^1H ЯМР (400 МГц, acetone-d_6): δ 0.91 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.01 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.11 – 1.22 (м, 1H), 1.38 – 1.51 (м, 1H), 2.38 – 2.50 (м, 1H), 5.50 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H), 6.87 (уш.с, 1H), 9.30 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, acetone-d_6): δ 11.5, 15.9, 26.0, 38.4, 67.1, 144.6, 169.9. ИК спектр (KRS-5, cm^{-1}): 1039, 1467, 1740, 2970, 3394. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 183.0887, найдено 183.0888. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +18.8^\circ$ (с 1.0, MeOH).



(*S*)-4-Метил-2-(1*H*-тетразол-1-ил)пентановая кислота (**31d**), выход 75%, 69 мг, бесцветное масло; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 0.68 – 0.88 (м, 6H), 1.24 – 1.28 (м, 1H), 2.09 – 2.15 (м, 1H), 2.22 – 2.30 (м, 1H), 5.69 – 5.72 (м, 1H), 9.41 (уш.с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_2O): δ 19.9, 21.5, 23.8, 39.1, 64.1, 144.0, 171.4. ИК спектр (KRS-5, cm^{-1}): 1041, 1471, 1747, 2960, 3386. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 183.0887, найдено 183.0888. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +1.8^\circ$ (с 1.0, MeOH).



(*S*)-3-Фенил-2-(1*H*-тетразол-1-ил)пропановая кислота (**31e**), выход 89%, 97 мг, бесцветное масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.47 – 3.65 (м, 2H), 5.71 (дд, $J = 5.1$ Гц, $J = 3.6$ Гц, 1H), 6.94 – 7.21 (м, 1H), 7.84 (уш.с, 1H), 8.67 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 38.1, 61.5, 127.8, 128.8, 129.0, 134.0, 146.2, 169.1. ИК спектр (KRS-5, cm^{-1}): 702, 1036, 1741, 2939, 3336. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 217.0731, найдено 217.0731. $[\alpha]_D^{20} = +8.2^\circ$ (с 1.0, MeOH).



(*S*)-2-Фенил-2-(1*H*-тетразол-1-ил)уксусная кислота (**31f**), выход 80%, 82 мг, желтое масло; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.56 (с, 1H), 6.63 (уш.с, 1H), 7.35 – 7.45 (м, 5H), 8.91 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 61.5, 128.2, 129.6, 130.2, 131.8, 142.7, 168.5. ИК спектр (KRS-5, cm^{-1}): 714, 1100, 1455, 1753, 2956, 3382. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 205.0726, найдено 205.0720. $[\alpha]_D^{20} = -56.6^\circ$ (с 1.0, MeOH).

5. ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный трехстадийный синтез производных β_3 -изоцианопропионовой кислоты, нового класса хиральных изоцианидов. Показано, что данные изоцианиды являются удобными «строительными блоками» для использования в пептидном синтезе. В результате разработан новый подход к синтезу β -пептидов и β -депсипептидов, который был успешно использован для эффективного синтеза пептидных фрагментов природных депсипептидов жаспамида и хондрамида.
2. Изучена многокомпонентная реакция азидо-Уги с α -замещенными 5-7-членными циклическими аминами. Показано, что реакция имеет универсальный характер и практически не имеет ограничений по структуре вовлекаемых циклических вторичных аминов, альдегидов и изоцианидов, позволяя эффективно получать с выходами до 98% и диастереоселективностью до 100% различные производные тетразола. Показано, что гидрогенолиз *N*-бензилзамещенных тетразолов позволяет получать соответствующие NH-тетразолы.
3. Исследована многокомпонентная реакция азидо-Уги с природным алкалоидом цитизином. Разработан метод синтеза производных цитизина, содержащих фрагмент тетразола.
4. На основе нерацемизирующихся ОВО-изоцианидов разработан синтез хиральных тетразолилуксусных кислот, перспективных хиральных лигандов.

6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

-
- ¹ Ford A., Miel H., Ring A., Slattery C.N., Maguire A.R., McKervey M.A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds // Chem. Rev., Vol. 115, 2015, pp. 9981-10080.
- ² Kamath A., Ojima I., Advances in the chemistry of β -lactam and its medicinal applications // Tetrahedron, Vol. 68, 2012, pp. 10640-10664.
- ³ Seebach D., Matthews J.L. β -Peptides: a surprise at every turn // ChemComm, Iss. 21, 1997, pp. 2015-2022.
- ⁴ Raguse T.L., Lai J.R., Gellman S.H. Evidence that the β -Peptide 14-Helix is Stabilized by β_3 -Residues with Side-Chain Branching Adjacent to the β -Carbon Atom // Helv. Chim. Acta, Vol. 85, Iss. 12, 2002, pp. 4154-4164.
- ⁵ Arndt F., Eistert B. Ein Verfahren zur Überführung von Carbonsäuren in ihre höheren Homologen bzw. deren Derivate // Ber. Dtsch. Chem. Ges. Vol. 68, Iss. 1, 1935, pp. 200-208.
- ⁶ Belsito E., Di Gioia M.L., Greco A., Leggio A., Liguori A., Perri F., Siciliano C., Viscomi M. C. *N*-Methyl-*N*-nosyl- β_3 -amino Acids// J. Org. Chem., Vol. 72, Iss. 13, 2007, pp. 4798-4802.
- ⁷ Rajeswaran W.J., Hocart S.J., Murphy W.A., Taylor J.E., Coy D.H. *N*-Methyl Scan of Somatostatin Octapeptide Agonists Produces Interesting Effects on Receptor Subtype Specificity // J. Med. Chem., Vol. 44, Iss. 9, 2001, pp. 1416-1421.
- ⁸ Hughes A.B., Sleebs B.E. Exploitation of the Arndt–Eistert Homologation of *N*-Methyl- α -Amino Acids for Concomitant Ester and *N*-Methyl Peptide Formation // Aust. J. Chem., Vol. 61, Iss. 2, 2008, pp. 131-137.
- ⁹ Siciliano C., De Marco R., Guidi L.E., Spinella M., Liguori A. A One-Pot Procedure for the Preparation of *N*-9-Fluorenylmethyloxycarbonyl- α -amino Diazoketones from α -Amino Acids // J. Org. Chem., Vol. 77, Iss. 23, 2012, pp. 10575-10582.
- ¹⁰ Wang J., Hou Y. Wolff rearrangement of diazo ketones derived from *N*-p-tolylsulfonyl-protected α - and β -amino acids // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, pp. 1919-1924.
- ¹¹ Villani A.J., Heys J.R. The novel synthesis of the protease inhibitor (S)-1-chloro-3-[(p-tolylsulfonyl)amino]-7-amino-2-[5,5,6,6-³H]heptanone ([³H]TLCK) labeled to high specific activity with tritium // J. Label. Compd. Radiopharm., Vol. 39, Iss. 5, 1996, pp. 379-386.
- ¹² Penke B., Czombos J., Balaspiri L., Petres J., Kovacs K. Synthese von Diazoketonen aus Acylaminosäuren unter Verwendung von gemischten Anhydriden bzw. *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid // Helv. Chim. Acta, Vol. 53, Iss. 5, 1970, pp. 1057-1061.

-
- ¹³ Plucinska K., Liberek B. Synthesis of diazoketones derived from α -amino acids; problem of side reactions // *Tetrahedron*, Vol. 43, Iss. 15, 1987, pp. 3509-3517.
- ¹⁴ Kricheldorf H.R. Polypeptides and 100 Years of Chemistry of α -Amino Acid *N*-Carboxyanhydrides // *Angew. Chem., Int. Ed.*, Vol. 45, Iss. 35, 2006, pp. 5752-5784.
- ¹⁵ Leggio A., Liguori A., Procopio A., Sindona G. Convenient and stereospecific homologation of *N*-fluorenylmethoxycarbonyl- α -amino acids to their β -homologues // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, pp. 1969-1972.
- ¹⁶ Carpino L.A., El-Mansour M.E., Sadat-Aalae D. *tert*-Butyloxycarbonyl and benzyloxycarbonyl amino acid fluorides. New, stable rapid-acting acylating agents for peptide synthesis // *J. Org. Chem.*, Vol. 56, Iss. 8, 1991, pp. 2611-2614.
- ¹⁷ Ananda K., Gopi H.N., Suresh Babu V.V. Convenient and efficient synthesis of Boc-/Z-/Fmoc- β -amino acids employing *N*-protected α -amino acid fluorides // *J. Peptide Res.*, Vol. 55, Iss. 4, 2000, pp. 289-294.
- ¹⁸ Tarbell D.S., Price J.A. Use of Mixed Carboxylic-Carbonic Anhydrides for Acylations on Carbon and Oxygen¹ // *J. Org. Chem.*, Vol. 22, Iss. 3, 1957, pp. 245-250.
- ¹⁹ Hughes A.B., Sleebs B.E. Effective Methods for the Synthesis of *N*-Methyl β -Amino Acids from All Twenty Common α -Amino Acids Using 1,3-Oxazolidin-5-ones and 1,3-Oxazinan-6-ones // *Helv. Chim. Acta*, Vol. 89, Iss. 11, 2006, pp. 2611-2637.
- ²⁰ Arvidsson P.I., Frackenpohl J., Seebach D. Syntheses and CD-Spectroscopic Investigations of Longer-Chain β -Peptides: Preparation by Solid-Phase Couplings of Single Amino Acids, Dipeptides, and Tripeptides // *Helv. Chim. Acta*, Vol. 86, Iss. 5, 2003, pp. 1522-1553.
- ²¹ Jefford C. W., Tang Q., Zaslonag A. Short, enantioselective syntheses of (-)-indolizidine 167B and (+)-monomorphine // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 113, Iss. 9, 1991, pp. 3513-3518.
- ²² Kantharaju K., Suresh Babu V.V. Homologation of α -amino acids to β -amino acids: 9-Fluorenylmethyl chloroformate as a carboxyl group activating agent for the synthesis of *N*- α -protected aminoacyldiazomethanes // *Indian J. Chem.*, Vol. 43B, 2004, pp. 2152-2158.
- ²³ Vasanthakumar G.-R., Patil B.S., Suresh Babu V.V. Homologation of α -amino acids to β -amino acids using Boc₂O // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, pp. 2087-2089.
- ²⁴ Suresh Babu V.V., Gopi H.N. Synthesis of β -amino acids using Boc-Z-amino acid pentafluorophenyl esters // *Lett Pept Sci*, Vol. 6, Iss. 2, 1999, pp. 173-178.
- ²⁵ Suresh Babu V.V., Gopi H.N., Ananda K. Homologation of α -amino acids to β -amino acids using Fmoc-amino acid pentafluorophenyl esters // *J. Peptide Res.*, Vol. 53, Iss. 3, 1999, pp. 308-313.

-
- ²⁶ Vasanthakumar G.-R., Suresh Babu V.V., A convenient method for the synthesis of β -amino acids via the Arndt-Eistert approach using p-toluenesulphonyl chloride as a carboxylic group activating agent // *Synthetic Communications*, Vol. 32, Iss. 4, 2002, pp. 651-657.
- ²⁷ M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York, 1984, pp. 9-58.
- ²⁸ Ananda K., Suresh Babu V.V. Convenient and simple synthesis of *N*-{[(9H-fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}-(Fmoc)protected β -amino acids (= homo- α -amino acids) employing Fmoc- α -amino acids and dicyclohexylcarbodiimide (DCC) mixtures // *Indian J. Chem.*, Vol. 38B, 1999, pp. 418-423.
- ²⁹ Vasanthakumar G.-R., Suresh Babu V.V. Synthesis of Fmoc-/Boc-/Z- β -amino acids via Arndt-Eistert homologation of Fmoc-/Boc-/Z- α -amino acids employing BOP and PyBOP // *Indian J. Chem.*, Vol. 42B, 2003, pp. 1691-1695.
- ³⁰ Patil B.S., Vasanthakumar G.-R., Suresh Babu V.V. Synthesis of β -Amino Acids: 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium Tetrafluoroborate (TBTU) for Activation of Fmoc-/Boc-/Z- α -Amino Acids // *Synthetic Communications*, Vol. 33, Iss. 18, 2003, pp. 3089-3096.
- ³¹ de Boer T.J., Backer H.J. Diazomethane // *Org. Synth.*, Vol. 4, 1963, p. 250.
- ³² Aoyama T., Shioiri T. New Methods and Reagents in Organic Synthesis. Trimethylsilyldiazomethane (TMSCHN₂) as a Stable and Safe Substitute for Hazardous Diazomethane. Its Application to the Arndt-Eistert Synthesis // *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 29, 1981, pp. 3249-3255.
- ³³ Rodriguez I., Calaza M.I., Jimenez A.I., Cativiela C. Synthesis of enantiomerically pure δ -benzylproline derivatives // *New J. Chem.*, Vol. 39, 2015, pp. 3310-3318.
- ³⁴ Desai P., Aube J. Synthesis of α -Amino- α' -diazomethyl Ketones via Ring Opening of Substituted Cyclopropanones with Alkyl Azides. A Facile Route to *N*-Substituted 3-Azetidinones // *Org. Lett.*, Vol. 2, Iss. 12, 2000, pp. 1657-1659.
- ³⁵ Turro N.J., Hammond W.B. Cyclopropanones. V. Inhibition of Polymerization and Addition of Acids // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 89, Iss. 4, 1967, pp. 1028-1029.
- ³⁶ Sun L. Peptide-Based Drug Development // *Mod. Chem. App.*, 2013, pp. 1-2.
- ³⁷ Seebach D., Overhand M., Kiihnle F.N.M., Martinoni B., Oberer L., Hommel U., Widmer H. β -Peptides: Synthesis by Arndt-Eistert homologation with concomitant peptide coupling. Structure determination by NMR and CD spectroscopy and by X-ray crystallography. Helical secondary structure of a β -hexapeptide in solution and its stability towards pepsin // *Helv. Chim. Acta*, Vol. 79, Iss. 4, 1996, pp. 913-941.

-
- ³⁸ Seebach D., Abele S., Gademann K., Guichard G., Hintermann T., Jaun B., Matthews J.L., Schreiber J.V., Oberer L., Hommel U., Widmer H. β_2 - and β_3 -Peptides with Proteinaceous Side Chains: Synthesis and solution structures of constitutional isomers, a novel helical secondary structure and the influence of solvation and hydrophobic interactions on folding // *Helv. Chim. Acta*, Vol. 81, Iss. 5-8, 1998, pp. 932-982.
- ³⁹ Seebach D., Ciceri P.E., Overhand M., Jaw B., Rigo D., Oberer L., Hommel U., Amstutz R., Widmer H. Probing the Helical Secondary Structure of Short-Chain β -Peptides // *Helv. Chim. Acta*, Vol. 79, Iss. 8, 1996, pp. 2043-2066.
- ⁴⁰ Drey C. N. C., Mtetwa E. Synthesis of β -amino-acid peptides. Part 3. Preparation of racemic and chiral 3-aminobutyric acid derivatives and peptides using dihydro-oxazin-6-ones and conventional coupling reagents // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, pp. 1587-1592.
- ⁴¹ Sminia T.J., Pedersen D.S. Azide- and Alkyne-Functionalised α - and β_3 -Amino Acids // *Synlett*, Vol. 23, Iss. 18, 2012, pp. 2643-2646.
- ⁴² Rodriguez M., Fulcrand P., Laur J., Aumelas A., Bali J.P., Martinez J. Synthesis of gastrin antagonists, analogs of the C-terminal tetrapeptide of gastrin, by introduction of a β -homo residue // *J. Med. Chem.*, Vol. 32, Iss. 3, 1989, pp. 522-528.
- ⁴³ Xu L., Zhang L., Jones R., Bryant C., Boddeker N., Mabery E., Bahador G., Watson J., Clough J., Arimilli M., Gillette W., Colagiovanni D., Wang K., Gibbs C., Kim C.U. SAR studies on dihydropyrimidinone antibiotics // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 21, Iss. 6, 2011, pp. 1670-1674.
- ⁴⁴ Sokolov V.V., Kozhushkov S.I., Nikolskaya S., Belov V.N., Es-Sayed M., de Meijere A. Total Synthesis of TAN-1057 A/B, a New Dipeptide Antibiotic from *Flexibacter* sp. PK-74 // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 1998, Iss. 5, 1998, pp. 777-783.
- ⁴⁵ Belov V.N., Brands M., Raddatz S., Kruger J., Nikolskaya S., Sokolov V., de Meijere A., First enantioselective synthesis of the novel antiinfective TAN-1057A via its aminomethyl-substituted dihydropyrimidinone heterocycle // *Tetrahedron*, Vol. 60, Iss. 35, 2004, pp. 7579-7589.
- ⁴⁶ Zhang L., Xu L., Kim C.U. A new approach to the 2,5-diamino-5,6-dihydro-1H-pyrimidine-4-one derivatives: synthesis of TAN-1057A/B and analogs // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 44, Iss. 31, 2003, pp. 5871-5873.
- ⁴⁷ Zhang L., Kim C.U., Xu L. A facile construction of the 3,6-diamino-1,2,3,4-tetrahydropyridine-4-one scaffold: synthesis of N-3 to carbon replacement analog of TAN-1057A/B // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 48, Iss. 18, 2007, pp. 3273-3275.

-
- ⁴⁸ Xu L., Zhang L., Bryant C.M., Kim C.U. A new and convergent synthesis for 2,5-diamino-tetrahydropyrimidones // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 44, Iss. 12, 2003, pp. 2601-2604.
- ⁴⁹ Yuan C., Williams R.M. Total Synthesis of the Anti Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Peptide Antibiotics TAN-1057A-D // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 119, Iss. 49, 1997, pp. 11777-11784.
- ⁵⁰ Liu J., Smith P.A., Steed D.B., Romesberg F. Efforts toward broadening the spectrum of arylomycin antibiotic activity // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 23, Iss. 20, 2013, pp. 5654-5659.
- ⁵¹ Czapla M.A., Gozal D., Alea O.A., Beckerman R.C., Zadina J.E. Differential Cardiorespiratory Effects of Endomorphin 1, Endomorphin 2, DAMGO, and Morphine // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Vol. 162, No. 3, 2000, pp. 994-999.
- ⁵² Cardillo G., Gentilucci L., Qasem A.R., Sgarzi F., Spampinato S. Endomorphin-1 Analogues Containing β -Proline Are μ -Opioid Receptor Agonists and Display Enhanced Enzymatic Hydrolysis Resistance // *J. Med. Chem.*, Vol. 45, Iss. 12, 2002, pp. 2571-2578.
- ⁵³ Podwysocka D., Kosson P., Lipkowski A.W., Olma A. TAPP analogs containing β_3 -homo-amino acids: synthesis and receptor binding // *J. Pept. Sci.*, Vol. 18, Iss. 9, 2012, pp. 556-559.
- ⁵⁴ Goodchild J. Conjugates of oligonucleotides and modified oligonucleotides: a review of their synthesis and properties // *Bioconjugate Chem.*, Vol. 1, 1990, pp. 165-187.
- ⁵⁵ Wei Z., Tung C.-H., Zhu T., Stein S. Synthesis of Oligoarginine-Oligonucleotide Conjugates and Oligoarginine-Bridged Oligonucleotide Pairs // *Bioconjugate Chem.*, Vol. 5, 1994, pp. 468-474.
- ⁵⁶ Corey D.R. 48000-fold Acceleration of Hybridization by Chemically Modified Oligonucleotides // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 117, Iss. 36, 1995, pp. 9373-9374.
- ⁵⁷ Guibourdenche C., Seebach D. Use of the Wolff Rearrangement of Diazo Ketones from Amino Acids as a Synthetic Method for the Formation of Oligonucleo-peptides: A Novel Approach to Chimeric Biomolecules // *Helv. Chim. Acta*, Vol. 80, 1997, pp. 1-13.
- ⁵⁸ Gordon E.M., Godfrey J.D., Delaney N.G., Asaad M.M., Von Langen D., Cushman D.W. Design of novel inhibitors of aminopeptidases. Synthesis of peptide-derived diamino thiols and sulfur replacement analogs of bestatin // *J. Med. Chem.*, Vol. 31, Iss. 11, 1988, pp. 2199-2211.
- ⁵⁹ Martin L., Cornille F., Turcaud S., Meudal H., Roques B.P., Fournie-Zaluski M.-C. Metallopeptidase Inhibitors of Tetanus Toxin: A Combinatorial Approach // *J. Med. Chem.*, Vol. 42, Iss. 3, 1999, pp. 515-525.

-
- ⁶⁰ Banerji B., Mallesham B., Kiran Kumar S., Kunwar A.C., Iqbala J. Synthesis of a cyclic pseudo 310 helical structure from a β -amino acid-l-proline derived tripeptide via a ring closing metathesis reaction // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 43, Iss. 36, 2002, pp. 6479-6483.
- ⁶¹ Saha B., Das D., Banerji B., Iqbala J. Synthesis of β -methyl- β -alanine-l-proline-XAA tripeptides by $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ catalysed Michael addition of amines to *N*-crotonyl-l-proline-XAA: a versatile route to cyclic β -methyl- β -alanine-derived tripeptides via ring closing metathesis // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 43, Iss. 36, 2002, pp. 6467-6471.
- ⁶² May B.C.H., Abell A.D. α -Methylene tetrazole-based peptidomimetics: synthesis and inhibition of HIV protease // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, pp. 172-178.
- ⁶³ Guichard G., Abele S., Seebach D. Preparation of *N*-Fmoc-Protected β_2 - and β_3 -Amino Acids and their use as building blocks for the solid-phase synthesis of β -peptides // *Helv. Chim. Acta*, Vol. 81, Iss. 2, 1998, pp. 187-206.
- ⁶⁴ Podlech J., Seebach D. Die Arndt-Eistert-Reaktion in der Peptidchemie: ein einfacher Zugang zu Homopeptiden // *Angew. Chem.*, Vol. 107, Iss. 4, 1995, pp. 507-509.
- ⁶⁵ Bastiaans H.M.M., Alewijnse A.E., van der Baan J.L., Ottenheim H.C. A facile conversion of arginine into β -homoarginine dipeptides // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 35, Iss. 41, 1994, pp. 7659-7660.
- ⁶⁶ Galkina O. S., Rodina L. L. Photochemical transformations of diazocarbonyl compounds: expected and novel reactions // *Russ. Chem. Rev.*, Vol. 85, Iss. 5, 2016, pp. 537-555.
- ⁶⁷ Abele S., Guichard G., Seebach D. (S)- β^3 -Homolysine- and (S)- β^3 -Homoserine-Containing β -Peptides: CD Spectra in Aqueous Solution // *Helv. Chim. Acta*, Vol. 81, Iss. 12, 1998, pp. 2141-2156.
- ⁶⁸ Glenn M. P., Kelso M. J., Tyndall J.D.A., Fairlie D.P. Conformationally Homogeneous Cyclic Tetrapeptides: Useful New Three-Dimensional Scaffolds // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 125, Iss. 3, 2003, pp. 640-641.
- ⁶⁹ Yudin A. K., Macrocycles: lessons from the distant past, recent developments, and future directions // *Chem. Sci.*, Vol. 6, 2015, pp. 30-49.
- ⁷⁰ Matthews J. L., Gademann K., Jaun B., Seebach D. Linear and cyclic β^3 -oligopeptides with functionalised side-chains ($-\text{CH}_2\text{OBn}$, $-\text{CO}_2\text{Bn}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$) derived from serine and from aspartic and glutamic acid // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, pp. 3331-3340.
- ⁷¹ Trouche N., Wieckowski S., Sun W., Chaloin O., Hoebeke J., Fournel S., Guichard G. Small Multivalent Architectures Mimicking Homotrimers of the TNF Superfamily Member CD40L:

Delineating the Relationship between Structure and Effector Function // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 129, Iss. 44, 2007, pp. 13480-13492.

⁷² Janke D., Sommerhoff C.P., Schaschke N. The arginine mimicking β -amino acid $\beta^3\text{hPhe}(3\text{-H}_2\text{N-CH}_2)$ as S1 ligand in cyclotheonamide-based β -tryptase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 19, Iss. 23, 2011, pp. 7236-7243.

⁷³ Gademann K., Ernst M., Hoyer D., Seebach D., Synthesis and Biological Evaluation of a Cyclo- β -tetrapeptide as a Somatostatin Analogue // *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 38, Iss. 9, 1999, pp. 1223-1226.

⁷⁴ Gademann K., Ernst M., Seebach D., The Cyclo- β -Tetrapeptide (β -HPhe- β -HThr- β -HLys- β -HTrp): Synthesis, NMR Structure in Methanol Solution, and Affinity for Human Somatostatin Receptors // *Helv. Chim. Acta*, Vol. 83, Iss. 1, 2000, pp. 16-33.

⁷⁵ Gademann K., Kimmerlin T., Hoyer D., Seebach D. Peptide Folding Induces High and Selective Affinity of a Linear and Small β -Peptide to the Human Somatostatin Receptor 4 // *J. Med. Chem.*, Vol. 44, Iss. 15, 2001, pp. 2460-2468.

⁷⁶ Hamada Y., Shioiri T. Recent Progress of the Synthetic Studies of Biologically Active Marine Cyclic Peptides and Depsipeptides // *Chem. Rev.*, Vol. 105, Iss. 12, 2005, pp. 4441-4482.

⁷⁷ Desriac F., Jégou C., Balnois E., Brillet B., Le Chevalier P., Fleury Y. Antimicrobial Peptides from Marine Proteobacteria // *Mar. Drugs*, Vol. 11, Iss. 10, 2013, pp. 3632-3660.

⁷⁸ Crews P., Manes L. V., Boehler M. Jasplakinolide, a cyclodepsipeptide from the marine sponge, Jaspis SP // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 27, Iss. 25, 1986, pp. 2797-2800.

⁷⁹ Chan W. R., Tinto W.F., Manchand P.S., Todaro L.J. Stereostructures of geodiamolides A and B, novel cyclodepsipeptides from the marine sponge *Geodia* sp // *J. Org. Chem.*, Vol. 52, Iss. 14, 1987, pp. 3091-3093.

⁸⁰ Kunze B., Jansen R., Sasse F., Höfle G., Reichenbach H. Chondramides A-D, New Antifungal and Cytostatic Depsipeptides from *Chondromyces crocatus* (Myxobacteria) Production, Physico-chemical and Biological Properties // *J. Antibiot.*, Vol. 48, Iss. 11, 1995, pp. 1262-1266.

⁸¹ Becker D., Kazmaier U. Synthesis of Simplified Halogenated Chondramide Derivatives with Strong Cytostatic Properties // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2015, Iss. 12, 2015, pp. 2591-2602.

⁸² Liu H., Liu Y., Wang Z., Xing X., Maguire A.R., Luesch H., Zhang H., Xu Z., Ye T. Total Synthesis and Biological Evaluation of Grassypeptolide A // *Chem.-Eur. J.*, Vol. 19, Iss. 21, 2013, pp. 6774-6784.

-
- ⁸³ Peng Y., Pang H.W., Ye T. Stereocontrolled Synthesis of Onchidins // *Org. Lett.*, Vol. 6, Iss. 21, 2004, pp. 3781-3784.
- ⁸⁴ Isabel E., Black W.C., Bayly C.I., Grimm E.L., Janes M.K., McKay D.J., Nicholson D.W., Rasper D. M., Renaud J., Roy S., Tam J., Thornberry N.A., Vaillancourt J.P., Xanthoudakis S., Zambonia R. Nicotinyl aspartyl ketones as inhibitors of caspase-3 // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 13, Iss. 13, 2003, pp. 2137-2140.
- ⁸⁵ Han Y., Giroux A., Colucci J., Bayly C.I., McKay D.J., Roy S., Xanthoudakis S., Vaillancourt J., Rasper D. M., Tam J., Tawa P., Nicholson D.W., Zambonia R.J. Novel pyrazinone mono-amides as potent and reversible caspase-3 inhibitors // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 15, Iss. 4, 2005, pp. 1173-1180.
- ⁸⁶ Ullman B. R., Aja T., Chen N., Diaz J.-L., Gu X., Herrmann J., Kalish V.J., Karanewsky D.S., Kodandapani L., Krebs J.J., Linton S.D., Meduna S.P., Nalley K., Robinson E.D., Roggo S.P., Sayers R.O., Schmitz A., Ternansky R., Tomasellia K.J., Wua J.C., Structure–activity relationships within a series of caspase inhibitors. Part 2: Heterocyclic warheads // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 15, Iss. 15, 2005, pp. 3632-3636.
- ⁸⁷ Mellon C., Aspiotis R., Black C.W., Bayly C.I., Grimm E.L., Giroux A., Han Y., Isabel E., McKay D.J., Nicholson D.W., Rasper D.M., Roy S., Tam J., Thornberry N.A., Vaillancourt J.P., Xanthoudakis S., Zambonia R.J. Lipophilic versus hydrogen-bonding effect in P3 on potency and selectivity of valine aspartyl ketones as caspase 3 inhibitors // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 15, Iss.17, 2005, pp. 3886-3890.
- ⁸⁸ Eitelhuber A.C., Vasyka O., Nagel D., Bogner M., Lenze D., Lammens K., Schlauderer F., Hlahla D., Hopfner K.-P., Lenz G., Hummel M., Verhelst S.H.L., Krappmann D. Activity-Based Probes for Detection of Active MALT1 Paracaspase in Immune Cells and Lymphomas // *Chem. Biol.*, Vol. 22, Iss. 1, 2015, pp. 129-138.
- ⁸⁹ Linton S.D., Aja T., Allegrini P.R., Deckwerth T.L., Diaz J.-L., Hengerer B., Herrmann J., Jahangiri K.G., Kallen J., Karanewsky D.S., Meduna S.P., Nalley K., Robinson E.D., Roggo S., Rovelli G., Sauter A., Sayers R.O., Schmitz A., Smidt R., Ternansky R.J., Tomaselli K. J., Ullman B.R., Wiessner C., Wua J.C. Oxamyl dipeptide caspase inhibitors developed for the treatment of stroke // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 14, Iss. 10, 2004, pp. 2685-2691.

-
- ⁹⁰ Dechert A.-M.R., MacNamara J.P., Breevoort S.R., Hildebrandt E.R., Hembree N.W, Rea A.C., McLain D.E., Porter S.B., Schmidt W.K., Dore T.M. Modulation of the inhibitor properties of dipeptidyl (acyloxy)methyl ketones toward the CaaX proteases // *Bioorganic Med. Chem.*, Vol. 18, Iss. 17, 2010, pp. 6230-6237.
- ⁹¹ Billson J., Clark J., Conway S.P., Hart T., Johnson T., Langston S.P., Ramjee M., Quibell M., Scott R.K. The design and synthesis of inhibitors of the cysteinyl protease, Der p I // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 8, Iss. 9, 1998, pp. 993-998.
- ⁹² Zhang J., Pettersson H.I., Huitema C., Niu C., Yin J., James M.N.G., Eltis L.D., Vederas J.C. Design, Synthesis, and Evaluation of Inhibitors for Severe Acute Respiratory Syndrome 3C-Like Protease Based on Phthalhydrazide Ketones or Heteroaromatic Esters // *J. Med. Chem.*, Vol. 50, Iss. 8, 2007, pp. 1850-1864.
- ⁹³ Mendonca R.V., Venkatraman S., Palmer J.T. Novel route to the synthesis of peptides containing 2-amino-1'-hydroxymethyl ketones and their application as cathepsin K inhibitors // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 12, Iss. 20, 2002, pp. 2887-2891.
- ⁹⁴ Coman A.G., Paraschivescu C.C., Hadade N.D., Juncu A., Vlaicu O., Popescu C.-I., Matache M. New Acyloxymethyl Ketones: Useful Probes for Cysteine Protease Profiling // *Synthesis*, Vol. 48, Iss. 22, 2016, pp. 3917-3923.
- ⁹⁵ Semplea G., Ashworth D.M., Baker G.R., Batt A.R., Baxter A.J., Benzie D.W.M., Elliot L.H., Evans D M., Franklin R.J., Hudson P., Jenkins P.D., Pitt G.R., Rooker D.P., Sheppard A., Szelke M., Yamamoto S., Isomura Y. Pyridone-based peptidomimetic inhibitors of interleukin-1 β -convertin enzyme (ICE) // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 7, Iss. 10, 1997, pp. 1337-1342.
- ⁹⁶ Tripathy R., Ator M A., Mallamo J P., Calpain inhibitors based on the quiescent affinity label concept: high rates of calpain inactivation with leaving groups derived from N-hydroxy peptide coupling reagents // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 10, Iss. 20, 2000, pp. 2315-2319.
- ⁹⁷ Hauske P., Meltzer M., Ottmann C., Krojer T., Clausen T., Ehrmann M., Kaiser M. Selectivity profiling of DegP substrates and inhibitors // *Bioorganic Med. Chem.*, Vol. 17, Iss. 7, 2009, pp. 2920-2924.

-
- ⁹⁸ Angliker H. Synthesis of Tight Binding Inhibitors and Their Action on the Proprotein-Processing Enzyme Furin // *J. Med. Chem.*, Vol. 38, Iss. 20, 1995, pp. 4014-4018.
- ⁹⁹ Digenis G.A., Agha B.J., Tsuji K., Kato M., Shinogi M. Peptidyl carbamates incorporating amino acid isosteres as novel elastase inhibitors // *J. Med. Chem.*, Vol. 29, Iss. 8, 1986, pp. 1468-1476.
- ¹⁰⁰ Jain R.P., Vederas J.C. Structural variations in keto-glutamines for improved inhibition against hepatitis A virus 3C proteinase // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 14, Iss. 14, 2004, pp. 3655-3658.
- ¹⁰¹ Raghavan B., Balasubramanian R., Steele J., Sackett D.L., Fecik R. A. Cytotoxic Simplified Tubulysin Analogues // *J. Med. Chem.*, Vol. 51, Iss. 6, 2008, pp. 1530-1533.
- ¹⁰² Abbenante G., March D.R., Bergman D.A., Hunt P.A., Garnham B., Dancer R.J., Martin J.L., Fairlie D.P. Regioselective structural and functional mimicry of peptides. Design of hydrolytically-stable cyclic peptidomimetic inhibitors of HIV-1 protease // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 117, Iss. 41, 1995, pp. 10220-10226.
- ¹⁰³ Garrouste P., Pawlowski M., Tonnairev T., Sicsic S., Dumy P., de Rosny E., Reboud-Ravaux M., Fulcrand P., Martinez J. Synthesis and activity of HIV protease inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.*, Vol. 33, Iss. 6, 1998, pp. 423-436.
- ¹⁰⁴ LaLonde J.M., Zhao B., Smith W.W., Janson C.A., DesJarlais R.L., Tomaszek T.A., Carr T.J., Thompson S.K., Oh H.-J., Yamashita D.S., Veber D.F., Abdel-Meguid S.S. Use of Papain as a Model for the Structure-Based Design of Cathepsin K Inhibitors: Crystal Structures of Two Papain-Inhibitor Complexes Demonstrate Binding to S'-Subsites // *J. Med. Chem.*, Vol. 41, Iss. 23, 1998, pp. 4567-4576.
- ¹⁰⁵ Fujisawa T., Odake S., Ogawa Y., Yasuda J., Morita Y., Morikawa T. Design and Synthesis of Sulfur Based Inhibitors of Matrix Metalloproteinase-1 // *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 50, Iss. 2, 2002, pp. 239-252.
- ¹⁰⁶ Weldon D.J., Shah F., Chittiboyina A.G., Sheri A., Chada R.R., Gut J., Rosenthal P.J., Shivakumar D., Sherman W., Desai P., Jung J.-C., Avery M.A. Synthesis, biological evaluation, hydration site thermodynamics, and chemical reactivity analysis of α -keto substituted peptidomimetics for the inhibition of *Plasmodium falciparum* // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 24, Iss. 5, 2014, pp. 1274-1279.

-
- ¹⁰⁷ Tarnowska M., Oldziej S., Liwo A., Kania P., Kasprzykowski F., Grzonka Z. MNDO study of the mechanism of the inhibition of cysteine proteinases by diazomethyl ketones // *Eur. Biophys. J.*, Vol. 21, Iss. 3, 1992, pp. 217–222..
- ¹⁰⁸ Brocklehurst K., Malthouse P.G. Mechanism of the reaction of papain with substrate-derived diazomethyl ketones. Implications for the difference in site specificity of halomethyl ketones for serine proteinases and cysteine proteinases and for stereoelectronic requirements in the papain catalytic mechanism // *Biochem. J.*, Vol. 175, 1978, pp. 761-764.
- ¹⁰⁹ Wagner J., Lerner R.A., Barbas C.F. Synthesis of five enantiomerically pure haptens designed for in vitro evolution of antibodies with peptidase activity // *Bioorganic Med. Chem.*, Vol. 4, Iss. 6, 1996, pp. 901-916.
- ¹¹⁰ Kaltenbronn J.S., Hudspeth J.P., Lunney E.A., Michniewicz B.M., Nicolaides E.D., Repine J.T., Roark W.H., Stier M.A., Tinney F.J., Woo P.K.W., Essenburg A.D. Renin inhibitors containing isosteric replacements of the amide bond connecting the P3 and P2 sites // *J. Med. Chem.*, Vol. 33, Iss. 2, 1990, pp. 838-845.
- ¹¹¹ DeGraw J.I., Almquist R.G., Hiebert C.K., Judd A.K., Dousman L., Smith R. L., Waud W. R., Uchida I. Stabilized Analogs of Thymopentin. 2. 1,2- and 3,4-Ketomethylene Pseudopeptides // *J. Med. Chem.*, Vol. 40, Iss. 15, 1997, pp. 2398-2406.
- ¹¹² Raddatz P., Jonczyk A., Minck K.-O., Schmitges C.J. Sombroek J. Substrate analog renin inhibitors containing replacements of histidine in P2 or isosteres of the amide bond between P3 and P2 sites // *J. Med. Chem.*, Vol. 34, Iss. 11, 1991, pp. 3267-3280.
- ¹¹³ Moriello A.S., Balas L., Ligresti A., Cascio M.G., Durand T., Morera E., Ortar G., Marzo V.D. Development of the First Potential Covalent Inhibitors of Anandamide Cellular Uptake // *J. Med. Chem.*, Vol. 49, Iss. 7, 2006, pp. 2320-2332.
- ¹¹⁴ Białas A., Grembecka J., Krowarsch D., Otlewski J., Potempa J., Mucha A. Exploring the Sn Binding Pockets in Gingipains by Newly Developed Inhibitors: Structure-Based Design, Chemistry, and Activity // *J. Med. Chem.*, Vol 49, Iss. 5, 2006, pp. 1744-1753.
- ¹¹⁵ Sun A., Shoji M., Lu Y.J., Liotta D.C., Snyder J.P. Synthesis of EF24–Tripeptide Chloromethyl Ketone: A Novel Curcumin-Related Anticancer Drug Delivery System // *J. Med. Chem.*, Vol. 49, Iss. 11, 2006, pp. 3153-3158.

-
- ¹¹⁶ Jahreis G., Smalla K., Fittkau S. Thermitase – eine thermostabile Serinprotease. II. Synthese von substratanalogen Peptidchlormethylketonen als potentielle irreversible Enzyminhibitoren // J. prakt. Chem., Vol. 326, Iss. 1, 1984 pp. 41-47.
- ¹¹⁷ Fittkau S., Jahreis G., Peters K., Balaspiri L. α -Aminoketone – Ein Beitrag zur Synthese optisch aktiver Derivate von Aminosäuren und Peptiden // J. prakt. Chem., Vol. 328, Iss. 4, 1986, pp. 529-538.
- ¹¹⁸ Groarke M., Hartzoulakis B., McKervery M.A., Walker B., Williams C.H. Synthesis of ketomethylene amino pseudopeptide analogues via reductive amination of glyoxals derived from α -amino acids // Bioorganic Med. Chem. Lett., Vol. 10, Iss. 2, 2000, pp. 153-155.
- ¹¹⁹ Bernard E., Vanderesse R. Efficient and direct solid phase synthesis of ketomethylenimino and ketomethylenamino peptides// Tetrahedron Lett., Vol. 45, Iss. 47, 2004, pp. 8603-8606.
- ¹²⁰ Lynas J.F., Harriott P., Healy A., McKervery M.A., Walker B. Inhibitors of the chymotrypsin-like activity of proteasome based on di- and tri-peptidyl α -keto aldehydes (glyoxals) // Bioorganic Med. Chem. Lett., 8, Iss. 4, 1998, pp. 373-378.
- ¹²¹ Lynas J.F., Hawthorne S.J., Walker B. Development of peptidyl α -keto- β -aldehydes as new inhibitors of cathepsin L — comparisons of potency and selectivity profiles with cathepsin B // Bioorganic Med. Chem. Lett., Vol. 10, Iss. 15, 2000, pp. 1771-1773.
- ¹²² Bajusz S., Fauszt I., Nemeth K., Barabas E., Juhasz A., Patthy M. Peptidyl β -homo-aspartals: Specific inhibitors of interleukin-1 β converting enzyme and its homologues (caspases) // Bioorganic Med. Chem. Lett., Vol. 8, Iss. 12, 1998, pp. 1477-1482.
- ¹²³ Steinmetzer T., Konishi Y. Tripeptidyl pyridinium methyl ketones as potent active site inhibitors of thrombin // Bioorganic Med. Chem. Lett., Vol.6, Iss. 14, 1996, pp. 1677-1682.
- ¹²⁴ Steinmetzer T., Zhu B.Y., Konishi Y. Potent Bivalent Thrombin Inhibitors: Replacement of the Scissile Peptide Bond at P1–P1' with Arginyl Ketomethylene Isosteres // J. Med. Chem., Vol. 42, Iss. 16, 1999, pp. 3109-3115.
- ¹²⁵ Wallen E.A.A., Christiaans J.A.M., Saario S.M., Forsberg M.M., Venalainen J.I., Paso H.M., Mannisto P.T., Gynther J. 4-Phenylbutanoyl-2(S)-acylpyrrolidines and 4-phenylbutanoyl-1-propyl-2(S)-acylpyrrolidines as prolyl oligopeptidase inhibitors // Bioorganic Med. Chem., Vol. 10, Iss. 7, 2002, pp. 2199-2206.

-
- ¹²⁶ McKervey M.A., O'Sullivan M.B., Myers P.L., Green R.H. Reductive acylation of α -keto azides derived from L-amino acids using N-protected L-aminothiocarboxylic S-acids // J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1993, pp. 94-96.
- ¹²⁷ Subbaiah C.S., Haq W. Efficient stereocontrolled synthesis of sitagliptin phosphate // Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 25, Iss. 13-14, 2014, pp. 1026-1030.
- ¹²⁸ Kim D., Wang L., Beconi M., Eiermann G.J., Fisher M.H., He H., Hickey G.J., Kowalchick J.E., Leiting B., Lyons K., Marsilio F., McCann M.E., Patel R.A., Petrov A., Scapin G., Patel S. B., Sinha Roy R., Wu J. K., Wyvratt M.J., Zhang B.B., Zhu L., Thornberry N.A., Weber A.E. (2R)-4-Oxo-4-[3-(Trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin- 7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: A Potent, Orally Active Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes // J. Med. Chem., Vol. 48, Iss. 1, 2005, pp. 141-151.
- ¹²⁹ Sinha M., Dola V.R., Agarwal P., Srivastava K., Haq W., Puri S.K., Katti S.B. Antiplasmodial activity of new 4-aminoquinoline derivatives against chloroquine resistant strain // Bioorganic Med. Chem., Vol. 22, Iss. 14, 2014, pp. 3573-3586.
- ¹³⁰ Esser R.E., Angelo R. A., Murphey M.D., Watts L.M., Thornburg L.P., Palmer J.T., Talhouk J.W., Smith R.E. Cysteine Proteinase Inhibitors Decrease Articular Cartilage and Bone Destruction in Chronic Inflammatory Arthritis // Arthritis Rheumatol., Vol. 37, Iss. 2, 1994, pp. 236-247.
- ¹³¹ Roiban G.-D., M., Hădăde N.D., Funeriu D.P. A general solid phase method for the synthesis of sequence independent peptidyl-fluoromethyl ketones // Org. Biomol. Chem., Vol. 10, 2012, pp. 4516-4523.
- ¹³² Linton S.D., Aja T., Armstrong R. A., Bai X., Chen L.-S., Chen N., Ching B., Contreras P., Diaz J.-L., Fisher C.D., Fritz L.C., Gladstone P., Groessl T., Gu X., Herrmann J., Hirakawa B. P., Hoglen N.C., Jahangiri K.G., Kalish V.J., Karanewsky D.S., Kodandapani L., Krebs J., McQuiston J., Meduna S.P., Nalley K., Robinson E.D., Sayers R.O., Sebring K., Spada A.P., Ternansky R.J., Tomaselli K.J., Ullman B.R., Valentino K.L., Weeks S., Winn D., Wu J.C., Yeo P., Zhang C., First-in-Class Pan Caspase Inhibitor Developed for the Treatment of Liver Disease // J. Med. Chem., Vol. 48, Iss. 22, 2005, pp. 6779- 6782.

-
- ¹³³ Morris T.S., Frommann S., Shechosky S., Lowe C., Lall M.S., Gauss-Muller V., Purcell R.H., Emerson S.U., Vederas J.C., Malcolm B.A. In vitro and ex vivo inhibition of hepatitis A virus 3C proteinase by a peptidyl monofluoromethyl ketone // *Bioorganic Med. Chem.*, Vol. 5, Iss. 5, 1997, pp. 797-807.
- ¹³⁴ Zheng Y., Xu J., Synthesis of enantiopure free and N-benzyloxycarbonyl-protected 3-substituted homotaurines from naturally occurring amino acids // *Tetrahedron*, Vol. 70, Iss. 34, 2014, pp. 5197-5206.
- ¹³⁵ Saumier D., Duong A., Haine D., Garceau D., Sampalis J. Domain-specific cognitive effects of tramiprosate in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: ADAS-cog subscale results from the Alphase study // *J. Nutr. Health Aging*, Vol. 13, Iss. 9, 2009, pp. 808-812.
- ¹³⁶ Weiss M.M., Williamson T., Babu-Khan S., Bartberger M.D., Brown J., Chen K., Cheng Y., Citron M., Croghan M.D., Dineen T.A., Esmay J., Graceffa R.F., Harried S.S., Hickman D., Hitchcock S.A., Horne D.B., Huang H., Imbeah-Ampiah R., Judd T., Kaller M.R., Kreiman C.R., La D.S., Li V., Lopez P., Louie S. Monenschein H., Nguyen T.T., Pennington L.D., Rattan C., Miguel T.S., Sickmier E.A., Wahl R.C., Wen P.H., Wood S., Xue Q., Yang B.H., Patel V. F., Zhong W. Design and Preparation of a Potent Series of Hydroxyethylamine Containing β -Secretase Inhibitors That Demonstrate Robust Reduction of Central β -Amyloid // *J. Med. Chem.*, Vol. 55, Iss. 21, 2012, pp. 9009-9024.
- ¹³⁷ Dolle R.E., Hoyer D., Prasad C.V.C., Schmidt S.J., Helaszek C.T., Miller R.E., Ator M.A. P1 Aspartate-Based Peptide .alpha.-((2,6-Dichlorobenzoyl)oxy)methyl Ketones as Potent Time-Dependent Inhibitors of Interleukin-1.beta.-Converting Enzyme // *J. Med. Chem.*, Vol. 37, Iss. 5, 1994, pp. 563-564.
- ¹³⁸ Albeck A., Persky R. Stereocontrolled Synthesis of Erythro N-Protected α -Amino Epoxides and Peptidyl Epoxides // *Tetrahedron*, Vol. 50, Iss. 21, 1994, pp. 6333-6346.
- ¹³⁹ Heinsoo A., Raidaru G., Linask K., Jarv J., Zetterstrom M., Langel U. Synthesis of N-protected erythro-phenylalanylepoxides // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 6, Iss. 9, 1995, pp. 2245-2247.

-
- ¹⁴⁰ Reid R.C., Pattenden L.K., Tyndall J.D.A., Martin J.L., Walsh T., Fairlie D.P. Countering Cooperative Effects in Protease Inhibitors Using Constrained β -Strand-Mimicking Templates in Focused Combinatorial Libraries // *J. Med. Chem.*, Vol. 47, Iss. 7, 2004, pp. 1641-1651.
- ¹⁴¹ Glenn M.P., Pattenden L.K., Reid R.C., Tyssen D.P., Tyndall J.D.A., Birch C.J., Fairlie D. P. β -Strand Mimicking Macrocyclic Amino Acids: Templates for Protease Inhibitors with Antiviral Activity // *J. Med. Chem.*, Vol. 45, Iss. 2, 2002, pp. 371-381.
- ¹⁴² Rich D.H., Vara Prasad J.V.N., Sun C.-Q., Green J., Mueller R., Houseman K., MacKenzie D., Malkovsky M. New hydroxyethylamine HIV protease inhibitors that suppress viral replication // *J. Med. Chem.*, Vol. 35, Iss. 21, 1992, pp. 3803-3812.
- ¹⁴³ He M., Zhang H., Yao X., Eckart M., Zuo E., Yang M. Design, Biologic Evaluation, and SAR of Novel Pseudo-peptide Incorporating Benzheterocycles as HIV-1 Protease Inhibitors // *Chem. Biol. Drug Des.*, Vol. 76, Iss. 2, 2010, pp. 174-180.
- ¹⁴⁴ Chen P., Cheng P.T.W., Alam M., Beyer B.D., Bisacchi G.S., Dejneka T., Evans A.J., Greytok J.A., Hermsmeier M. A., Humphreys W.G., Jacobs G.A., Kocy O., Lin P.-F., Lis K. A., Marella M.A., Ryono D.E., Sheaffer A.K., Spergel S.H., Sun C., Tino J.A., Vite G., Colonno R.J., Zahler R., Barrish J.C. Aminodiol HIV Protease Inhibitors. Synthesis And Structure–Activity Relationships Of P_1/P_1' Compounds: Correlation between Lipophilicity and Cytotoxicity // *J. Med. Chem.*, Vol. 39, Iss. 10, 1996, pp. 1991-2007.
- ¹⁴⁵ Kaldor S.W., Kalish V.J., Davies J.F., Shetty B.V., Fritz J.E., Appelt K., Burgess J.A., Campanale K.M., Chirgadze N.Y., Clawson D.K., Dressman B.A., Hatch S.D., Khalil D.A., Kosa M.B., Lubbehusen P.P., Muesing M.A., Patick A.K., Reich S.H., Su K.S., Tatlock J.H. Viracept (Nelfinavir Mesylate, AG1343): A Potent, Orally Bioavailable Inhibitor of HIV-1 Protease // *J. Med. Chem.*, Vol. 40, Iss. 24, (1997), pp. 3979-3985.
- ¹⁴⁶ Barrish J.C., Gordon E., Alam M., Lin P.-F., Bisacchi G.S., Chen P., Cheng P.T.W., Fritz A.W., Greytok J.A., Hermsmeier M.A., Griffith Humphreys W., Lis K.A., Marella M.A., Merchant Z., Mitt T., Morrison R.A., Obermeier M.T., Pluscec J., Skoog M., Slusarchyk W.A., Sperge S.H., Stevenson J.M., Sun C., Sundeen J.E., Taunk P., Tino J.A., Warrack B.M., Colonno R.J., Zahler R. Amino Diol HIV Protease Inhibitors. 1. Design, Synthesis, and Preliminary SAR // *J. Med. Chem.*, Vol. 37, Iss. 12, 1994, pp. 1758-1768.

-
- ¹⁴⁷ Reid R.C., Pattenden L.K., Tyndall J.D.A., Martin J.L., Walsh T., Fairlie D.P., Countering Cooperative Effects in Protease Inhibitors Using Constrained β -Strand-Mimicking Templates in Focused Combinatorial Libraries // *J. Med. Chem.*, Vol. 47, Iss. 7, 2004, pp. 1641-1651.
- ¹⁴⁸ Guillon C.D., Koppel G.A., Brownstein M.J., Chaney M.O., Ferris C.F., Lu S.-F., Fabio K.M., Miller M.J., Heindel N.D., Hunden D.C., Cooper R.D.G., Kaldox S.W., Skelton J.J., Dressman B.A., Clay M.P., Steinberg M.I., Bruns R.F. Azetidinones as vasopressin V1a antagonists // *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 15, Iss. 5, 2007, pp. 2054-2080.
- ¹⁴⁹ Burnett D. β -Lactam Cholesterol Absorption Inhibitors // *Curr. Med. Chem.*, 11, No. 14, 2004, pp. 1873-1887.
- ¹⁵⁰ Banik I., Becker F.F., Banik B.K. Stereoselective Synthesis of β -Lactams with Polyaromatic Imines: Entry to New and Novel Anticancer Agents // *J. Med. Chem.*, Vol. 46, Iss. 1, 2003, pp. 12-15.
- ¹⁵¹ Staudinger H. Zur Kenntniss der Ketene. Diphenylketen // *Justus Liebigs Ann. Chem.*, Vol. 356, Iss. 1-2, 1907 pp. 51-123.
- ¹⁵² Taubinger A.A., Fenske D., Podlech J. Synthesis of β,β' -diamino acids from α -amino acid-derived β -lactams by ring opening with nucleophiles. Utilization in the synthesis of peptidomimetics // *Tetrahedron*, Vol. 64, Iss. 37, 2008, pp. 8659-8667.
- ¹⁵³ Linder M.R., Frey W.U., Podlech J. Diazoketones as precursors in β -lactam synthesis. New insights into the mechanism of the photochemically induced Staudinger reaction // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, pp. 2566-2577.
- ¹⁵⁴ Podlech J., Linder M.R., Cycloadditions of Ketenes Generated in the Wolff Rearrangement. Stereoselective Synthesis of Aminoalkyl-Substituted β -Lactams from α -Amino Acids // *J. Org. Chem.*, 62, 1997, pp. 5873-5883.
- ¹⁵⁵ Podlech J., Steurer S. A Chiral, Oxidatively Cleavable Auxiliary in β -Lactam Synthesis - Double Diastereocontrol with p-Methoxyphenethyl-Substituted Imines // *Synthesis*, Vol. 1999, Iss. 4, 1999, pp. 650-654.
- ¹⁵⁶ Maier T.C., Frey W.U., Podlech J. Synthesis of a New Turn Mimic Bearing a β -Lactam Moiety // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2002, Iss. 16, 2002, pp. 2686-2689.
- ¹⁵⁷ Maier T.C., Podlech J. β -Lactam-Containing Cyclopeptide Analogs // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2004, Iss. 21, 2004, pp. 4379-4386.
- ¹⁵⁸ Linder M.R., Podlech J. Synthesis of Peptidomimetics Containing a β -Lactam Moiety Using Peptidic Diazoketones and Imines in a Staudinger Reaction // *Org. Lett.*, Vol. 1, Iss. 6, 1999, pp. 869-871.

- ¹⁵⁹ Linder M.R., Podlech J. Synthesis of β -Lactams from Diazoketones and Imines: The Use of Microwave Irradiation // *Org. Lett.*, Vol. 3, Iss. 12, 2001, pp. 1849-1851.
- ¹⁶⁰ Ferguson M.D., Meara J.P., Nakanishia H., Lee M.S., Kahn M. The development of hydrazide γ -turn mimetics // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 38, Iss. 40, 1997, pp. 6961-6964.
- ¹⁶¹ Ogilvie W. W., Yoakim C., Dô F., Haché B., Lagacé L., Naud J., O'Meara J.A., Déziel R. Synthesis and antiviral activity of monobactams inhibiting the human cytomegalovirus protease // *Bioorganic Med. Chem.*, Vol. 7, Iss. 8, 1999, pp. 1521-1531.
- ¹⁶² Yoakim C., Ogilvie W.W., Cameron D.R., Chabot C., Guse I., Haché B., Naud J., O'Meara J.A., Plante R., Déziel R. β -Lactam Derivatives as Inhibitors of Human Cytomegalovirus Protease // *J. Med. Chem.*, Vol. 41, Iss.15, 1998, pp. 2882-2891.
- ¹⁶³ Podlech J., Seebach D. Azetidin-3-ones from (S)- α -Amino Acids and Their Reactions with Nucleophiles: Preparation of some azetidine-containing amino-alcohol and amino-acid derivatives // *Helv. Chim. Acta*, Vol. 78, Iss. 5, 1995, pp. 1238-1246.
- ¹⁶⁴ Burtoloso C.B., Correia C.R.D. Stereoselective Synthesis of the Conformationally Constrained Glutamate Analogue, (-)-(2R,3S)-cis-2-Carboxyazetidine-3-acetic Acid, from (S)-N-Tosyl-2-phenylglycine // *Synlett*, Vol. 2005, Iss. 10, 2005, pp. 1559-1562.
- ¹⁶⁵ Moyer M.P., Feldman P.L., Rapoport H. Intramolecular nitrogen-hydrogen, oxygen-hydrogen and sulfur-hydrogen insertion reactions. Synthesis of heterocycles from α -diazo β -keto esters // *J. Org. Chem.*, Vol. 50, Iss. 25, 1985, pp. 5223-5230.
- ¹⁶⁶ Bechi B., Amantini D., Tintori C., Botta M., Di Fabio R. Stereocontrolled synthesis of 5-azaspiro[2.3]hexane derivatives as conformationally "frozen" analogues of L-glutamic acid // *Beilstein J. Org. Chem.*, Vol. 10, 2014, pp. 1114-1120.
- ¹⁶⁷ Ramtohul Y.K., James M.N.G., Vederas J.C. Synthesis and Evaluation of Keto-Glutamine Analogues as Inhibitors of Hepatitis A Virus 3C Proteinase // *J. Org. Chem.*, Vol. 67, Iss. 10, , 2002, pp. 3169-3178.
- ¹⁶⁸ Wang J., Hou Y., Wu P. Intramolecular N-H insertion of α -diazocarbonyls catalyzed by Cu(acac)₂: An efficient route to derivatives of 3-oxoazetidines, 3-oxopyrrolidines and 3-oxopiperidines // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, Iss. 16, 1999, pp. 2277-2280.
- ¹⁶⁹ Burtoloso A.C.B., Correia C.R.D. Stereoselective synthesis of azetidine-derived glutamate and aspartate analogues from chiral azetidin-3-ones // *Tetrahedron*, Vol. 64, Iss. 42, 2008, pp. 9928-9936.
- ¹⁷⁰ Hanessian S., Fu J.-M. Total synthesis of polyoximic acid // *Can. J. Chem.*, Vol. 79, Iss. 11, 2001, pp. 1812-1826.

-
- ¹⁷¹ Hanessian S., Fu J.-M., Chiara J.-L., Di Fabio R. Total synthesis of (+)-polyoximic acid - cis-3-ethylidene-L-azetidine-2-carboxylic acid // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 34, Iss. 26, 1993, pp. 4157-4160.
- ¹⁷² Wiglenda T., Gust R. Structure–Activity Relationship Study To Understand the Estrogen Receptor-Dependent Gene Activation of Aryl- and Alkyl-Substituted 1H-Imidazoles // *J. Med. Chem.*, Vol. 50, Iss. 7, 2007, pp. 1475-1484.
- ¹⁷³ Marek A., Kulhanek J., Ludwig M., Bures F. Facile Synthesis of Optically Active Imidazole Derivatives // *Molecules*, Vol. 12, Iss. 5, 2007, pp. 1183-1190.
- ¹⁷⁴ Bures F., Kulhanek J. Chiral imidazole derivatives synthesis from enantiopure N-protected α -amino acids // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 16, Iss. 7, 2005, pp. 1347-1354.
- ¹⁷⁵ Groarke M., McKervey M.A., Nieuwenhuyzen M. Synthesis of amino acid-derived imidazoles from enantiopure N-protected α -amino glyoxals // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 41, Iss. 8, 2000, pp. 1275-1278.
- ¹⁷⁶ Darkins P., McCarthy N., McKervey M.A., Ye T. Oxidation of α -diazoketones derived from L-amino acids and dipeptides using dimethyldioxirane. Synthesis and reactions of homochiral N-protected α -amino glyoxals // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, Iss. 15, 1993, pp. 1222-1223.
- ¹⁷⁷ He S., Dobbelaar P.H., Guo L., Ye Z., Liu J., Jian T., Truong Q., Shah S.K., Du W., Qi H., Bakshi R.K., Hong Q., Dellureficio J.D., Sherer E., Pasternak A., Feng Z., Reibarkh M., Lin M., Samuel K., Reddy V. B., Mitelman S., Tong S.X., Chicchi G.G., Tsao K.-L., Trusca D., Wu M., Shao Q., Trujillo M.E., Fernandez G., Nelson D., Bunting P., Kerr J., Fitzgerald P., Morissette P., Volksdorf S., Eiermann G.J., Li C., Zhang B.B., Howard A.D., Zhou Y.-P., Nargund R.P., Hagmann W.K. SAR exploration at the C-3 position of tetrahydro- β -carboline ssr3 antagonists // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 26, Iss. 6, 2016, pp. 1529-1535.
- ¹⁷⁸ Roy R.S., Gehring A.M., Milne J.C., Belshaw P.J., Walsh C.T. Thiazole and oxazole peptides: biosynthesis and molecular machinery // *Nat. Prod. Rep.*, Vol. 16, 1999, pp. 249-263.
- ¹⁷⁹ M. Groarke, M. A. McKervey, H. Moncrieff, M. Nieuwenhuyzen, *Tetrahedron Lett.*, 41, 1279 (2000).
- ¹⁸⁰ Beaulieu P.L., Bousquet Y., Gauthier J., Gillard J., Marquis M., McKercher G., Pellerin C., Valois S., Kukolj G. Non-Nucleoside Benzimidazole-Based Allosteric Inhibitors of the Hepatitis

C Virus NS5B Polymerase: Inhibition of Subgenomic Hepatitis C Virus RNA Replicons in Huh-7 Cells // *J. Med. Chem.*, Vol. 47, Iss. 27, 2004, pp. 6884-6892.

¹⁸¹ Maillard L.T., Bertout S., Quinonéro O., Akalin G., Turan-Zitouni G., Fulcrand P., Demirci F., Martinez J., Masurier N. Synthesis and anti-Candida activity of novel 2-hydrazino-1,3-thiazole derivatives // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 23, Iss. 6, 2013, pp. 1803-1807.

¹⁸² Manku S., Allan M., Nguyen N., Ajamian A., Rodrigue J., Therrien E., Wang J., Guo T., Rahil J., Petschner A.J., Nicolescu A., Lefebvre S., Li Z., Fournel M., Besterman J.M., Déziel R., Wahhab A. Synthesis and evaluation of lysine derived sulfamides as histone deacetylase inhibitors // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 19, Iss. 7, 2009, pp. 1866-1870.

¹⁸³ Brands M., Grande Y.C., Endermann R., Gahlmann R., Kruger J., Raddatz S. Pyrimidinone antibiotics—heterocyclic analogues with improved antibacterial spectrum // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 13, Iss. 16, 2003, pp. 2641-2645.

¹⁸⁴ Raju B., Anandan S., Gu S., Herradura P., O'Dowd H., Kim B., Gomez M., Hackbarth C., Wu C., Wang W., Yuan Z., White R., Trias J., Patel D.V. Conformationally restricted analogs of deoxynegamycin // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 14, Iss. 12, 2004, pp. 3103-3107.

¹⁸⁵ Sharnabai M.K., Nagendra G., Sureshbabu V.V. Setyterynthesis of N-Urethane Protected alpha-Aminoalkyl-alpha'-cyanomethyl Ketones; Application to the Synthesis of 3-Substituted 5-Amino-1H-pyrazole Tethered Peptidomimetics // *Synlett*, Vol. 13, 2012, pp. 1913-1918.

¹⁸⁶ Boynton C.M., Hewson A.T., Mitchell D. Synthesis of the necine base (–)-supinidine from (S)-glutamic acid // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, Iss. 21, 2000, pp. 3599-3602.

¹⁸⁷ Padwa A., Dean D.C., Zhi L. 1,3-Dipole cascade. A new method for azomethine ylide formation // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 111, Iss. 16, 1989, pp. 6451-6452.

¹⁸⁸ Padwa A., Dean D. C., Zhi L. Transmutation of 1,3-dipoles. The conversion of .alpha.-diazo ketones into azomethine ylides via carbonyl ylides // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 114, Iss. 2, 1992, pp. 593-601.

¹⁸⁹ Yang H., Jurkauskas V., Mackintosh N., Mogren T., Stephenson C.R.J., Foster K., Brown W., Roberts E. Trifluoroacetic acid-mediated intramolecular formal N-H insertion reactions with amino- α -diazoketones: a facile and efficient synthesis of optically pure pyrrolidinones and piperidinones // *Can. J. Chem.*, Vol. 78, Iss. 6, 2000, pp. 800-808.

-
- ¹⁹⁰ Quibell M., Benn A., Flinn N., Monk T., Ramjee M., Ray P., Wang Y., Watts J. Synthesis and evaluation of cis-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-3-one peptidomimetic inhibitors of CAC1 cysteinyl proteinases // *Bioorganic Med. Chem.*, Vol. 13, Iss. 3, 2005, pp. 609-625.
- ¹⁹¹ Fetter J., Lempert K., Gizur T., Nyitrai J., Kajtar-Peredy M., Simig G., Hornyak G., Doleschall G. Simple and condensed β -lactams. Part 5. The synthesis of some (5RS,6SR)-2-(2-formylaminoethylthio)-6-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)carbapenem-3-carboxylic acid derivatives and related compounds // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, Iss. 0, 1986, pp. 221-227.
- ¹⁹² Gharpure S.J., Vijayasree U., Reddy S.R.B. Stereoselective synthesis and applications of nitrogen substituted donor-acceptor cyclopropanes (N-DACs) in the divergent synthesis of azacycles // *Org. Biomol. Chem.*, Vol. 10, Iss. 9, 2012, pp. 1735-1739.
- ¹⁹³ Gharpure S.J., Nanda L.N., Kumari D. Enantiospecific Total Synthesis of (+)-3-epi-Epohelmin A Using a Nitrogen-Substituted Donor-Acceptor Cyclopropane // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2017, Iss. 27, 2017, pp. 3917-3920.
- ¹⁹⁴ Vishwanatha T.M., Narendra N., Sureshababu V.V. CuI-Promoted One-Pot Synthesis of N-Boc Protected β -Ketotriazole Amino Acids: Application in the Synthesis of New Class of Dipeptidomimetics // *Protein Pept. Lett.*, Vol. 19, Iss. 3, 2012, pp. 308-314.
- ¹⁹⁵ Lalithamba H.S., Narendra N., Naik S.A., Sureshababu V.V. Ultrasound mediated synthesis of 2-amino-1,3-selenazoles derived from Fmoc/Boc/Z- α -amino acids // *Arkivoc*, Vol. 11, 2010, pp. 77-90.
- ¹⁹⁶ Quibell M., Benn A., Flinn N., Monk T., Ramjee M., Wang Y., Watts J. Bicyclic peptidomimetic tetrahydrofuro[3,2-b]pyrrol-3-one and hexahydrofuro[3,2-b]pyridine-3-one based scaffolds: synthesis and cysteinyl proteinase inhibition // *Bioorganic Med. Chem.*, Vol. 12, Iss. 21, 2004, pp. 5689-5710.
- ¹⁹⁷ Harbeson S.L., Rich D.H. Inhibition of aminopeptidases by peptides containing ketomethylene and hydroxyethylene amide bond replacements // *J. Med. Chem.*, Vol. 32, Iss. 6, 1989, pp. 1378-1392.
- ¹⁹⁸ Dufour M.-N., Jouin P., J. Poncet, A. Pantaloni, B. Castro Synthesis and reduction of α -amino ketones derived from leucine // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, Iss. 0, 1986, pp. 1895-1899.

-
- ¹⁹⁹ Pallavicini M., Bolchi C., Binda M., Cilia A., Clementi F., Ferrara R., Fumagalli L., Gotti C., Moretti M., Pedretti A., Vistoli G., Valoti E. 5-(2-Pyrrolidinyl)oxazolidinones and 2-(2-pyrrolidinyl)benzodioxanes: Synthesis of all the stereoisomers and $\alpha\beta 2$ nicotinic affinity // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 19, Iss. 3, 2009, pp. 854-859.
- ²⁰⁰ Jefford C.W., Tang Q., Zaslona A. Short, enantiogenic syntheses of (-)-indolizidine 167B and (+)-monomorphine // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 113, Iss. 9, 1991, pp. 3513-3518.
- ²⁰¹ Hootle C., Colau B., Halin F. Sedum alkaloids II: sedacryptine, a new minor base from sedum acre // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 21, Iss. 52, 1980, pp. 5061-5062.
- ²⁰² Sengupta S., Mondal S. An intramolecular Michael reaction strategy for the synthesis of 2,6-disubstituted-3-piperidinols // *Tetrahedron*, Vol. 58, Iss. 39, 2002, pp. 7983-7986.
- ²⁰³ Seki H., Georg G.I. Synthesis of Amino Acid Derived Enaminones via Wolff Rearrangement Using Vinylogous Amides as Carbon Nucleophiles // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 132, Iss. 44, 2010, pp. 15512-15513.
- ²⁰⁴ Clark J.S., Hodgson P.B., Goldsmith M.D., Street L.J. Rearrangement of ammonium ylides produced by intramolecular reaction of catalytically generated metal carbenoids. Part 1. Synthesis of cyclic amines // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, Iss. 24, 2001, pp. 3312-3324.
- ²⁰⁵ Clark J.S., Hodgson P.B., Goldsmith M.D., Blake A.J., Cooke P.A., Street L.J. Rearrangement of ammonium ylides produced by intramolecular reaction of catalytically generated metal carbenoids. Part 2. Stereoselective synthesis of bicyclic amines // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, Iss. 24, 2001, pp. 3325-3337.
- ²⁰⁶ Jung J.-C., Avery M.A. An efficient synthesis of cyclic urethanes from Boc-protected amino acids through a metal triflate-catalyzed intramolecular diazocarbonyl insertion reaction // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 47, Iss. 45, 2006, 7969-7972.
- ²⁰⁷ Cheng J., Ziller J.W., Deming T.J. Synthesis of Optically Active β -Amino Acid N-Carboxyanhydrides // *Org. Lett.*, Vol. 2, Iss. 13, 2000, pp. 1943-1946.
- ²⁰⁸ Darkins P., McCarthy N., McKervey M.A., Ye T. Oxidation of α -diazoketones derived from L-amino acids and dipeptides using dimethyldioxirane. Synthesis and reactions of homochiral N-protected α -amino glyoxals // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, Iss. 15, 1993, pp. 1222-1223.

-
- ²⁰⁹ Darkins P., Groarke M., McKervey M.A., Moncrieff H.M., McCarthy N., Nieuwenhuyzen M. Enantiopure *N*-protected α -amino glyoxals 1. Synthesis from α -amino acids and some condensation reactions with amines // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, Iss. 3, 2000, pp. 381-389.
- ²¹⁰ Okada Y., Fukumizu A., Takahashi M., Yamazaki J., Yokoi T., Tsuda Y., Bryant S.D., Lazarus L.H. Amino acids and peptides. LVI. Synthesis of pyrazinone ring-containing opioid mimetics and examination of their opioid receptor binding activity // *Tetrahedron*, Vol. 55, Iss. 50, 1999, pp. 14391-14406.
- ²¹¹ Li T., Fujita Y., Shiotani K., Miyazaki A., Tsuda Y., Ambo A., Sasaki Y., Jinsmaa Y., Marczak E., Bryant S.D., Salvadori S., Lazarus L.H., Okada Y. Potent Dmt-Tic Pharmacophoric δ - and μ -Opioid Receptor Antagonists // *J. Med. Chem.*, Vol. 48, Iss. 25, 2005, pp. 8035-8044.
- ²¹² Ishida N., Shimamoto Y., Yano T., Murakami M. 1,5-Rhodium Shift in Rearrangement of *N*-Arenesulfonylazetidins into Benzosultams // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 135, Iss. 51, 2013, pp. 19103-19106.
- ²¹³ Ishida N., Yuhki T., Murakami M. Synthesis of Enantiopure Dehydropiperidinones from α -Amino Acids and Alkynes via Azetidin-3-ones // *Org. Lett.*, Vol. 14, Iss. 15, 2012, pp. 3898-3901.
- ²¹⁴ Harrison J. R., O'Brien P., Porter D. W., Smith N. M. Studies towards the preparation of sparteine-like diamines for asymmetric synthesis // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, Iss. 0, 1999, pp. 3623-3631.
- ²¹⁵ McKernan R.M., Rosahl T.W., Reynolds D.S., Sur C., Wafford K.A., Atack J.R., Farrar S., Myers J., Cook G., Ferris P., Garrett L., Bristow L., Marshall G., Macaulay A., Brown N., Howell O., Moore K.W., Carling R.W., Street L.J., Castro J.L., Ragan C.I., Dawson G.R., Whiting P.J. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA_A receptor α_1 subtype // *Nat. Neurosci.*, Vol. 3, 2000, pp. 587-592.
- ²¹⁶ Sorra K., Lai C.-H., Feng C.-Y., Wuf Y.-C., Pusuluri S., Mukkanti K., Chuang T.-H. A convenient synthesis of chiral 2-methylenebenzo[e][1,4]diazepin-5-ones via a one-pot reductive cyclodehydration with retention of chirality // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 57, Iss. 43, 2016, pp. 4842-4844.

-
- ²¹⁷ More S.S., Shanmughapriya D., Lingam Y., Patel N.B. First Total Synthesis of (Z)-11-(2-oxopropylidene)-2,3,11,11a-tetrahydro-1H-benzo[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5(10H)-one // *Synth. Commun.*, Vol. 39, Iss. 11, 2009, pp. 2058-2066.
- ²¹⁸ Sarabia F., Vivar-García C., García-Ruiz C., Martín-Ortiz L., Romero-Carrasco A. Exploring the Chemistry of Epoxy Amides for the Synthesis of the 2''-epi-Diazepanone Core of Liposidomycins and Caprazamycins // *J. Org. Chem.*, Vol. 77, Iss. 3, 2012, pp. 1328-1339.
- ²¹⁹ Zhu J., Wang Q., Wang M.-X. *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2015.
- ²²⁰ Gulevich A.V., Zhdanko A.G., Orru R.V.A., Nenajdenko V.G. Isocyanoacetate Derivatives: Synthesis, Reactivity, and Application // *Chem. Rev.*, Vol. 110, 2010, pp. 5235 – 5331.
- ²²¹ Zhdanko A.G., Nenajdenko V.G. Nonracemizable Isocyanoacetates for Multicomponent Reactions // *J. Org. Chem.*, Vol. 74, Iss. 2, 2009, pp. 884 – 887.
- ²²² Morana F., Basso A., Bella M., Riva R., Banfi L. Organocatalytic Asymmetric Synthesis of β -Aryl- β -isocyano Esters // *Adv. Synth. Catal.*, Vol. 354, Iss. 11-12, 2012, pp. 2199 – 2210.
- ²²³ Sokolova N.V., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Nenajdenko V.G. Design and synthesis of bile acid–peptide conjugates linked viatriazole moiety // *Org. Biomol. Chem.*, Vol. 9, 2011, pp. 4921 – 4926.
- ²²⁴ Blunt J.W., Copp B. R., Hu W.-P., Munro M.H.G., Northcote P.T., Prinsep M.R. Marine natural products // *Nat. Prod. Rep.*, Vol. 26, 2005, pp. 170-244.
- ²²⁵ Watts K.R., Morinaka B.I., Amagata T., Robinson S.J., Tenney K., Bray W.M., Gassner N.C., Lokey R.S., Media J., Valeriote F.A., Crews P. Biostructural Features of Additional Jaspakinolide (Jaspamide) Analogues // *J. Nat. Prod.*, Vol. 74, 2011, pp. 341-351.
- ²²⁶ Braekman J.C., Daloze D., Moussiaux B., Riccio R. Jaspamide from the Marine Sponge *Jaspis johnstoni* // *J. Nat. Prod.*, Vol. 50, 1987, pp. 994-995.
- ²²⁷ Kato S., Hamada Y., Shioiri T. A practical synthesis of the peptide part of jaspamide (jaspakinolide), a cyclodepsipeptide from a marine sponge // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 29, Iss. 49, 1988, pp. 6465-6466

-
- ²²⁸ Rao A.V.R., Curjar M.K., Nallaganchu B.R., Bhandari A. Studies on cyclodepsipeptides - part II : The total synthesis of jaspamide and geodiamolide-D // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 34, Iss. 44, 1993, pp. 7085-7088.
- ²²⁹ Eggert U., Diestel R., Sasse F., Jansen R., Kunze B., Kalesse M. Chondramide C: Synthesis, Configurational Assignment, and Structure–Activity Relationship Studies // *Angew. Chem., Int. Ed.*, Vol. 47, Iss. 34, 2008, pp. 6478-6482.
- ²³⁰ Zhdanko A., Schmauder A., Ma C.I., Sibley L.D., Sept D., Sasse F., Maier M. E., Synthesis of Chondramide A Analogues with Modified β -Tyrosine and Their Biological Evaluation // *Chem. Eur. J.*, Vol. 17, Iss. 47, 2011, pp. 13349-13357.
- ²³¹ Dethe D. H., Erande R. D., Ranjan A, Biomimetic Total Syntheses of Borreverine and Flinderole Alkaloids // *J. Org. Chem.*, Vol. 78, Iss. 20, 2013, pp. 10106–10120
- ²³² Shimizu R., Egami H., Nagi T., Chae J., Y.Hamashima, Sodeoka M. Direct C2-trifluoromethylation of indole derivatives catalyzed by copper acetate // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 51, Iss. 45, 2010, pp. 5947–5949.
- ²³³ Ross G.F., Herdtweck E., Ugi I. Stereoselective U-4CRs with 1-amino-5-desoxy-5-thio-2,3,4-O-isobutanoyl- β -d-xylopyranose—an effective and selectively removable chiral auxiliary // *Tetrahedron*, Vol. 58, Iss. 30, 2002, pp. 6127-6133.
- ²³⁴ Banfi L., Basso A., Cerulli V., Rocca V., Riva R. Long-range diastereoselectivity in Ugi reactions of 2-substituted dihydrobenzoxazepines // *Beilstein J. Org. Chem.* Vol. 7, 2011, pp. 976–979.
- ²³⁵ Ramon D.J., Yus M. Asymmetric Multicomponent Reactions (AMCRs): The New Frontier // *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 44, Iss. 11, 2005, pp. 1602-1634.
- ²³⁶ Bavetsias V., Marriott J.H., Melin C., Kimbell R., Matusiak Z.S., Boyle F.T., Jackman A.L. Design and Synthesis of Cyclopenta[g]quinazoline-Based Antifolates as Inhibitors of Thymidylate Synthase and Potential Antitumor Agents // *J. Med. Chem.*, Vol. 43, Iss. 10, 2000, pp. 1910–1926.
- ²³⁷ Gao H., Shreeve J.M. Azole-Based Energetic Salts // *Chem. Rev.*, Vol. 111, Iss. 11, 2011, pp. 7377–7436.

-
- ²³⁸ Longbottom D.A., Franckevicius V., Ley S.V. (S)- and (R)-5-Pyrrolidin-2-yl-1H-tetrazoles: Enantiomeric organocatalysts of broad utility in organic synthesis // *Chimia*, Vol. 61, 2007, pp. 247–256.
- ²³⁹ Aromí G., Barrios L.A., Roubeau O., Gamez P. Triazoles and tetrazoles: Prime ligands to generate remarkable coordination materials// *Coord. Chem. Rev.*, Vol. 255, 2011, pp. 485–546.
- ²⁴⁰ Shmatova O.I., Nenajdenko V.G. Synthesis of Tetrazole-Derived Organocatalysts via Azido-Ugi Reaction with Cyclic Ketimines // *J. Org. Chem.*, Vol. 78, Iss. 18, 2013, pp. 9214–9222.
- ²⁴¹ Rouden J., Lasne M.-C., Blanchet J., Baudoux J. (–)-Cytisine and Derivatives: Synthesis, Reactivity, and Applications // *Chem. Rev.*, Vol. 114, Iss. 1, 2014, pp. 712–778.
- ²⁴² Lipinski C A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution // *Drug Discov. Today Technol.*, Vol. 1, Iss.4, 2004, pp. 337-341.
- ²⁴³ Franke P.L., Groeneveld W. L., Tetrazoles as ligands, part III. Transition metal complexes of 1-alkyltetrazoles // *Trans. Met. Chem.*, Vol. 6, Iss. 1, 1981, pp. 54-56.