Мічурін Олег Михайлович, старший лаборант з вищою освітою навчальної лабораторії фізико-технічних основ електроніки Інституту високих технологій Київського на&shy;ціонального університету імені Тараса Шевченка: &laquo;Синтез та застосування конформаційно обмежених циклобута- новмісних аналогів аргініну, лізину та орнітину&raquo; (02.00.03 - органічна хімія). Спецрада Д 26.001.25 у Київському націо&shy;нальному університеті імені Тараса Шевченка

Інститут високих технологій

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Міністерство освіти і науки України

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

МІЧУРІН ОЛЕГ МИХАЙЛОВИЧ

УДК547.97+547.8+547-32+543.48+

577.152.27+535.343+543.062

ДИСЕРТАЦІЯ

Синтез та застосування конформаційно обмежених циклобутановмісних аналогів

аргініну, лізину та орнітину

02.00.03 – органічна хімія

Подається на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,

результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:

КОМАРОВ ІГОР ВОЛОДИМИРОВИЧ

доктор хімічних наук, професор

Київ – 2019

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.......................................................................................................................................................2

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ..................................................11

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .......................................................................................................16

ВСТУП ............................................................................................................................................................18

РОЗДІЛ 1ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.........................................................................................................21

1.1. Синтез і застосування конформаційно обмежених аналогів аргініну ................................21

1.1.1 2,3-метаноаналоги ...............................................................................................................21

1.1.2 3,4 та 4,5-метаноаналоги.....................................................................................................31

1.1.3 2,4-метаноаналоги ...............................................................................................................35

1.1.4 Похідні проліну. ..................................................................................................................38

1.1.5 Похідні піпеколінової кислоти...........................................................................................49

1.2. Дифторметилювання карбонільних сполук ..........................................................................52

РОЗДІЛ 2 РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ......................................................................................58

2.1. Дизайн циклобутановмісних аналогів аргініну ....................................................................58

2.1.1. Планування синтезу ............................................................................................................59

2.1.2. Синтез циклобутановмісних аналогів аргініну ................................................................60

2.1.3. Синтез аналогів антимікробного пептиду с-WFW на основі циклобутановмісних

аналогів аргініну та вивчення їх біологічної активності...............................................................63

2.2. Дизайн циклобутановмісних аналогів аргініну та лізину як CF3-міток для вивчення

мембраноактивних пептидів за допомогою твердофазного 19F-ЯМР. .............................................65

2.2.1. Планування синтезу аналогів аргініну та лізину 2.2.10a-b та 2.2.13a-b ........................68

2.2.2. Синтез CF3-аналогів аргініну та лізину, як міток для 19F-ттЯМР...................................70

2.2.3. Синтез та вивчення 19F-мічених аналогів антимікробного пептиду PGLa(Nle)............75

2.3. Дизайн циклобутановмісного аналогу аргініну, як моно-фтор-мітки для вивчення

мембрано активних пептидів за допомогою твердофазного 19F-ЯМР .............................................81

2.3.1. Планування синтезу моно-фтор-аналогу аргініну............................................................84

2.3.2. Синтез моно-фтор-аналогу аргініну. .................................................................................85

2.3.3. Синтез та вивчення 19F-міченого аналогу антимікробного пептиду Темпоріну А. ......89

2.4. Введення дифторметильного фрагменту – шлях до одержання нових

дифторметилвмісних аналогів амінокислот .......................................................................................96

2.4.1. Розробка прямого методу дифторметилювання кетонів за допомогою Me3SiCF2H.....97

2.4.2. Введення дифторметильної групи в циклобутановий фрагмент на модельному

субстраті...........................................................................................................................................102

ВИСНОВКИ .................................................................................................................................................104

15

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.................................................................................106

3.1 Загальна частина............................................................................................................................106

3.2. Методики синтезу ........................................................................................................................106

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.................................................................................................157

ДОДАТКИ.....................................................................................................................................................170