**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ**

**ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ**

**КОЛОДЯЖНА ОЛЬГА ОЛЕГІВНА**

УДК 547.23:547.43:547.466+547.9

**АСИМЕТРИЧНИЙ СИНТЕЗ МОДИФІКОВАНИХ ПРИРОДНИХ СПОЛУК – ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ФОСФОНАТІВ ТА ЦИКЛОАЛКАНІВ**

02.00.10 - біоорганічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

**Київ – 2014**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у відділі синтезу фізіологічно активних сполук фосфору

Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Науковий керівник кандидат хімічних наук,

**Колодяжна Анастасія Олегівна**

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, старший науковий співробітник відділу синтезу фізіологічно активних сполук фосфору

Офіційні опоненти доктор хімічних наук, професор

**ШЕРМОЛОВИЧ Юрій Григорович**

Інститут органічної хімії НАН України,

завідувач відділу хімії органічних сполук сірки

кандидат хімічних наук, доцент

**ХИЛЯ Ольга Володимирівна**

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

доцент кафедри органічної хімії хімічного факультету

Захист відбудеться 28 лютого 2014 р. о 10 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (02660, Київ-94, вул. Мурманська 1).

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (02660, Київ-94, вул. Мурманська 1).

Автореферат розісланий 22 січня 2014 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д26.220.01

к.х.н. В. О. Євдокименко

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.**Сучасна хімія потребує розробки нових різноманітних хіральних органічних сполук. Особливе значення вони мають для розвитку хімії біологічно активних речовин. Згідно з рішенням «Управління по контролю над продуктами і ліками США» (FDA, USA), до 2015 р. 90% усіх ліків, нових агрохімікатів, харчових добавок повинні бути енантіомерно чистими. Розвиток різних методів синтезу енантіомерно чистих біологічно активних і природних сполук, а також синтетичних блоків для їх одержання, є важливим питанням сучасної органічної хімії. Промислові методи асиметричного синтезу ґрунтуються, насамперед, на каталізі (у першу чергу–біокаталізі), а також на використанні природних сполук в якості хіральних темплатів.На сьогоднішній день амінокислоти широко використовуються в лабораторному і промисловому органічному синтезі у якості хіральних синтонів, для одержання фармпрепаратів, у синтезі пептидів, як органокаталізатори і т. д. Внаслідок вищезгаданих причин розвиток доступних методів синтезу енантіомерно чистих потенційно біологічно активних сполук, а також синтетичних блоків для їхнього одержання, без сумніву, є важливою й актуальною проблемою**.**

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами*.*** Робота виконувалась в рамках планової бюджетної тематики 2009-2013 р.р. відділу синтезу фізіологічно активних сполук фосфору Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України„Дослідження фундаментальних основ створення нових оптичноактивних речовин та принципів управління стереоселективними реакціями” (теми ЦНП 22-02 і 2.1.10.28-00) (тема ЦНП 22-02, № держреєстрації 0107U002550) і „ Розробка методів синтезу хіральних фосфорорганічних сполук з потенційною біологічною активністю” (тема 2.1.10.28-12, № держреєстрації 0112U002656) і була підтримана проектом Державного фонду фундаментальних досліджень України (проекти Ф40.3/034 і Ф53.3/016).

**Мета і завдання дослідження:** Метою роботи є розробка методів асиметричного синтезу модифікованих аналогів природних сполук, та синтези хіральних синтетичних блоків для їхнього одержання,ісполук, які є потенційно біологічно активними речовинами.

**Основні завдання при виконанні дисертаційної роботи:**

* Розробити методи асиметричного синтезу сполук із потенційною біологічною активністю з використанням природних амінокислот, а також за допомогою біокаталізу.
* Розробити препаративні методи синтезу хіральних функціоналізованих фосфонатів і біс-фосфонатів.
* Розробити метод розділення рацемічних функціоналізованих фосфонатів на енантіомери за допомогою ферментативного розділення, що каталізується ліпазою *Burkholderіa cepacіa.*
* Синтезувати енантіомерно збагачений фосфоновий аналог аспарагінової кислоти.
* Синтезуватихіральніфункціоналізовані фосфонати із природних амінокислот як хіральних темплатів (L-проліна, валіна, лейцина, аспарагіна, глутаміна) з використанням реакцій Апеля, Арбузова, Бартона-Маккомбі на ключових стадіях.
* Синтезувати енантіомери віцинальних циклічних циклоалканолів, індандіолів і галогенінданолів, що є хіральними синтетичними блоками для тонкого органічного синтезу

*Об'єкт дослідження*. Модифіковані аналоги природних сполук, що є потенційнобіологічно активними речовинами, і їх синтетичні блоки, включаючи функціоналізовані фосфонати, біс- фосфонати, похідні циклоалканів і індану.

*Предмет дослідження*. Асиметричний синтез фосфорорганічних сполук, методи підвищення стереоселективності органічних реакцій, мультистереоселективність реакції і властивості оптично активних фосфорорганічних сполук.

*Методи дослідження*. Хімічний синтез, хроматографія, спектральні методи аналізу (ІК-, ЯМР- спектроскопія, мас-спектрометрія), оптична поляриметрія, елементний аналіз.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дисертаційній роботі було знайдено нове віришення наукової проблеми, яка полягає в розробці зручних методів асиметричного синтезу фосфорорганічних сполук.Розроблено методи синтезу хіральних фосфорорганічних сполук (фосфоаспарагінової кислоти, фосфоглутамінової кислоти, бетагомопроліну та ін.) на основі природних амінокислот, а також за допомогою ферментативного каталізу.Розроблено препаративний метод синтезу функціоналізованих фосфонатів і біс-фосфонатів на основі реакції С=Х – електрофілів із триалкілфосфітами, що каталізуються піридинійперхлоратом.Синтезовано хіральні біс-фосфонати, що є похідними природних амінокислот і містять асиметричний центр у бічному ланцюзі.Синтезовано усі можливі стереомери [(1*S*,2*S*), (1*S*,2*R*), (1*R*,2*S*), (1*R*,2*R*)] віцинальних циклічних галогеналканолів.Синтезовано хіральні похідні дизаміщених інданів, що є важливими хіральніми синтетичними блоками тонкого органічного синтезу.

**Практичне значення отриманих результатів**полягає в розробці методів асиметричного синтезу нових фосфорорганічних сполук біологічного призначення, які можуть знайти застосування як біо-регулятори або проміжні сполуки в синтезі біологічно активних речовин. Отримані результати можуть бути також використані для препаративного синтезу оптично активних похідних гідрокси - і амінофосфонових кислот.

**Особистий внесок здобувача**полягає в виконанні аналітичного огляду наукової літератури за темою дисертації,плануванні та проведенні експериментальних досліджень, аналізу спектральних даних та встановленні будови синтезованих сполук, інтерпретації і узагальненї отриманих результатів, формулюванні наукових висновків. Постановка завдань та обговорення результатів дисертаційної роботи здійснені спільно з науковим керівником к.х.н., ст. наук. спів. А.О.Колодяжною.

**Апробація результатів роботи.** Результати роботи представлені на трьох міжнародних конференціях: ІCPC-16 Вроцлав, Польща (2010 р); ASOC,Крим, Судак(2012 р.), ІІІ Іnternatіonal Symposіum Іntracellurar Symposіum and Bіomolecular molecules desіgn, Львів (2012 р.). На трьох національних конференціях по органічній хімії:Ужгороді (2011 р.), Ніжині (2012 р.),Чернівці (2013 р.); і на двох наукових конференціях по біоорганічній хімії й нафтохімії ІБОНХ НАН України (Київ 2012 р і 2013 р.).

**Публікації.**За матеріалами роботи опубліковано 13 статей у провідних фахових журналах, 12 тез доповідей і отримано 1 патент.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, чотирьох розділів, висновків і переліку використаної літератури.

У *першому розділі*представлений літературний огляд методів асиметричного синтезу ФОС і їх похідних. *Другий розділ* присвячений синтезу хіральних фосфорорганічних сполук на основі амінокислот. У *третьому розділі* описаний синтез хіральних фосфорорганічних і органічних сполук з використанням біокаталізу.У *четвертому розділі* наведені описи синтезів і фізичні характеристики отриманих сполук. Дисертаційна робота викладена на 162 сторінках машинописного тексту і містить 6 таблиць, 35 рисунків, 97 схем, 179 літературних посилань.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

Впершому розділі наведений оглядлітератури,в якому показано, що природні амінокислоти є важливими хіральними вихідними сполуками в синтезі функціоналізованих фосфонових кислот. Раніше відомі методи отримання функціоналізованих фосфонатів, хоча і добре розроблені, і дозволяють одержувати бажані сполуки різної будови, все ж таки, не позбавлені й деяких недоліків, особливо у випадку синтезу хіральних сполук. Розв'язанню завдання розробки нових більш зручних методів асиметричного синтезу і присвячена дисертаційна робота.

**Асиметричний синтез модифікованих аналогів природних сполук на основі амінокислот**

*Перхлорат піридинію – каталізатор реакції триалкілфосфітів з C=Xелектрофілами.* Встановлено, що реакція тріалкілфосфітів з альдегідами і кетонами в присутності перхлорату піридинію призводить до утворення відповідних функціоналізованих фосфонатів з високим виходом.

***Схема 1***

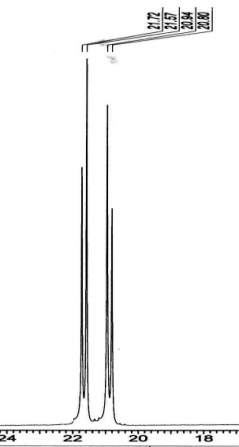
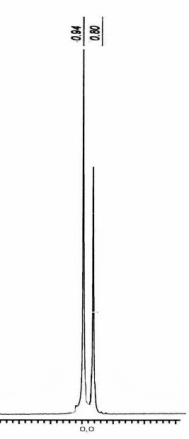


Перхлорат піридинію є ефективним каталізатором для реакції триалкілфосфітів з С=Х електрофілами. З його допомогою можна фосфонілювати альдегіди, кетони, альдіміни й кетіміни, кетофосфонати, а також деякі алкени з отриманням функціоналізованих фосфонатів.Використавши даний метод на ключовій стадії, ми синтезували перші представники хіральних біс-фосфонатів. Хіральний бісфосфонат (*S*)-**3** був отриманий виходячи із хлорангідрида *N*-заміщеного L-проліну **1**. Хлорид **1** легко реагує із триетилфосфітом з утворенням кетофосфонату(*S*)-(**2**), який очистили перегонкою у вакуумі. В присутності піридиній перхлората кетофосфонат **2** реагував із триалкілфосфітом у хлористому метилені при кімнатній температурі або при охолодженні до 0 оС із утворенням гідрокси-1,1-бісфосфонату **3**.

***Схема 2***



Сполуку очистили хроматографічним методом, і отримали її в аналітично і спектрально чистому вигляді.У ЯМР - 1H,13C, 31P сполук **2** і **3** сигнали деяких груп як кетофосфонату, так і біс-фосфонату подвоєні внаслідок наявності ротамерів, що реєструютья у шкалічасу ЯМР внаслідок уповільненого обертання алкоксикарбонільної групи біля атома азоту в п'ятичленному циклі, що характерно для похідних піролідину та підтверджує будову цих сполук (Рис.1).



***а) б)***

***Рис 1.*** *а) Ротамери похідних піролідину***2** *і***3***; б) ЯМР31Р - спектри сполук*

**2** *і* **3***(відповідно)*

За аналогічною схемою виходячи з альдегіду Гарнера **5**, що є похідним природного L-серину, були синтезовані хіральні кетофосфонат **7** і біс-фосфонат **8**

***Схема 3***



Незважаючи на те, що хлорангідрид *N*-Boc-валіну **9** нестійкий і існує лише якийсь час при температурі нижче нуля градусівЦельсію, нам вдалося провести його реакцію з триетилфосфітом без виділення хлорангідриду і одержати кетофосфонат **10**, який був очищений перегонкою у вакуумі, а потім реакцією із триетилфосфітом і піридинійперхлоратом перетворений у біс-фосфонат **11**.

***Схема 4***



Хіральні функціоналізовані фосфонати можна одержати з природних амінокислот в якості вихідних реагентів. Так, виходячи з L-серина, нами була розроблена схема синтезу фосфонового аналогу природної β-аміно-γ-гідроксимасляної кислоти, яка є важливим нейромедіатором і використовується при лікуванні епілепсії.

***Схема 5***



У даній схемі синтезу вихідною сполукою є (*R*)-бутоксикарбоніламіно-3-бромпропіонат **14**, який на ключовій стадії синтезу був одержаний реакцією (*S*)- бутоксикарбоніламіно-3-гидроксипропіоната **13** із бромтрихлорметаном по реакції Апеля. На заключній стадії синтезу бромід **15** ввели в реакцію Міхаеліса- Арбузова з надлишком триетиламіна. З виходом 65% одержали фосфонат **16**, який очистили перегонкою у вакуумі і будоваякого була підтверджена ЯМР спектрами. Після обробки фосфоната соляною кислотою з високим виходомодержали фосфоно- аспарагінову кислоту **17**. Структура фосфонату**16** була доведена ЯМР 1Н, 13С, 31Р - спектрами, а також мас-спектром, у якому був виявлений відповідний пік масового йона.

***Схема 6***



Естер **16** відновили борогідридом літію і, без виділення проміжного продукту відновлення, обробили соляною кислотою в діоксані. У результаті одержали β-аміно-γ-гидроксипропілфосфонову кислоту **18**у вигляді твердої речовини.

***Схема 7***



Подібно був отриманий (*S*)-стереоізомер P-GOBAB виходячи з L-серину. Аміно- і гідроксильна групи серину після реакції з Вос2О і диметоксипропаном давали оксазолідин (*S*)-**19**.

***Схема 8***



Відновленням (*S*)-**19** LіAlH4 був отриманий циклічний спирт (*S*)-**20**. Реакція Апеля (*S*)-**20** з Ph3P/СBrCl3 привела до утворення броміду (*S*)-**21**, який нагріванням із триметилсилілдиетилфосфітом був перетворений у захищену фосфінову кислоту (*S*)-**22**. Депротекція (*S*)-**22** бромтриметилсиланом, метанолом і соляною кислотою призвели до утворення (*S*)-Р-GOBAB **18**.

Наступною сполукою, синтез якої починався із природної амінокислоти, був фосфоновий аналог глутамінової кислоти. У якості вихідної сполуки була обрана природна аспарагінова кислота. Сполука **23** була проацильована по карбоксильной групі этилхлорформіатом і відновлена борогидридом натрію в метанолі з утворенням трет-бутил-*(S*)-*N*-(трет-бутоксикарбоніл)гомосерину (*S*)-**24**, а потім перетворена в бромід (*S*)-**25** реакцією із трифенілфосфіном і бромтрихлорметаном. Бромід **24**був введений в реакцію Арбузова із триметилсилілдиетилфосфітом, у результаті якої отримали фосфонат **26**. Обробка фосфоната соляною кислотою призвела до видалення Boc-захисної групи біля атома азоту і *t-*BuO-групи.А додаткове нагрівання зHCl привело доутворення фосфорного аналога глутамінової кислоти **27**.

***Схема 9***



На наступному етапі роботи був розроблений**новийметод синтезу фосфорного аналога бета-гомопроліну**,який є цікавим природним алкалоїдом. Синтез Р-гомопроліна був здійснений з використанням реакції Бартона-Маккомбі на ключовій стадії. В обраній схемі синтезу виходили з *N*-Boc-проліналя **28**, який фосфонілювали триетилфосфітом у присутності ефективного каталізатору даної реакції – піридинійперхлорату.В результаті одержали з кількісним виходом гідроксифосфонат **29**. Потім гідроксифосфонат **29** піддали дегідроксилюваннюза методом Бартона-Маккомбі у дві стадії: спочатку сполуку **29** ввели в реакцію з тіокарбонілдиімідазолом, у результаті була отримана заміщена по гідроксильній групі сполука**30**, яку обробили трибутилстананом у присутності азобісізобутиронітрилу, що є ініціатором радикальної реакції.

Продукт реакції, захищений Р-гомопролін **31**, виділили з реакційної суміші й очистили хроматографією на силікагелі. Депротекцію сполуки **31** здійснили обробкою соляною кислотою.

***Схема 10***



**Ферментативний синтез модифікованих аналогів природних сполук.**

Розділення рацематів ліпазами - один з найбільш зручних методів для одержання енантіомерно чистих сполук. Метод біокаталітичної переестерифікації в органічних розчинниках використовується частіше за інші, і він був застосований нами для розділення енантіомерів гідроксифосфонатів.

**Розділення рацемічних *α*- і *β*-гідроксифосфонатів на енантіомери**. Іммобілізована на діатоміті ліпаза *Burkholderіacepacіa* (BCL) є новим ефективним біокаталізатором, що успішно застосовується для кінетичного розділення на енантіомери рацемічних фосфорорганічних сполук, зокрема *α*- і *β*-гідроксифосфонатів. Рацемічні гідроксифосфонати були отримані реакцією діетилметилфосфонату з альдегідами в ТГФ при -70оС. У присутності BCL вінілацетат естерифікує лише (*R*)-енантіомер рацемічного гідроксифосфонату, внаслідок чого утворюється суміш, що складається з 50% ацилфосфоната (*S*)-**34(а-c)** і 50% *β*-гідроксифосфонату (*R*)-**33(а-c)**, які можна легко розділити хроматографією на колонці. Було встановлено, що швидкість естерифікації й оптична чистота продуктів мало залежать від розчинника (ТГФ, толуол, вінілацетат) і сильно залежать від температури проведення реакції, і від кількості ліпази. Наприклад, для сполук **32(а-в)** у ТГФ при 20оС час 50%-ої конверсії (залежно від співвідношення гідроксифосфонат : ліпаза) змінювався наступним чином: 48 год (1:0.05), 36 год (1:0.1), 24 год (1:0.2),16 год (1:0.5), 12 год (1:1). Швидкість 50%-ої конверсії сполук **32(а-c)**зменшувалася при збільшенні довжини алкільного замісника R: 12 год (R=Мe) і 60 год (Pr) у ТГФ при 25оС, 300 год (C5H11) у ТГФ при 45оС.

***Схема 11***



Оптичну чистоту сполук (*S*)-**34** і (*R*)-**33**встановлювали за допомогою ЯМР 31Р у середовищі хірального сольватуючого реагенту цинхонідина, що показав 99% оптичну чистоту розділених енантіомерів. Також оптичну чистоту сполук підтвердили дериватизацією кислотою Мoшера.Абсолютну конфігурацію визначали за правилом Казлаускаса, згідно з яким замісники розташовуються в ензиматичному кармані пропорційно до своїх розмірів (Рис.2)



*Рис 2. Визначення асбсолютної конфігурації сполук за правилом Казлаускаса*

Були синтезовані хіральні солі фосфонію, що містять асиметричний центр у бічному ланцюзі, що є цікавими хіральними реагентами органічного синтезу і проявляють біологічну активність. Фосфонієві солі **38** і **39** синтезували з хіральних йодгідринів, які були отримані біокаталітичним розділенням рацематів на енантіомери кінетично контрольованою переестерифікацією з вінілацетатом у присутності біокаталізатора - ліпази з *Burkholderіacepacіa* (BCL).

***Схема 12***



Реакцію завершували по досягненню 50% конверсії. У цих умовах спирти (*S*)-**36(а,b)**, що не вступили у реакцію, і ацетати (*R*)-**37(а,b)** утворювалися з 99% *ее*і фактором енантіоселективності не нижче 100. Спирт і ацетат розділяли хроматографією на силікагелі. На заключній стадії роботи галогенгідрини нагрівали із трифенілфосфіном у ТГФ. В результаті з високим виходом одержали хіральні фосфонієві солі (*S*)-**39** і (*R*)-**38**.

**Синтез усіх можливих енантіомеров віцинальних галогенциклоалканолів**. Енантіомерно чисті віцинальні галогенциклоалканоли є важливими реагентами органічного синтезу, які широко використовуються для одержання різних біологічно активних сполук, зокрема прекурсорів простагландинів і лейкотрієнів. Враховуючи ефективність ліпаз у розділенні рацемічних гідроксифосфонатів, ми вирішили застосувати такий метод для одержання енантіомерів галогенциклоалканів.

Ми синтезували всі можливі стереоізомери галогенциклоалканолів, виходячи з оксидів циклоалкенів **40**. Обробка епоксидів літійгалогенідами призвела до утворення рацемічних стереохімічно-чистих транс-2-галогенциклогексанолів **41,42**:

***Схема 13***



Далі рацемічні транс-2-галогенциклогексаноли **41** були перетворені в 2-галогенциклоалканони **43** окисненням по Шверну з високими виходами. Потім сполуки **43**були відновлені борогідридом натрію в метанолі з утворенням рацемічних цис-2-галогенциклоалканолів **44,45.** Аналіз ЯМР-спектрів реакційних сумішей показав, що *цис*-2-йодциклоалканоли утворювалися без домішок *транс*-ізомеру, однак *цис*-2-фтор-, 2-хлор- і 2-бромциклоалканоли мали домішки *транс*- ізомерів.

Для розділення 2-галогенгідринів було протестовано декілька ліпаз, здатних активно каталізувати переестерифікацію в органічних розчинниках, використовуючи вінілацетат (VA) або ізопропіліденацетат в якості ацилюючого реагенту: *Candіda Antarctіca* (CAL-B), *Pseudomona cepacіa* (PCL), і *Burholderіa cepacіa* (BCL). Кращі результати були отримані з BCL. Ферментативна естерифікація вінілацетатом у присутності BCL, іммобілізованої на діатоміті, перетворювала рацемічні *цис*-галогенциклоалканоли в енантіомерно чисті оптично активні стереоізомери. Після хроматографічного розділення були отримані оптично активні спирти (-)-(1*R*,2*S*)-**44,45**і ацетати (-)-(1*S*,2*R*)-**46** з оптичною чистотою 98-99 % і фактором енантіоселективності >100.

***Схема 14***

******

Ацетати були очищені перегонкою у вакуумі і потім гидролізовані у фосфатному буфері при рН 7.2 у присутності BCL. В результаті гідролізу були отримані оптично чисті спирти. Додаткова низькотемпературна кристалізація ( при -20 оС) спиртів у гексані дозволила одержати спирти (+) - (1*R*,2*S*)-**44** і (-)-(1*S*,2*R*)-**45**з *de* і *ee*> 99 %, що було підтверджено спектрами дериватизованих кислотою Мошера сполук. Аналогічно, ацилювання рацемічних *транс*-циклогексанолів вінілацетатом у присутності BCL у кінетично контрольованих умовах (50% конверсія вихідного спирту) призвело до утворення спиртів (-)-(1*R*,2*S*) і ацетатів (+)-(1*S*,2*R*), які були розділені хроматографією на колонці. Оптично чисті 2-галогенциклоалканоли представляють собою безбарвні легкоплавкі речовини, стійкі при зберіганні при кімнатній температурі або в холодильнику. Рацемізації під час роботи й зберігання не спостерігалася.

***Схема 15***



Ацетати були очищені перегонкою у вакуумі і потім гідролізовані у фосфатному буфері із рН 7.2 у присутності BCL. В результаті гідролізу, були отримані оптично чисті спирти (1*S*,2*R*)-**45**.Ацилювання рацемічних *транс*-циклогексанолів вінілацетатом у присутності BCL у кінетично контрольованих умовах (50%-е перетворення вихідного спирту) також привело до утворення спиртів (-)-(1*R*,2*S*)-**42** і ацетатів (+)-(1*R*,2*R*)-**45**, які були виділені хроматографією на колонці.

Абсолютну конфігурацію сполук встановлювали методом хімічної кореляції. Із цією метою хіральні 2-галогенклогексилацетат (1*R*,2*S*)-**46** дегідрогалогенували з утворенням оптично активних 2-циклогексенацетатів (*R*)-**47,48**, нагріваючи при +70оС у надлишку DBU протягом декількох годин. У результаті одержали з високим виходом оптично чистий циклогексенілацетат (+)-(*R*)-**48**, який потім гідролізували лугом. Абсолютну конфігурацію 2-циклогексенолу (+)-(*R*)-**49** встановили, порівнявши його кут оптичного обертання із значенням кута раніше описаної сполуки:

***Схема 16***



Похідні індана є важливими синтетичними блоками і прекурсорами багатьох фармацевтичних препаратів, таких як «Індинавір» - пероральний препарат, який використовується для лікування інфекції вірусу імунодефіциту людини, й «Ладостигіл», що використовується для лікування хвороби Альцгеймера і хвороби Паркінсона. Тому було важливо отримати енантіомерно чисті представники дизаміщених інданів з використанням методу біокаталізу. Ми синтезували синтетичні блоки для одержання аналога Ладостигілу на основі хіральних 1,4- і 3,4-індандіолів. Відновлення кетона борогідридом натрію дає рацемічний 1,4-індандіол. Для розділення рацемічного індандіолу **50**, який є ключовою проміжною ланкою в одержанні Ладостигілу, ми використали ліпазу *Burkholderіa cepacіa* і вінілацетат. У результаті індандіол **50** розділили на енантіоізомери з кількістним виходом і високою енантіоселективністю. Біокаталітична переестерифікація призвела до утворення (*R*)-естеру **52** і (*S*)-спирту **51**. Цікаво, що реакція протікала регіоселективно без естерификації фенольної ОН-групи.

***Схема 17***



Із застосуванням біокаталізу були також отримані хіральні галогенінданоли, що є хіральними попередниками Індінавіру. Реакцію проводили в умовах кінетичного контролю ацилюванням вінілацетатом у присутності *CandіdaAntarctіcalіpaseB* (CAL-B). В результаті одержали енантіомерно і діастереомерно чисті 2,3-галогенінданоли **53** з 99% *ее*.

***Схема 18***



Відповідно до правила Казлаускаса, в результаті біокаталітичного ацилювання утворюються (*R*,*R*)-естери у випадку *транс*-галогенінданолів і (*R,S*)-естери у випадку *цис*-галогенінданолів (Рис.3). Відповідно, не вступають у реакцію переестерифікації (*S*,*S*) і (*S*,*R*)-галогенінданоли.

*Рис 3. Визначення асбсолютної конфігурації сполук 50 за правилом Казлаускаса*

Отже, нами розроблені методи синтезу і синтезовано ряд потенційно біологічно активних препаратів, які є аналогами структурних компонентів відомих біологічно активних та природних сполук, які можуть використовуватися як хіральні синтетичні блоки для одержання нових біологічно активних сполук.

**ВИСНОВКИ**

В дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та подано нове вирішення наукової задачі, яка полягає в розробці методів асиметричного синтезусполук з потенційною біологічною активністю з використанням природних амінокислот, а також біокаталізу.

1. Знайдено що реакція триалкілфосфітів з різними С=Х електрофілами в присутності піридинійперхлорату протікає в нейтральних умовах, без рацемізації електрофілів і продуктів реакції.Цей метод був застосований для отриманнябіс-фосфонатів, що є похіднимиL-валіну, L-серину і L-проліну.
2. Синтезовано фосфоновий аналог аспарагінової кислоти і хіральний фосфоновий аналог глутамінової кислоти з використанням реакції Арбузова на ключовій стадії.
3. Синтезовано фосфоновий аналог гомопроліну з використанням реакції Бартона- Маккомбі на ключовій стадії синтезу.
4. Розроблений метод розділення рацемічних *β*-гідроксифосфонатів на енантіомери на основі переестерифікації вінілацетатом в умовах біокаталізу ферментом *Burkholderіacepacіa.*
5. Використовуючи метод біокаталітичного розділення рацемічних спиртів були отримані оптично активні галогенгідрини, з яких були отримані хіральні солі фосфонію.
6. Отримані всі можливі стереомери (1*S*,2*S*), (1*S*,2*R*), (1*R*,2*S*) і (1*R*,2*R*) віцинальних циклічних галогеналканолів застосовуючи методкінетично контрольованої естерифікації і гідролізу галогенгідринів.Встановлена абсолютна конфігурація отриманих сполук за допомогою правила Казлаускаса, яка була підтверджена методом хімічної кореляції з раніше описаними сполуками.
7. Розділені на енантіомери похідні заміщених інданів, що є хіральніми синтетичними блоками для тонкого органічного синтезу,зокрема дигідроксиіндани – прекурсори нейропротекторного препарату «Ладостагілу» і гідроксигалогеніндани – прекурсори препарату «Індиновір», що викоритовуєтья для лікування ВІЛ і СНІДу.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Kolodiazhna O.O Enzymatic synthesis of all stereoisomers of vicinal 2-halogenocycloalkanoles/ Kolodiazhna O.O., Kolodiazhna A.O., Kolodiazhnyi O.I. // Terahedron Asymmetry – 2013. – v.24,№1 – P.37-42.
2. Kolodiazhna O.O. New Catalyst for Phosphonylation of C=X Electrophiles / Kolodiazhnyi O.I., Kolodiazhna O.O. // Synthetic Commun. – 2012 – v. 42, № 11 – P.1637-1649.
3. Kolodiazhna O.O. Synthesis of Phosphonic Analog of Glutamic Acid / Kolodyazhnaya O.O., Kolodyazhnaya A.O., Kolodyazhnyi O.I. // Ж.общ.химии – 2013 – Т.83, №4 – C.777-778.
4. Колодяжная О. О. Хиральные соли фосфония / Колодяжная О. О., Колодяжный О. И.// Ж.общ.химии – 2013 – T. 83, №12 – C.697-698.
5. Колодяжная O.O. Ферментативное разделение стереоизомеров 2-иодциклогексанола / Колодяжная O.O., Колодяжная A.O., Колодяжный О.И.// Известия РАН – 2012 – №11 – C.2158-2160.
6. Kolodiazhna O.O. Highly effective catalyst for the reaction of trialkylphosphites with C=X electrophiles / Kolodiazhna O. O., Kolodiazhna A. O., Kolodiazhnyi O. I.// Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Rel.Elem. – 2011–

V.186. – P. 796–798.

1. Kolodiazhnа O.О. New Methods for the Synthesis of phosphonic analogues of natural compounds / Kolodiazhnyi O.I., Gryshkun E.V., Kachkovskyi G.O., Kolodiazhna A.O, Kolodiazhna O.O., Sheiko S.Yu, Zemlianoi V.N. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Rel.Elem. – 2011 – v.186 – Р. 644–651.
2. КолодяжнаяО.О. Хиральный N-MОС-пирролидин-бис-фосфонат / КолодяжнаяО. О., КолодяжныйО. И.// Ж.общ.химии – 2011 – Т. 81, № 1 – С. 147–148.
3. Колодяжная О. O. Перхлорат пиридиния – новый катализатор реакции триалкилфосфитов с C=X електрофилами / Колодяжная О. O., Колодяжный О. И.// Ж.общ.химии – 2011 –T. 81, № 2 –C. 207-214.
4. Колодяжная О.О.Биокаталитическое разделение гидроксифосфонатов липазой Burkholderia cepacia / Колодяжная О.О., Колодяжный О.И.// Ж.общ.химии – 2010 –T. 80, № 8 –C. 1397-1398.
5. Колодяжная О.О. Эффективный катализатор фосфонилирования С=Х електрофилов / Колодяжная О.О., Колодяжный О.И. // Ж.общ.химии – 2010 – T.80,№ 7 –P.1209-1210.
6. Колодяжная О.О. Синтез энантиомерно чистого фосфонового аналога природной аспарагиновой кислоты / Колодяжный О.И., Колодяжная О.О.// Ж.общ.химии – 2010 – Т 80, № 12 – С. 2058–2059.
7. Колодяжная О.О. Эффективный метод фосфонилирования С=Х соединений / Колодяжная А. О., Колодяжная О. О., Колодяжный О.И. // Ж.общ.химии – 2010 – Т. 80, № 4 – С. 549–562
8. Катализатор для фосфорилирования С=Х соединений Колодяжный О.И., Колодяжная А.О., Колодяжная О.О.. Patent U2010 04610 25.10.2010 Бюл N 20
9. Колодяжнaя О.O. Синтез хиральных биологически активных соединений на основе природных аминокислот / Колодяжная А.O., Колодяжнaя О.O., Колодяжный О.И // Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії присвяченої 95-річчю Національної Академії наук України –Чернівці –2013 – С.83
10. Колодяжная О.О. Хиральные соли фосфония / Колодяжная О.О., Колодяжная А.О., Колодяжный О.И. // Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії присвяченої 95-річчю Національної Академії наук України – 2013. – Чернівці – C.85.
11. Колодяжная О.О. Ферментативный синтез всех четырех стереоизомеров вицинальных галоциклоалканолов / Колодяжная О.О., Колодяжная А.О., Колодяжный О.И. // Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії присвяченої 95-річчю Національної Академії наук України – Чернівці - 2013 – C.84.
12. Колодяжная О.О. Синтез фосфа-гомопролина с использованием реакции Бартона – Мак-Комби на ключевой стадии / Колодяжная А.О., Колодяжная О.О., Колодяжный О.I. // Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії присвяченої 95-річчю Національної Академії наук України –Чернівці – 2013 – C.87.
13. Kolodiazhna O.O. New Methods for the Synthesis of phosphonic analogues of natural compounds / Kolodiazhnyi O.I., Gryshkun E.V., Kachkovskyi G.O., Kolodiazhna A.O., Kolodiazhna O.O., Sheiko S.Yu., Zemlianoi V.N. // 18 International Conference on Phosphorus Chemistry – Wroclaw, Poland – 2010 –P.53
14. Kolodiazhnyi O.I. Highly effective catalyst for the reaction of trialkylphosphites with C=X electrophiles / Kolodiazhna O.O., Kolodiazhna A.O., Kolodiazhnyi O.I. // 18 International Conference on Phosphorus Chemistry – Wroclaw, Poland – 2010 – P.153.
15. Колодяжный О.И. Новые методы синтеза фосфоновых аналогов природних соединений / Колодяжный О.И., Гришкун Е.В., Качковский Г.O., Колодяжная А.O., Колодяжная О.О., Шейко С.Ю. // Тезисы докладов 4-й Украинской конференции. «Домбровські хімічні читання» - Львов – 2010 – С.11.
16. Колодяжная О.О.Синтез хиральных фосфонатов на основе природних аминокислот / Колодяжная О.О., Колодяжная А.О., Колодяжный О.И. // Тезисы докладов 4-й Украинской конференции. «Домбровські хімічні читання» - Львов – 2010 – С. 78.
17. Колодяжный О.И. Биокаталитическое разделение гидроксифосфонатов липазой *Burkholderia Cepacia* / Колодяжная О.О.,. Колодяжный О.И // Тезисы докладов 4-й Украинской конференции. «Домбровські хімічні читання» - Львов – 2010 – С. 79.
18. Колодяжный О.И. Методы синтеза фосфорных аналогов природных соединений / Колодяжный О.И., Гришкун Е.В., Земляной В.Н., Качковский Г.O., Колодяжная А.O., Колодяжная О.О.,. Шейко С.Ю. // Тезиси доклада на ХХІІ Украинской конференции по органической химии – Ужгород – 2010 – С. 42
19. Колодяжная О.О. Синтез енантиомерно чистой фосфоно-аспарагиновой кислоты, на основе природного l-серина / Колодяжная О.О., Колодяжный О.И. Тезиси доклада на ХХІІ Украинской конференции по органической химии – Ужгород – 2010 – С. 98
20. Колодяжная О.О. Биокаталитическое разделение гидроксифосфонатов липазой *Burkholderia cepacia* / Колодяжный О.И., Колодяжна О.О. // Тезиси доклада на ХХІІ Украинской конференции по органической химии – Ужгород – 2010 – С. 345

**АНОТАЦІЯ**

**Колодяжна О. О.Асиметричний синтез модифікованих природних сполук – функціоналізованих фосфонатів та циклоалканів**. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 - біоорганічна хімія. Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ, 2013.

Дисертація присвячена асиметричному синтезу модифікованих аналогів природних сполук - функціоналізованих фосфонатів і циклоалканів. Під час виконання роботи був розроблений новий методасиметричного синтезу сполук із потенційною біологічною активністю з використанням природних амінокослот, а також за допомогою біокаталізу. Розроблено новий препаративний метод синтезу функціоналізованих фосфонатів на основі реакції С=Х електрофілів з триалкілфосфітами, за допомогою ефективного каталізатору – піридинійперхлорату. Використовуючи розроблений метод синтезовано ряд хіральних біс-фосфонатів, що є похідними природних амінокислот і містять асиметричний центр у бічному ланцюзі, в тому числі біс-фосфонати похідні L-валіну,L-проліну,L-серину. Синтезовано енантіомерно збагачений фосфоновий аналог L-аспарагінової кислоти з використанням реакції Арбузова на ключовій стадії. Також синтезовані хіральні фосфонові аналоги глутамінової кислоти, фосфоновий аналог гомопроліну з використанням реакції Бартона-Маккомбі на ключовій стадії синтезу. Розроблено метод розділення на енантіомери рацематів гідроксифосфонатів з використанням біокаталізу ферментом *Burkholderіa cepacіa*. Синтезовані хіральні фосфонієві солі з оптично активних галогенгідринів, отриманих біокаталітичним методом. Отримані всі можливі стереомери віцинальних циклічних галогеналканолів[(1*S*, 2*S*), (1 *S*, 2*R*), (1*R*, 2*S*) і (1*R*, 2*R*)].Розділені на енантіомери похідні заміщених інденів, що є хіральними синтетичними блоками для тонкого органічного синтезу.

**Ключові слова:**асиметричний синтез, фосфонати, розділення енантіомерів, функціоналізовані фосфонові кислоти, стереохімія, С- Р- аналоги природних сполук.

**АННОТАЦИЯ**

**Колодяжная О. О. Асимметрический синтез модифицированных аналогов природных соединений - функционализованых фосфонатов и циклоалканов.** – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - биоорганическая химия. Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, Киев, 2013.

Диссертация посвящена асимметрическому синтезу модифицированных аналогов природных соединений - функционализированных фосфонатов и циклоалканов. В результате выполнения работы был разработан новый метод асимметрического синтеза соединений с потенциальной биологической активностью с использованием природных аминокослот, а также с помощью биокатализа. Разработано новый препаративный метод синтеза функционализированных фосфонатов на основе реакции С=Х электрофилов с триалкилфосфитами, с помощью эффективного катализатора - пиридинийперхлората. Используя разработанный метод синтезирован ряд хиральных бис-фосфонатов, которые являются производными природных аминокислот и содержат асимметрический центр в боковой цепи, в том числе бис-фосфонаты производные L-валина, L-пролина, L-серина. Синтезирован энантиомерно обогащенный фосфоновый аналог аспарагиновой кислоты с использованием реакции Арбузова на ключевой стадии. Также синтезированы хиральные фосфоновые аналоги глутаминовой кислоты, фосфоновый аналог гомопролина с использованием реакции Бартона-Маккомби на ключевой стадии синтеза. Mетод разделения рацемических β-гидроксифосфонатов на энантиомеры разработан на основе переэтерификации винилацетатом, катализируемой ферментом *Burkholderіa cepacіa*. Синтезированы хиральные фосфониевые соли из оптически активных галогенгидринов, полученных биокаталитическим методом. Получены все возможные стереоизомеры вицинальных циклических галогеналканолов[(1*S*,2*S*), (1*S*,2*R*), (1*R*,2*S*) и (1*R*,2*R*)]. Разделены на энантиомеры производные замещённых инденов, которые являются хиральными синтетическими блоками для тонкого органического синтеза.

**Ключевые слова**: асимметрический синтез, фосфонаты, разделение энантиомеров, функционализированные фосфоновые кислоты,стереохимия, С-Р аналоги природных соединений

**SUMMARY**

**Kolodiazhna O.O Asymmetric synthesis of modified analogues of natural compounds - functionalized phosphonates and cycloalcanes.** – A manuscript.

The thesis for the degree of Candidate of Chemical Sciences in speciality02.00.10 - Bioorganic chemistry. Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, 2013.

The thesis is devoted to the development of effective methods for the asymmetric synthesis of modified analogues of natural compounds: functionalized phosphonates and cycloalcanes. In the thesis was performed a new solution of scientific task consisting in a development of new methods for the asymmetric synthesis of functionalized phosphonic acids possessing potential biological activity.

Preparative synthetic method for the preparation of functionalized phosphonates by reaction of trialkylphosphites with С=Хelectrophiles catalyzed by pyridinium-perhlorate was developed. Chiral bis-phosphonates that are derivatives of natural amino acids containing an asymmetric centre in lateral chain were synthesized. The enantiomerically enriched phosphonic analogue of aspartic acid with use of Arbuzov reaction on a key step was prepared.Chiral phosphonic analogue of glutamic acid starting from natural L-aspartic acids using the Arbuzov reaction on a key step was also synthesised. The method for the synthesis of phosphonic analogue of homoproline using the Barton-Mccombie reaction on key step of the synthesis was developed. The enzymatic resolution of racemic β-hydroxyphosphonates by means of *Burkholderіa cepacіa* lipase was realized. Chiral phosphonium salts were prepared by reaction of triphenylphosphine with optically active halogenhydrines obtained by enzymatic resolution of racemic compounds. All possible stereoisomeres of (1*S*,2*S*)-, (1*S*,2*R*)-, (1*R*,2*S*)- and (1*R*,2*R*)-vicinal halogencycloalcanoles were obtained using the method of kinetically controlled esterification and hydrolysis of racemic cycloalcanoles.Enantiomers of substituted indenes that are chiral synthetic blocks for fine organic synthesis were prepared by biocatalytic resolution of corresponding racemates.

**Keywords:** Asymmetric synthesis, phosphonates, resolution of enantiomers, functionalized phosphonic acids, stereochemistry, С-Р analogues of natural compounds.