

РЕАКЦІЯ АЗАЦИКЛІЗАЦІЇ ТИПУ "ДОМІНО" У СИНТЕЗІ КОНФОРМАЦІЙНО ЖОРСТКИХ АНАЛОГІВ ПРОЛІНУ

Григоренко О.О., Комаров І.В., Радченко Д.С.

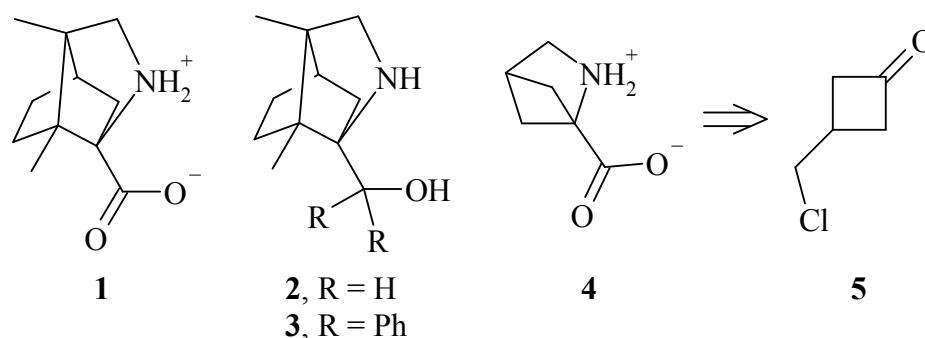
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
gregor@univ.kiev.ua

Сучасні тенденції розвитку медичної та біоорганічної хімії у галузі винайдення нових лікарських препаратів передбачають поступовий відхід від принципів випадкового скринінгу і перехід до спрямованого дизайну цільових структур на основі знання залежностей "структура-властивість". Значну допомогу при цьому надає застосування так званих пептидоміметиків - сполук, яким у тій чи іншій мірі притаманні властивості природних пептидів чи білків - ферментів, інгібіторів, гормонів. Найпростішим способом дизайну пептидоміметиків є введення у поліпептидний ланцюг, що вивчається, специфічних амінокислот - аналогів природних. Пептидоміметики, створені таким чином, мають ряд переваг: з одного боку, вони найбільш близькі до вихідного пептиду чи білку за будовою, а значить, у певній мірі - і за властивостями, а з другого, на відміну від останнього, не піддаються чи майже не піддаються біодеградації.

Аналоги природних амінокислот мають й інший напрямок застосування - на їх основі розробляються моделі пептидів, тобто сполуки, створені для вивчення певних особливостей пептиду чи білку, що вивчається, як то будови в основному стані, біологічно активної конформації тощо.

Серед інших природних амінокислот пролін посідає окреме місце. Особливості його будови, а саме наявність вторинного атому нітрогену, здатного до утворення пептидних зв'язків, надає унікальних конформаційних властивостей пептидам на його основі. Саме з цієї причини пролін дуже часто локалізується в найрізноманітніших вигинах, що є матеріальною основою активних центрів ферментів та центрів зв'язування рецепторів. Тому й не дивно, що поряд з аналогами глутамінової кислоти, яка є важливим медіатором, аналоги проліну є одними з найпоширеніших.

Нещодавно нами було синтезовано аналог проліну **1**. Ключовою стадією синтетичної схеми є азациклізація активованого іміну за реакцією типу "доміно" під дією ціаніду. На основі отриманої амінокислоти нами було отримано аміноспирти **2** та **3**, що можуть бути ефективними лігандами для асиметричного каталізу.



Нами було також вивчено можливість застосування розробленого синтетичного підходу для синтезу 2,4-метанопроліну **4** - конформаційно жорсткої амінокислоти, що зустрічається у природі. Ключовою сполукою для цього синтезу виявився відомий 3-(хлорометил)-циклобутанон **5**.