

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

ЖЕРШ СЕРГІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ



УДК 547.47 + 547.478 + 547.327

**ПОХІДНІ КОНФОРМАЦІЙНО ОБМЕЖЕНИХ
ГЕТЕРОАЛІФАТИЧНИХ АМІНОСУЛЬФОНОВИХ КИСЛОТ**

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ-2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка МОН України

Науковий керівник

доктор хімічних наук, професор

Толмачов Андрій Олексійович,

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
головний науковий співробітник

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, професор,

Тимошенко Вадим Михайлович

Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ
провідний науковий співробітник відділу хімії
органічних сполук сірки;

кандидат хімічних наук,

Дмитрів Юрій Володимирович

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут»

ім. Ігоря Сікорського, м. Київ,

старший науковий співробітник наукової лабораторії
«КПСИНТЕЗ» хіміко-технологічного факультету.

Захист відбудеться **11 грудня 2018 р.** о **14⁰⁰** годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.001.25 Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01033, м. Київ, вул. Володимирська, 64/13, хімічний факультет, ауд. 518.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці імені М. Максимовича Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01033, м. Київ, вул. Володимирська, 58, зал №12.

Автореферат розісланий **2 листопада 2018 р.**

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор хімічних наук



Вретік Л.О.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Аміноссульфонової кислоти відомі з початку ХІХ століття; вони привертати значну увагу вчених впродовж майже двох століть і до сьогодні залишаються у центрі наукових досліджень. Ці кислоти та їх похідні широко поширені серед природних сполук – від таурину, який вважають "умовно незамінною" амінокислотою, до жовчних кислот і сульфоліпідів. Аміноссульфонової кислоти знаходять застосування у багатьох хімічних та суміжних галузях, включаючи розробку каталізаторів, хіральних допоміжних речовин, синтетичних інтермедіатів, барвників, сенсорів, зондів, реагентів для створення зображень, координаційних сполук, полімерів, буферів, іонних рідин, поверхнево-активних речовин, сполук для нано- і супрамолекулярної хімії та органічних парамагнітних матеріалів. На фармацевтичному ринку наявні декілька лікарських препаратів на основі заміщених аміноссульфонової кислот і ще багато інших похідних знаходяться на різних етапах клінічних досліджень.

Не зважаючи на ці численні успішні приклади застосування, поле аміноссульфонової кислот вивчено далеко не в повному обсязі. Особлива роль при цьому належить β -пептидосульфонамідам, адже структурна модифікація пептидних ланцюгів є цінним підходом до дизайну пептидоміметиків та інших біологічно важливих молекул. Ізостерна заміна пептидного зв'язку на сульфамідний фрагмент приводить до підвищення стійкості до протеолітичної деградації поряд зі структурною подібністю до тетраедричного перехідного стану, характерного для ферментативного гідролізу амідних зв'язків. Крім того утворення водневих зв'язків через наявність додаткового акцептора протонів (групи S=O) сприяє створенню молекулами пептидосульфонамідів специфічних вторинних структур.

На сьогодні β -пептидосульфонаміди використовують при дизайні потенційних засобів для радіонуклідної терапії, РРІ інгібіторів, хемотактичних пептидів, HIV-1 нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, інгібіторів фактора Ха, інгібіторів адгезії лейкоцитів тощо; проте в більшості цих досліджень застосовують похідні найпростішої β -аміноссульфонової кислоти, тобто таурину. Отже, дизайн, синтез та вивчення конформаційних властивостей пептидосульфонамідів на основі аміноссульфонової кислот, структурно більш складних, ніж таурин та його гомологи, і особливо конформаційно обмежених β -аміноссульфонової кислот, безумовно є перспективним та актуальним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках наукової теми кафедри (бюджетна тема № 01БФ037–03).

Мета і завдання дослідження. Дизайн та розробка препаративних методів синтезу похідних конформаційно обмежених аміноссульфонової кислот

кислот, а також синтез та дослідження конформаційної поведінки пептидоміметиків на їх основі.

Для досягнення поставленої мети було необхідно розв'язати наступні завдання:

- провести дизайн нових похідних конформаційно обмежених гетероаліфатичних аміноссульфонових кислот;
- розробити препаративні методи синтезу похідних конформаційно обмежених гетероаліфатичних аміноссульфонових кислот;
- синтезувати модельні пептидоміметики на основі конформаційно обмежених гетероаліфатичних аміноссульфонових кислот;
- дослідити конформаційні особливості одержаних пептидоміметиків.

Об'єкти дослідження – похідні конформаційно обмежених аміноссульфонових кислот; пептидоміметики, що містять залишки циклічних аміноссульфонових кислот.

Предмет дослідження – синтетичні підходи до одержання похідних конформаційно обмежених аміноссульфонових кислот, конформаційні особливості пептидоміметиків, що містять залишки гетероаліфатичних аміноссульфонових кислот.

Методи дослідження – органічний синтез, хроматографія, спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H та ^{13}C , двомірна спектроскопія ЯМР, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурні дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Показано, що легкодоступні Cbz-захищені аміноспирти можуть бути зручними вихідними реагентами для препаративного синтезу міні-бібліотеки конформаційно обмежених насичених чотирьох-, п'яти та шестичленних гетероциклічних сульфохлоридів.

Знайдено, що алкілювання піразолів, імідазолів та триазолів *N*-Cbz-пролінол мезилатом або його аналогами з наступним зняттям захисту є зручним методом мультиграмового одержання низькомолекулярних гідрофільних тривимірних темплатів ряду піролідин- та піперидиназолів.

Показано, що для модельних пептидоміметиків на основі 2-піролідинметансульфонової кислоти характерне утворення α - та β -вигинів у кристалічному стані, що частково зберігаються у розчинах. Для модельних пептидоміметиків, що містять залишки 3-азетидинсульфонової та 4-піперидинметансульфонової кислот, як у кристалічному стані, так і у розчині характерні розгорнуті конформації без стійких водневих зв'язків та значна конформаційна гнучкість.

Встановлено, що для модельних пептидоміметиків на основі 3-азетидинсульфонової та 4-піперидинметансульфонової кислот характерна аксіальна хіральність через повільне обертання навколо амідного зв'язку, утвореного ендоциклічними атомами Нітрогену.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено препаративний метод синтезу ряду конформаційно обмежених насичених гетероциклічних сульфохлоридів на основі азетидину, піролідину та піперидину.

Розроблено зручний спосіб одержання мультиграмових кількостей міні-бібліотеки будівельних блоків ряду 1-(піролідин-2-іл)-1*H*-азолів, 1-(піперидин-2-іл)-1*H*-азолів та 1-(піперидин-3-іл)-1*H*-1,2,4-триазолів.

В результаті дослідження конформаційної поведінки модельних пептидоміметиків на основі 2-піролідинметансульфонової, 3-азетидинсульфонової та 4-піперидинметансульфонової кислот показано, що через тенденцію до утворення специфічних конформацій ці кислоти можна розглядати як перспективні структурні одиниці для дизайну фолдамерів та пептидоміметиків з незвичайними конформаційними властивостями.

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних даних та доведення будови одержаних сполук було здійснено особисто здобувачем. Систематизацію літературних даних та підготовку публікацій проведено разом з к. х. н., доц. Григоренком О. О., на окремих етапах роботи – разом з к. х. н. Бійцевою А. В. Постановка завдання дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення результатів проведено разом з к. х. н., доц. Григоренком О. О. та науковим керівником, д. х. н., проф. Толмачовим А. О. Синтез частини сполук проведено за участю Бур'янова В. В., Ріпенка В. та Карпенка О. В. Рентгеноструктурні дослідження здійснено у співробітництві з групою д. х. н. Шишкіна О. В. ІЧ спектральні дослідження проведено у співробітництві з Олійником Б. В.

Апробація матеріалів дисертації. Результати дисертації було представлено на міжнародних конференціях: 1th German peptide symposium (18–21 March 2013, Garching bei München, Germany), I Міжнародна (XI Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (27–29 березня 2018 р., Вінниця, Україна), XIX Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії" (22–24 травня 2018 р., Київ, Україна).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 153 сторінках і складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та переліку використаних джерел (319 найменувань), містить 28 рисунків та 12 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

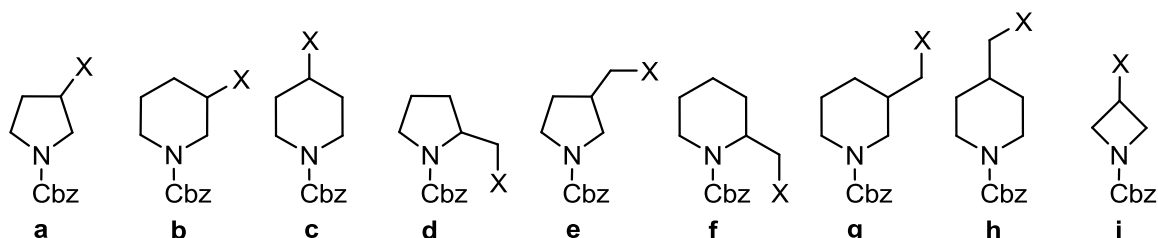
Літературний огляд узагальнює публікації з синтезу α -, β -, γ -, δ -аміносульфоновоїх кислот та їх похідних як ациклічної, так і циклічної будови.

Синтез похідних конформаційно обмежених аміносульфоновоїх кислот *Конформаційно обмежені насичені гетероциклічні сульфохлориди*

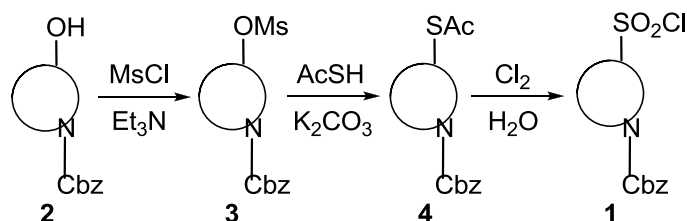
Сульфаміди є важливим класом хімічних сполук, які здавна і дотепер широко вживають для розробки лікарських препаратів. При цьому лише 5 з 82 відомих на сьогодні сульфамідних препаратів є похідними аліфатичних сульфокислот (крім метансульфокислоти), в той час як інші – є похідними бензену. Значною мірою це спричинено обмеженою доступністю відповідних вихідних сполук, таких як аліфатичні сульфохлориди. Особливо це стосується циклічних функціоналізованих насичених сульфохлоридів. У той же час сполуки цього типу мають важливу особливість, а саме так звану "3D-форму",

для якої характерне переважання насичених атомів, обмежена кількість обертових зв'язків та хіральність молекули. Ці характеристики властиві як молекулам сучасних лікарських препаратів, так і природним об'єктам. Ще однією важливою особливістю циклічних насичених молекул є їхня обмежена конформаційна рухливість – властивість, яка, як вважають, також покращує біологічну дію сполук.

Вищенаведені ідеї надихнули нас на розробку препаративного методу синтезу міні-бібліотеки насичених гетероциклічних сульфохлоридів **1a–i**. Варто зауважити, що на час нашого дослідження сполуки **1a**, **1d**, **1c** та **1e** вже були описані в літературі і навіть довели свою корисність. Зокрема, вони були використані в синтезі пептидоміметиків, лігандів для асиметричного каталізу та як хіральні допоміжні реагенти. Однак, вихідними речовинами у синтезі сполук **1** були відповідні сульфонові кислоти та високотоксичний фосген або *N*-хлоросукцинімід. Цей розділ присвячений розробці більш практичного тристадійного підходу до мультиграмового синтезу сульфохлоридів **1a–i**, виходячи з відповідних Cbz-захищених аміноспиртів **2a–i**.



Розроблена реакційна послідовність включає низку надійних перетворень: мезилування спиртів **2** дає відповідні мезилати **3**, які були піддані нуклеофільному заміщенню дією калій тіоацетату в ДМФА при 55–80 °С з утворенням тіоацетильних похідних **4**, які далі були окиснені до сульфохлоридів **1**. Варто зазначити, що аналогічна реакційна послідовність згадується в патентній літературі для синтезу похідних **1a** та **1c**, але дослідження не мали систематизованого характеру.

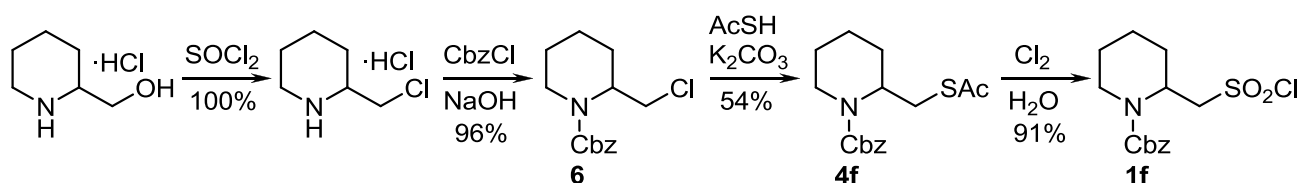


Метод дав гарні результати у випадку первинних спиртів **2d**, **2e**, **2g** та **h**: сульфохлориди **1d**, **1e**, **1g** та **1h** були отримані з загальними виходами 51%, 88%, 77% та 41%, відповідно (табл. 1). Успішним був навіть синтез досить напруженого азетидиновісного сульфохлориду **1i** (вихід 36%, виходячи з **2i**).

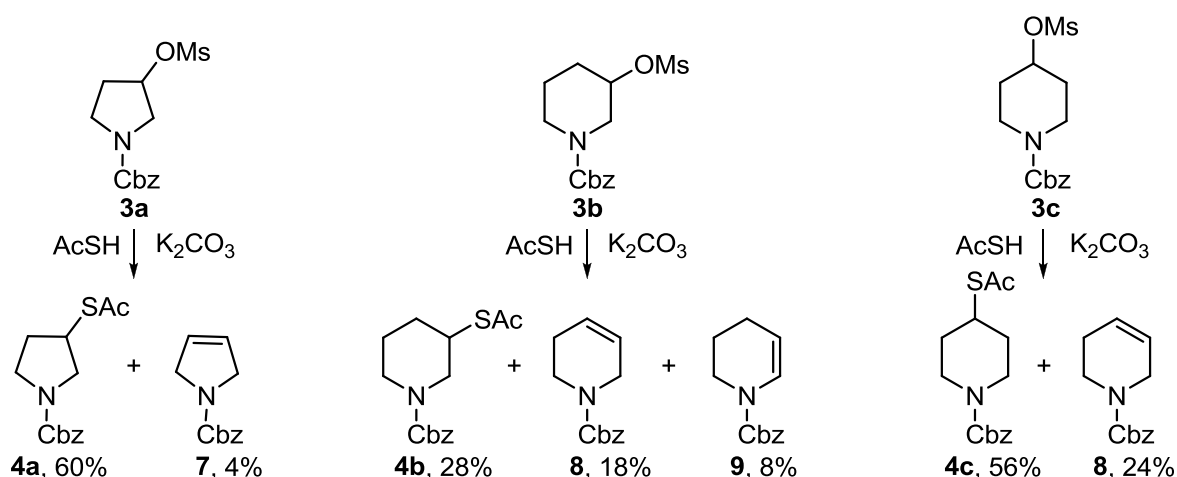
Застосування розробленого методу для синтезу сполуки **1f** виявилось невдалим. Похідну **4f** було отримано лише через Cbz-захищений хлорид **6**. Подальше хлорування сполуки **4f** відбувалось легко з утворенням бажаного сульфохлориду **1f** з виходом 91%.

Синтез сульфохлоридів 1a–i

Сульфо-хлорид	Вихід (%) на стадії			Загальний вихід (з 2, %)
	2 → 3	3 → 4	4 → 1	
1a	96	60	75	43
1b	86	28	80	19
1c	90	56	81	41
1d	100	90	57	51
1e	100	95	93	88
1g	90	97	88	77
1h	73	91	62	41
1i	90	64	62	36



У випадку вторинних спиртів **2a–2c** відповідні мезилати **3a–3c** були отримані з високими виходами. Однак, реакція сполук **3a–3c** з тїоацетатом у вищенаведених умовах супроводжувалась елімінуванням з утворенням відповідних алкенів **7–9** як побічних продуктів. Хоча ці побічні продукти легко відділялись колонковою хроматографією, їх утворення зменшило виходи сполук **4a–4c**, особливо у випадку похідної 3-заміщеного піперидину **4b** (28%). Наступним хлоруванням тїоацетатів **4a–4c** були отримані бажані сульфо-хлориди **1a–1c** (43%, 19% та 41%, відповідно, виходячи з **2**).

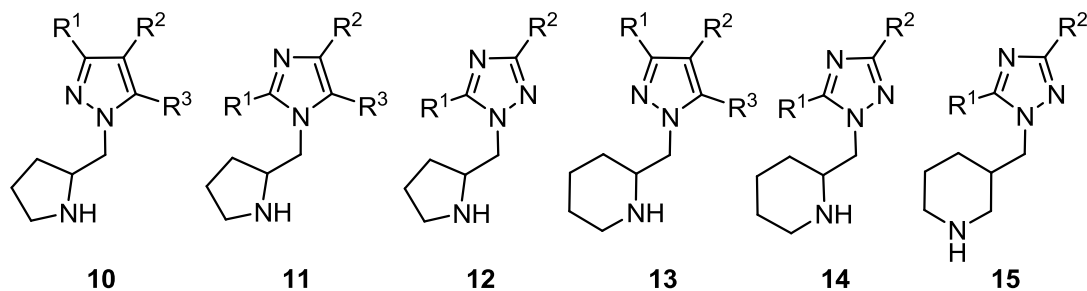


Синтез 1-(піролідин-2-ілметил)-1H-азолів та їх піперидиновмісних гомологів

Важливим аспектом розробки лікарських препаратів є ретельний вибір відправної точки для дизайну та синтезу бібліотек сполук. Серед численних можливих способів дизайну структур-лідерів важливе місце належить

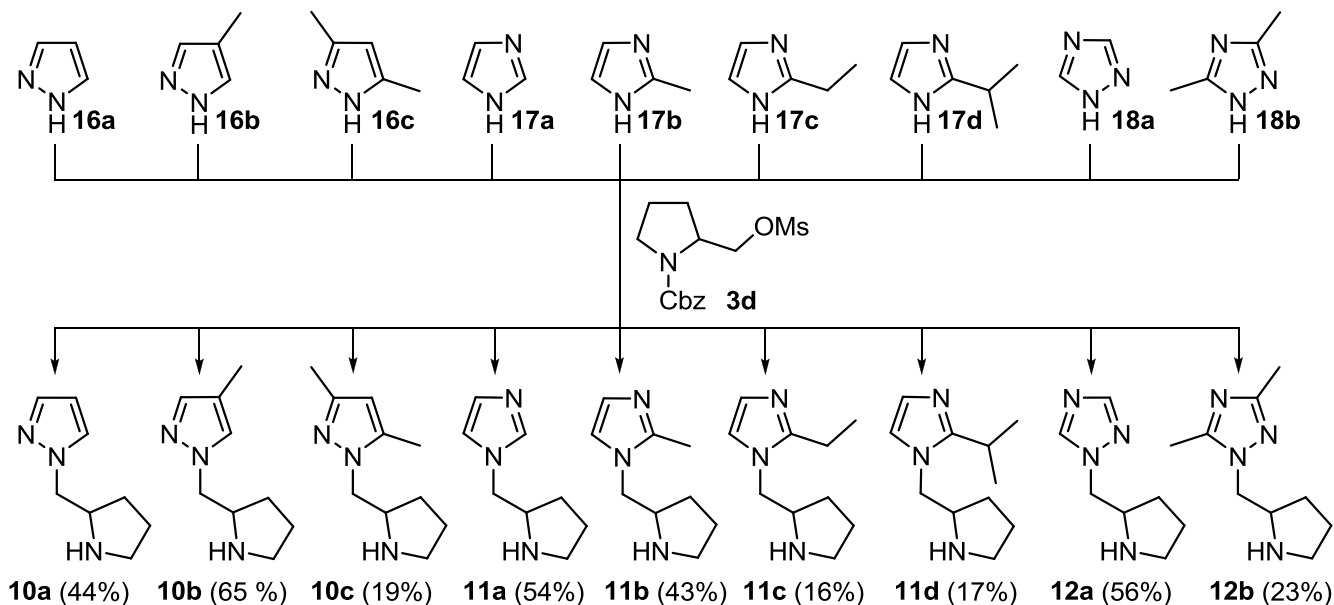
методології, в якій високополярний ароматичний гетероцикл поєднують з тривимірним насиченим темплатом, що містить функціональну групу, яку легко модифікувати (зокрема, аміно-). Цей підхід реалізований у молекулах як природних (наприклад, алкалоїдів нікотину та анабазину), так і синтетичних біологічно активних сполук.

Досліджуючи синтетичний потенціал одержаних мезилатів **3**, було вивчено взаємодію окремих представників з рядом азолів. Результатом став синтез каркасів **10–15**, у структурі яких піролідинове (або піперидинове) насичене гетероциклічне кільце сполучене однією метиленою ланкою з фрагментом азолу як біоізомеру сульфонатного залишку.



У літературі описаний лише синтез сполук **10a** та **11a** алкілюванням відповідних азолієвих аніонів *N*-Вос-пролінолтозилатом.

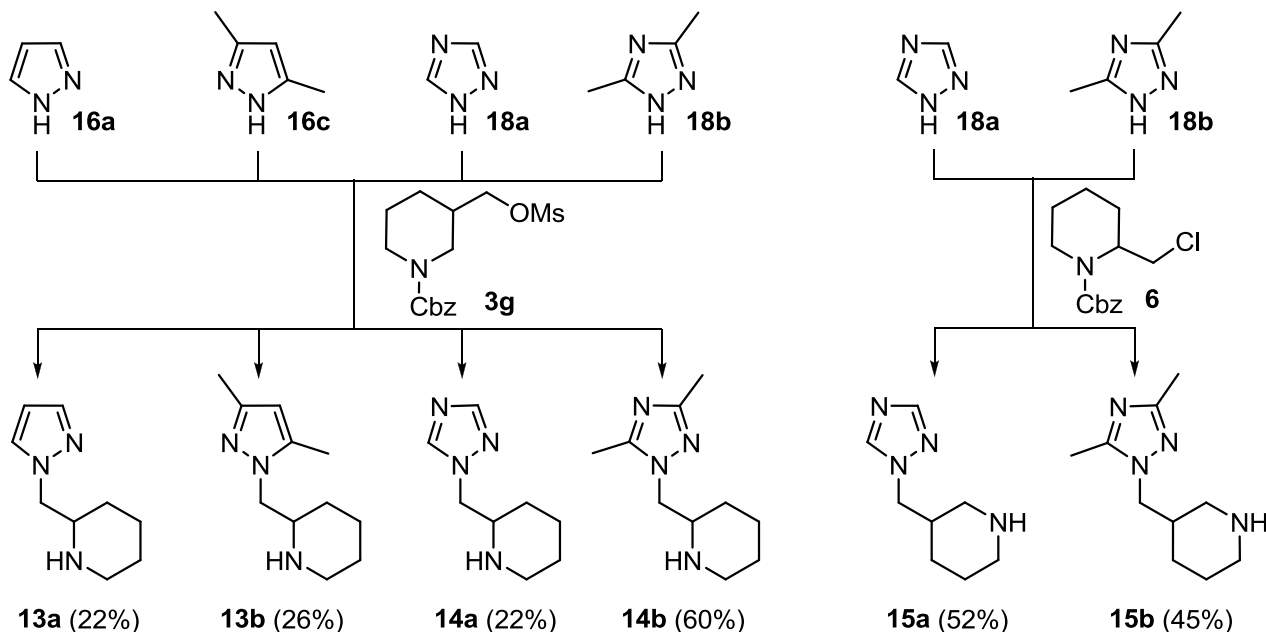
Для синтезу сполук **10–12** ми використали аналогічний метод, але виходили з *N*-Cbz-пролінолмезилату (**3d**), що є більш реакційноздатним, більш стабільним та може бути легко отриманий у кількості ста грамів.



На першій стадії дією NaH у ДМФА з відповідних азолів **16–18** генерували аніон і після закінчення виділення водню додавали сполуку **3d**. Аніони піразолів **16** виявились більш реакційноздатними, ніж аніони імідазолів **17** або 1,2,4-триазолів **18**: у той час як мезилат **3d** та аніони **16** реагували за температури 60 °С, у випадку **16** або **17** реакція вимагала підвищення температури до 100 °С. Варто відмітити, що у випадку **18** алкілювання відбувалось регіо-селективно за атомом N-1 триазолу. Відповідні Cbz-похідні далі були піддані

каталітичному гідруванню (10% Pd-C, MeOH, 1 атм) з утворенням чистих амінів **10–12** з загальними виходами 16–65%.

Оскільки мезилат **3f** є недостатньо стабільним, щоб бути виділеним, в реакції з аніонами азолів було використано відповідний хлорид **6**. Метод також виявився ефективним для одержання піролідинілтριαзолів **14**, виходячи з мезилату **3g** та аніонів **18**.



Варто зазначити, що незважаючи на необхідність хроматографічного очищення, продукти можуть бути отримані у кількості 100 г за один синтетичний підхід.

Для прогнозування фізико-хімічних параметрів найпростіших (*N*-метильних) похідних сполук **10–15** було застосовано програму Instant JChem (версія 3.0, 2009, ChemAxon). Проведений аналіз демонструє, що ці будівельні блоки чудово відповідають визначенню низькомолекулярних гідрофільних тривимірних темплатів (табл. 2), створюючи багато можливостей для лідер-орієнтованого синтезу бібліотек сполук.

Таблиця 2

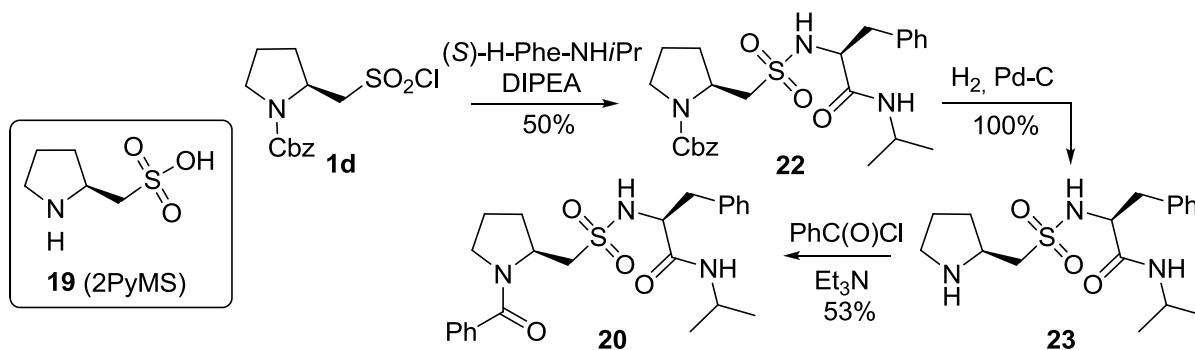
Фізико-хімічні параметри *N*-метильних похідних амінів **10–15**

Параметр	Діапазон значень
Молекулярна маса (MW)	165...207
Розрахований логарифм коефіцієнту розподілення у системі октанол-вода (cLogP)	0.20...1.93
Кількість донорів водневих зв'язків	0
Кількість акцепторів водневих зв'язків	2...3
Частка sp^3 -гібризованих атомів Карбону (F_{sp^3})	0.67...0.82
Кількість обертових зв'язків (RotB)	2...3
Загальна площа полярної поверхні (TPSA), Å ²	21.0...34.0

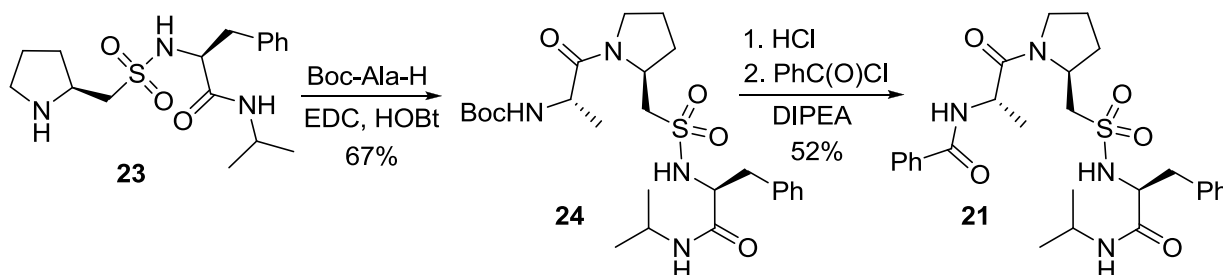
**Пептидоміметики на основі конформаційно обмежених
аміносульфонових кислот**
**Синтез і конформаційна поведінка пептидоміметиків на основі
2-піролідинметансульфонової кислоти**

Розділ присвячений дослідженню конформаційних особливостей пептидоміметиків, що містять залишок молекули **19** (для якої ми пропонуємо скорочення “2PyMS”). Варто зазначити, що пептиди, модифіковані залишками сполуки **19** були синтезовані як аналоги селективних агоністів μ -опіюїдних рецепторів ендоморфіну-2 та морфціентину, інгібітори фіброгенезу, а також були використані в дизайні хіральних лігандів для енантіоселективного каталізу. На відміну від біологічних властивостей, вивчення конформаційної поведінки сульфопептидів привертає набагато менше уваги. На сьогодні в літературі подібні дослідження описані лише для тауриновмісних псевдопептидів, а конформаційні особливості пептидоміметиків, що містять залишок молекули **19** досі не досліджувались.

Моделльні сполуки **20** (PhC(O)–2PyMS–Phe–NH*i*Pr) та **21** (PhC(O)–Ala–2PyMS–Phe–NH*i*Pr) були одержані з вищеописаної похідної (*S*)-2-піролідинметансульфонілхлориду **1d** з використанням стандартних методик. Так, взаємодією сполуки **1d** з ізопропіламідом (*S*)-фенілаланіну у присутності етилдїізопропіламіну (DIPEA) був отриманий «дипептид» **22**. Після зняття Cbz-захисної групи каталітичним гідруванням **22** був одержаний з кількісним виходом амін **23**, реакція якого з бензоїлхлоридом у присутності триетиламіну дала сполуку **20** з виходом 53%.



Для утворення сполуки **21** було використано реакцію **23** з Boc-похідною аланіну у присутності 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (EDC) та 1-гідроксибензотриазолу (HOBT) з наступною заміною Boc-захисної групи сполуки **24** з утворенням «трипептиду» **21**.



За даними рентгеноструктурного дослідження найпростіша комірка сполуки **20** містить шість однакових молекул (рис. 1), у той час як у випадку **21**

в одиничній комірці наявні дві близькі за конформацією молекули (рис. 2). Конформація ланцюга 2PyMS-Phe в молекулах **20** та **21** є досить подібною. Піролідинове кільце обмежує значення φ_{i+1} до $-67.7(3) - -77.4(4)^\circ$, що відповідає скрученій *gouh*⁻ (*-sc*) конформації (рис. 3). І навпаки, значення кутів θ_{i+1} та ψ_{i+1} ($150.0(3) - 172.1(2)^\circ$ та $-159.2(2) - -178.8(3)^\circ$, відповідно) є характеристичними для розгорнутої *транс* (*ap*) конформації. Конформація залишку Phe (так як і залишку Ala в молекулі **21**) відповідає β ділянці мапи Рамачандрана ($\varphi = -75.3(4)^\circ - -106.9(3)^\circ$; $\psi = 122.0(3)^\circ - 147.5(3)^\circ$). Як правило, така комбінація кутів ψ та θ вказує на розгорнуту конформацію пептидної молекули, беручи до уваги, що значення кутів ω для пептидів є близькими до 180° . У випадку **20** та **21** ситуація відрізняється через особливості сульфамідного зв'язку. Значення ω_{i+2} становлять $63.0(4) - 80.0(2)^\circ$ (*gouh*⁺ (*+sc*) конформація). Крім того рідше зустрічається *цис*-конфігурація амідного зв'язку, утвореного піролідиновим атомом Нітрогену в молекулі **21** ($\omega_{i+1} = -11.2(6) - -12.0(6)^\circ$). Це основна відмінність конформацій пептидних ланцюгів **20** та **21**: у випадку **20** відповідний амідний зв'язок (як і всі інші амідні зв'язки в молекулах **20** та **21**) має *транс*-конфігурацію ($\omega_i, \omega_{i+1}, \text{ та } \omega_{i+3} = \pm 172.1(2)^\circ - \pm 180.0(3)^\circ$).

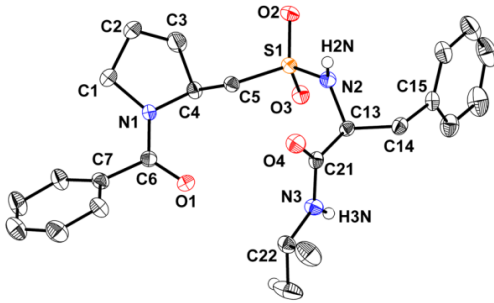


Рис. 1. ORTEP діаграма сполуки **20**

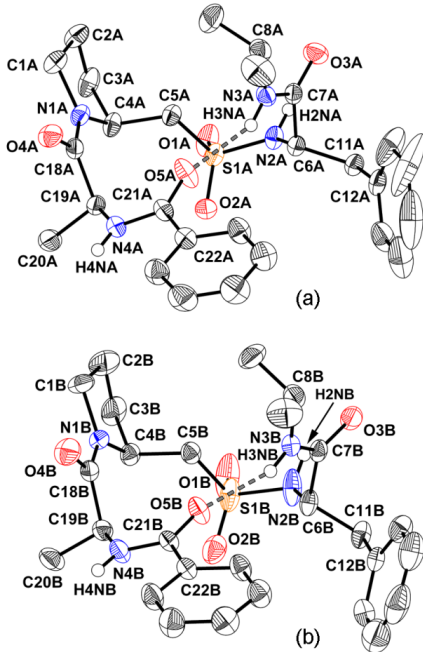


Рис. 2. ORTEP діаграма сполуки **21**: (а) молекула А; (б) молекула В.

Вищенаведені торсійні кути ланцюга приводять до утворення скручених конформацій молекул як **20**, так і **21**, які можна класифікувати як жорсткі вигини. Ключовим критерієм для такого віднесення є відстань між C^α атомами кінцевих залишків, які мають знаходитись в межах 7 \AA . У випадку **20** відстань між *ipso*-C фенільного кільця (C^α_i) та СН ізопропільного залишку (C^α_{i+3}) становить 5.706 \AA , що чітко вказує на присутність β -вигину. Оскільки в молекулі немає внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, ця конформація може бути віднесена до типу IV (змішаного) β -вигину.

У молекулі **21** відстань між C^α атомами кінцевих залишків ($C^\alpha_{i-1} - C^\alpha_{i+3}$) становить

5.206 \AA для конформеру А та 5.181 \AA для конформеру В, і є характерною для α -вигину. У цьому випадку серед охарактеризованих на сьогодні жорстких вигинів немає близького аналога: описаний α -вигин, що має *цис*-конфігурацію центрального залишку (вигин типу I- α_C), має занадто відмінні значення

торсійних кутів ланцюга. Згорнута конформація молекули **21** стабілізована внутрішньомолекулярним водневим зв'язком $C=O_{i-1} \leftarrow NH_{i+3}$ (рис. 2).

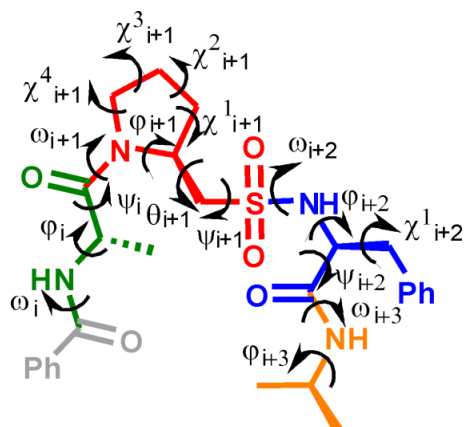


Рис. 3. Визначення торсійних кутів у модельних пептидоміметиках на прикладі молекули **21**

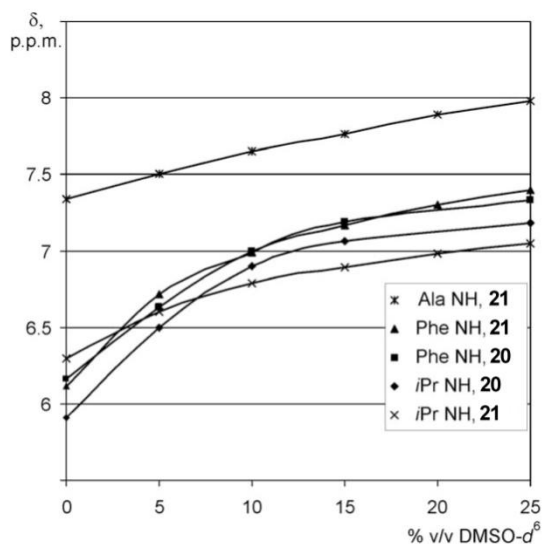


Рис. 4. Залежність хімічних зсувів NH протонів молекул **20** та **21** від вмісту $DMSO-d^6$ (% v/v) у $CDCl_3$.

характерні для *gauche* (але не *trans*) конформації сульфамідного зв'язку. І нарешті, слабка кореляція між *ortho*-протонами бензоїльного замісника та метильними групами ізопропільного замісника вказує на те, що принаймні для деякої частини молекул характерна скручена конформація.

Подібні кореляції спостерігаються у спектрі NOESY молекули **21** (рис. 5). Зокрема, кореляції між *ortho*-протонами бензоїльної групи та Ala NH, фрагментом Ala $CH(CH_3)$ та групою $5-CH_2$ залишку 2PyMS, а також iPrNH та протонами $CHCH_2$ фрагмента Phe є характерними для *trans* конфігурації відповідного амідного зв'язку. Як і у випадку молекули **20** кореляції між Phe $C_\alpha H$ та NH з протонами $CHCH_2$ фрагмента 2PyMS є характерними для *gauche* (але не *trans*) конформації сульфамідного зв'язку. Кореляції між *ortho*-протонами

Конформація псевдопептидів **20** та **21** у розчині була досліджена за допомогою експериментів ЯМР та ІЧ-спектроскопії. У розчині $CDCl_3$ обидві сполуки **20** та **21** існують у вигляді одного ротамеру відносно амідних зв'язків, демонструючи один набір сигналів у спектрах 1H та ^{13}C ЯМР. Додавання $DMSO-d^6$ до розчину сполуки **20** у $CDCl_3$ спричиняє значний зсув сигналів NH протонів як Phe, так і iPr залишків у слабке поле (рис. 4).

У випадку молекули **21** доступність NH протонів для розчинника знижується у серії: Phe NH \gg iPr NH $>$ Ala NH. Усі ці результати вказують на те, що NH протони молекул **20** та **21** не беруть участь в утворенні міцних внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, а конформація молекули **21**, характерна для кристалічного стану, у розчині не зберігається.

Найбільш інтенсивні кореляції, наявні у спектрі NOESY сполуки **20** наведені на рис. 5. Сильна кореляція між *ortho*-протонами бензоїльного замісника групи $5-CH_2$ залишку 2PyMS, так як і iPrNH та протонів фрагмента $CHCH_2$ залишку Phe, характерні для *trans*-конформації обох амідних зв'язків молекули **20**. Кореляції між $C_\alpha H$ залишку Phe та протонами $CHCH_2$ фрагмента 2PyMS

бензоїльного замісника та Ala NH з протонами ізопропільної групи вказують на значний вміст згорнутої конформації (що відрізняється від знайденої у кристалах). На нашу думку, головною причиною відмінностей у конформаційній поведінці молекули **21**, що спостерігаються у кристалічному стані та у розчині, є те, що *цис*-конфігурація амідного зв'язку, знайдена у кристалах **21**, є термодинамічно невігідною, а отже, стабілізація за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку є недостатньою для збереження конформації α -вигину у розчині.

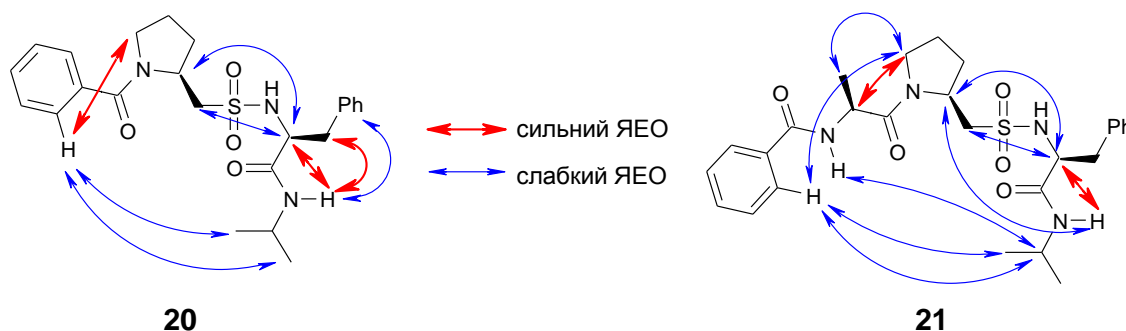


Рис. 5. Кореляції у спектрах NOESY сполук **20** та **21** (CDCl_3)

В ІЧ-спектрах обох молекул **20** та **21** у CHCl_3 наявні три смуги у ділянці коливань NH-зв'язків, які можна віднести до вільної та водневозв'язаної C(O)NH і SO_2NH . Оскільки відносна інтенсивність смуг, що спостерігались при $\sim 3350 \text{ cm}^{-1}$ та $\sim 3190 \text{ cm}^{-1}$ зменшувалась при розведенні розчинів, водневі зв'язки, утворені відповідними NH фрагментами є міжмолекулярними. Ці дані узгоджуються з вищенаведеними результатами експериментів ЯМР. Смуги при 1670 cm^{-1} (**20**) та 1662 cm^{-1} (**21**) в ділянці амід I характерні для конформацій вигнутого типу, що також узгоджується з даними досліджень ЯМР.

Аналіз ділянок коливань $\nu(\text{SO}_2)$ ($\sim 1300 \text{ cm}^{-1}$ та $\sim 1150 \text{ cm}^{-1}$) в ІЧ-спектрах показав наявність декількох конформаційних станів у розчинах як **20**, так і **21**. Цей ефект не можна пояснити виключно утворенням міжмолекулярних водневих зв'язків, оскільки ряд смуг у вищезгаданій ділянці не реагує на розведення розчинів. Ми пояснюємо існування кількох смуг $\nu(\text{SO}_2)$ відносно високими бар'єрами обертання відносно сульфамідних зв'язків (30–40 кДж/моль), що можна спостерігати в шкалі часу ІЧ, але не ЯМР.

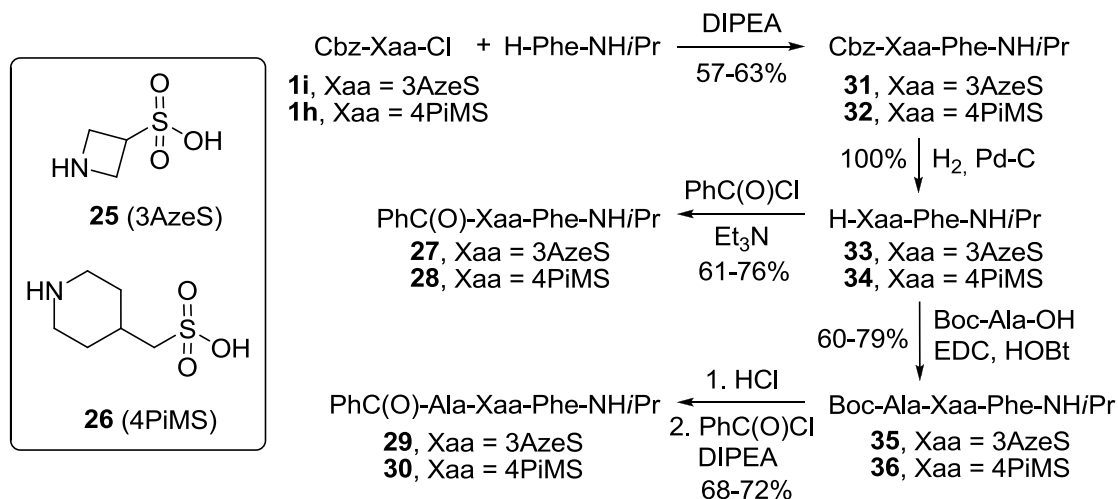
Незважаючи на те, що тенденція до уворення згорнутих конформацій дослідженими псевдопептидами не зберігається у повній мірі у розчині, 2-піролідинметансульфонову кислоту можна розглядати як перспективну структурну одиницю для дизайну фолдамерів та пептидоміметиків з незвичайними конформаційними властивостями.

Синтез і конформаційна поведінка пептидоміметиків на основі 3-азетидинсульфаної та 4-піперидинметансульфаної кислот

Розділ присвячений експериментальному дослідженню конформаційних властивостей модельних пептидоміметиків, що містять залишки 3-азетидинсульфаної кислоти (**25**) та 4-піперидинметансульфаної кислоти (**26**), для

яких ми пропонуємо скорочення “3AzeS” та “4PiMS”, відповідно. До сьогодні жодна з цих сполук не була використана в дизайні пептидоміметиків. Варто зазначити, що аміносурьфонові кислоти **25** та **26** мають спільну особливість: внаслідок введення елементу конформаційного обмеження їх молекули мають площину симетрії, а отже є ахіральними. З літератури відомо, що пептиди, утворені зі структурно подібних α -амінокислот демонструють незвичну конформаційну поведінку.

Отже, нами було синтезовано чотири модельні сполуки **27** (PhC(O)-3AzeS-Phe-NHiPr), **28** (PhC(O)-4PiMS-Phe-NHiPr), **29** (PhC(O)-Ala-3AzeS-Phe-NHiPr) та **30** (PhC(O)-Ala-4PiMS-Phe-NHiPr), виходячи з сульфохлоридів **1i** та **1h** з використанням стандартних методик пептидного синтезу. Реакції **1i** та **1h** з (*S*)-фенілаланінізопропіламідом у присутності DIPEA дають «дипептиди» **31** та **32** з виходами 57% та 63%, відповідно. Після зняття захисту каталітичним гідруванням з кількісними виходами були отримані аміни **33** та **34**, реакція яких з бензоїлхлоридом у присутності триетиламіну дає «дипептиди» **27** (76%) та **28** (61%). Конденсація **33** та **34** з (*S*)-*N*-Boc-аланіном у присутності EDC та HOBT дає Boc-похідні **35** (60%) та **36** (79%). Зняття захисту з наступним бензоїлюванням приводить до одержання «трипептидів» **29** та **30** (виходи 72% та 68%, відповідно).



За даними рентгеноструктурних досліджень асиметрична частина елементарної комірки містить дві відмінні молекули (A та B) основної сполуки та дві молекули розчинника для **27** (рис. 6). У випадку сполуки **28** дві молекули A та B мають подібні конформації (середнє квадратичне відхилення (RMSD) становить 0.652 Å, рис. 7).

На нашу думку, найцікавіша конформаційна особливість пептидоміметиків **27** та **28** властива амідним зв'язкам, утвореним ендоциклічними атомами Нітрогену залишків аміносурьфонових кислот, які можна охарактеризувати кутом ω_i . Через високий бар'єр обертання навколо амідного зв'язку у випадку *N*-ацильних похідних залишків 3AzeS та 4PiMS можливі два стереоізомери (ротамери). Однак, це не є випадком класичної *цис-транс* ізомерії, яка є досить поширеним явищем серед пептидів. Ротамери найпростіших *N*-ацильних похідних залишків 3AzeS та 4PiMS є енантіомерами через аксіальну хіральність

їх молекул (рис. 8, хіральна вісь зображена пунктирною лінією). У випадку пептидоміметиків **27** та **28** ротамери є діастереомерами. Для сполуки **27** вони спостерігаються як дві різні молекули (А та В), у той час як для **28** у кристалі

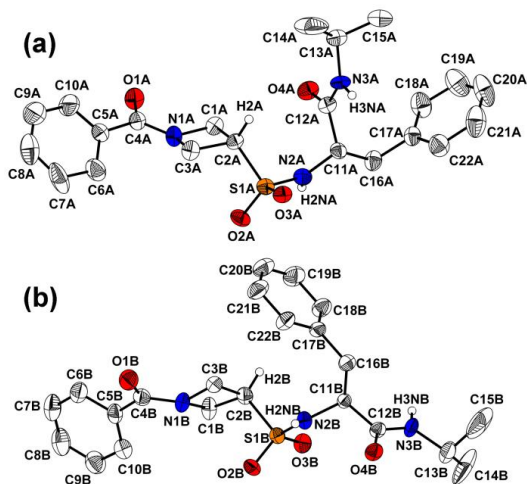


Рис. 6. Діаграма ORTEP сполуки **27**:
(а) молекула А; (б) молекула В.

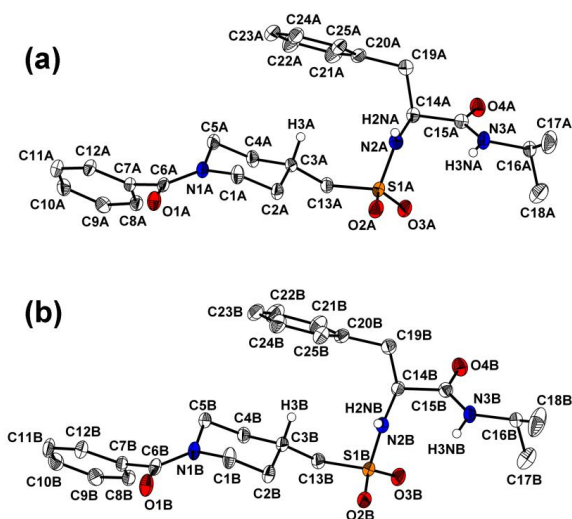


Рис. 7. Діаграма ORTEP сполуки **28**:
(а) молекула А; (б) молекула В.

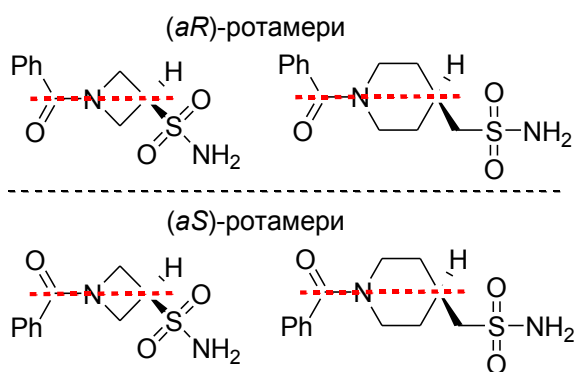


Рис. 8. Аксиальна хіральність ротамерів
N-Bz похідних 3AzeS та 4PiMS

було виявлено лише (*aS*)-ізомер. Оскільки вибір головного ланцюга в залишках 3AzeS та 4PiMS є довільним, більші абсолютні значення кута ω_i ($-171.3(3) - -174.8(4)^\circ$) було приписано (*aS*)-ізомерам (тобто молекулам А для **27** та обом молекулам для **28**), а менші ($\omega_i = 25.0(9)^\circ$) – (*aR*)-ізомерам (тобто молекулі В для **27**).

Різниця конфігурацій хіральних осей молекул А та В сполуки **27** впливає на конформацію решти молекули. Так, наприклад, у молекулі **28** конформація головного ланцюга навколо сульфамідного зв'язку відповідає (*-*)-*gosh* (*-sc*) ($\omega_{i+1} = -78.2(3) - -75.6(3)^\circ$). У випадку ж сполуки **27** для молекул А та В спостерігаються (*+*)-*gosh* (*+sc*) та гранична (*-*)-антиклинальна (*-ac*) конформації, відповідно ($\omega_{i+1} = 73.5(4)$ та $-91.5(4)^\circ$). Такі абсолютні значення торсійного кута ω_{i+1} є типовими для сульфамідних зв'язків, зокрема для сполуки **20** $\omega_{i+1} = 80.0(2)^\circ$.

Загальну конформацію псевдопептидного ланцюга сполуки **27** можна описати як розгорнуту з невеликою петлею у сульфамідній ділянці. Незважаючи на те, що загальна конформація псевдопептидного ланцюга **28** теж все ще залишається розгорнутою, спостерігається виражене скручення, визначене конформаціями як сульфамідного зв'язку, так і залишку Phe.

Конформації пептидів **27–30** у розчині були досліджені з використанням ЯМР та ІЧ-спектроскопії.

Було знайдено, що у розчині CDCl_3 сполуки **27**, **29** та **30** існують у вигляді двох ротамерів відносно амідного зв'язку, демонструючи подвійний набір сигналів у спектрах ЯМР ^1H та ^{13}C (співвідношення ротамерів $\sim 1 : 1$ (**27** та **29**) і $2 : 1$ (**30**)). У випадку сполуки **28** у спектрах наявний один набір сигналів, незважаючи на те, що сигнали, що відповідають піперидиновим групам CH_2 значно уширені як у спектрах ^1H , так і ^{13}C ЯМР.

Додавання $\text{DMSO-}d^6$ до розчинів CDCl_3 сполук **27–30** викликає значні зміни в їх ЯМР спектрах. По-перше, змінюється загальний вигляд спектрів **27**, **29** та **30**, що вказує на зменшення відмінностей між сигналами ротамерних пар – ефект спостерігається вже при 5% v/v $\text{DMSO-}d^6$. Більш того, у випадку сполуки **30** співвідношення ротамерів змінюється на $1 : 1$ при цій концентрації $\text{DMSO-}d^6$. Ці дані вказують на значні зміни у конформаціях модельних пептидоміметиків при додаванні $\text{DMSO-}d^6$ до їх розчинів у CDCl_3 .

З іншого боку, спостерігається значне зміщення у слабке поле сигналів, що відповідають усім протонам Phe та *i*Pr NH сполук **27–29**, так як і для протона Ala NH сполуки **29** (рис. 9). Отже, ці протони навряд чи залучені до внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, хоча такі висновки слід робити обережно через ефекти, що були обговорені вище. Інтерпретація даних для NH протонів сполуки **30** ускладнена, оскільки хімічні зсуви їх сигналів залежать від концентрації $\text{DMSO-}d^6$ немонотонно.

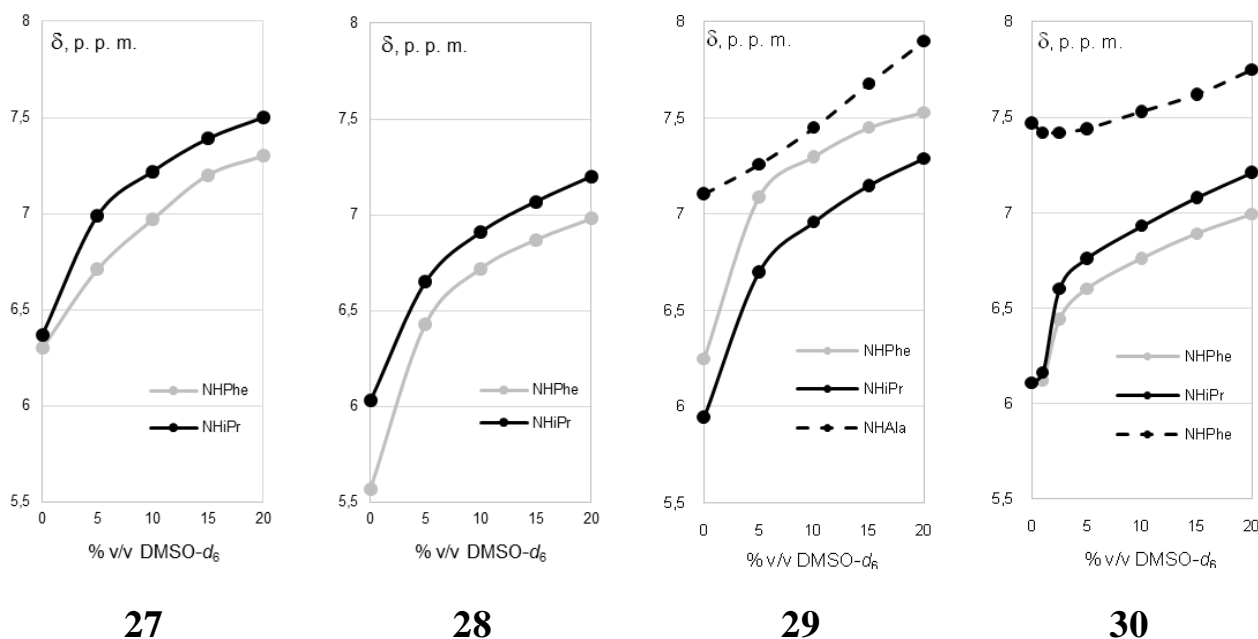


Рис. 9. Залежність хімічних зсувів протонів NH **27–30** від концентрації $\text{DMSO-}d^6$ (% v/v) у CDCl_3 . Концентрація сполук 14 г/л (~ 30 мМ).

Враховувались усереднені значення хімічних зсувів для двох ротамерів

Спектри NOESY сполук **27–30** у CDCl_3 на жаль виявились неінформативними, значною мірою через перекривання сигналів. Зокрема, ми не спостегали жодних значних крос-пиків, які можна було б використати як доказ розгорнутих конформацій модельних пептидоміметиків, досліджених у розчині. Тим не менш, були отримані докази *транс*-конформації амідних

зв'язків, утворених наступними атомами Нітрогену: NH*i*Pr сполуки **28**, Ala NH та NH*i*Pr сполуки **29**, та Ala NH сполуки **30**. Спектр NOESY сполуки **28** містить також крос-піки, що вказують на *gom*-конформацію сульфамідного зв'язку (рис. 10), зокрема, сильна кореляція між сигналами, що відповідають фрагменту CH₂SO₂ залишку 4PiMS та сигналом протона Phe αCH. Аналогічні (хоча і слабкі) кореляції, які можна використати як доказ *gom*-конформації відповідного сульфамідного зв'язку, були знайдені і у спектрі NOESY сполуки **27**.

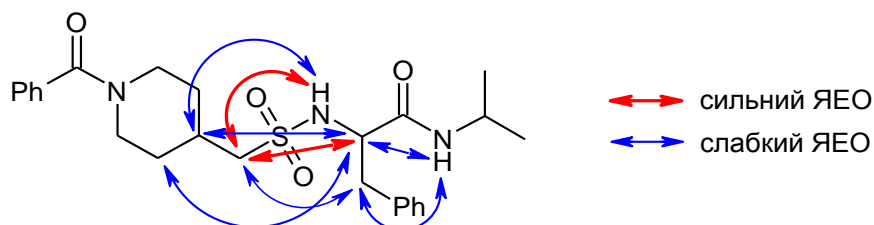


Рис. 10. Найважливіші кореляції, наявні у спектрі NOESY сполуки **28** (розчин у CDCl₃)

ІЧ-спектри модельних пептидоміметиків у CHCl₃ демонструють три смуги у ділянці коливань, які можуть бути віднесені до вільних і водневозв'язаних C(O)NH та SO₂NH. Варто зазначити, що відносна інтенсивність смуг, що спостерігаються при ~3370 см⁻¹ та ~3160 см⁻¹ лише незначною мірою зменшується при розведенні розчинів. Крім того, майже ніяких змін не відбувається і у загальному вигляді ІЧ-спектра. Це не збігається з поведінкою вищеописаних похідних 2PyMS. Ці дані вказують на те, що конформаційна поведінка та агрегація модельних сполук **27–30** мало змінюється в дослідженому діапазоні концентрацій, що може бути пояснене в тому числі тенденцією до прийняття розгорнутих конформацій за цих умов.

У ділянці амід I (~1650 см⁻¹) та ν(SO₂) (~1300 см⁻¹ та ~1150 см⁻¹) в ІЧ-спектрах модельних сполук **28**, **29** та **30** спостерігаються численні смуги, що може бути наслідком конформаційної гнучкості у розчині. У випадку сполуки **27** висновок про існування кількох конформацій (що очевидно з даних ЯМР) не може бути зроблений з даних ІЧ спектроскопії.

ВИСНОВКИ

У роботі наведено шляхи вирішення наукової проблеми розробки стратегій синтезу нових похідних конформаційно обмежених аміноссульфонових кислот і пептидоміметиків на їх основі, а також дослідження їх конформаційних особливостей.

1. Показано, що конформаційно обмежені *N*-карбоксибензоїламіноссульфохлориди можуть бути одержані з препаративними виходами з циклічних аміноспиртів через стадію нуклеофільного заміщення у відповідних мезилатах або хлоридах з калій тіоацетатом.
2. *N*-Карбоксибензоїльні похідні гетероаліфатичних мезилатів або хлоридів є ефективними алкілюючими агентами у реакції з аніонами азолів.

Закономірності щодо реакційної здатності цих електрофілів при взаємодії з *S*- та *N*-нуклеофілами є подібними.

3. *N*-Карбоксибензоїламіносультрохлориди є зручними синтетичними еквівалентами гетероаліфатичних аміносультронових кислот для одержання пептидоміметиків.
4. Модельні пептидоміметики на основі 2-піролідинметансультронової кислоти утворюють згорнуті структури (а саме, α - та β -вигини) у кристалічному стані.
5. Модельні пептидоміметики на основі 3-азетидинсультронової та 4-піперидинметансультронової кислот у розчині та у кристалічному стані утворюють розгорнуті структури.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Zherish, S.; Buryanov, V. V.; Karpenko, O. V.; Grygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A. "A library of conformationally restricted saturated heterocyclic sulfonyl chlorides". *Synthesis*, **2011**, 22, 3669–3674.
(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).
2. Grygorenko, O. O.; Zherish, S.; Oliinyk, B. V.; Shishkin, O. V.; Tolmachev, A. A. "Conformational behaviour of peptides containing a 2-pyrrolidinemethanesulfonic acid (2PyMS) residue". *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2013**, 11(6), 975–983.
(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).
3. Zherish, S.; Karpenko, O. V.; Ripenko, V.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. "Synthesis of 1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1*H*-azoles and their piperidine-derived homologues". *Central European Journal of Chemistry*, **2014**, 12(1), 67–73.
(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).
4. Grygorenko, O. O.; Zherish, S.; Oliinyk, B. V.; Shishkin, O. V.; Tolmachev, A. A. "Conformational behavior of peptides containing residues of 3-azetidinesulfonic (3AzeS) and 4-piperidinemethanesulfonic (4PiMS) acids". *Tetrahedron Asymmetry*, **2014**, 25(3), 229–237.
(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).
5. Grygorenko, O. O.; Būtseva A. V.; Zherish S. Amino sulfonic acids, peptido-sulfonamides and other related compounds. *Tetrahedron*, **2018**, 74(13), 1355–1421.
(Особистий внесок здобувача: проведення літературного пошуку, аналіз даних, написання окремих розділів статті).

6. Grygorenko, O.; Zherish, S. 2-Pyrrolidinemethanesulfonic acid (2PyMS) – an inducer of uncommon turns in model peptides. 11th German peptide symposium, 18–21 March 2013. – Garching bei München, **2013**. – P. 128.
(*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді*).
7. Жерш, С. А., Григоренко, О. О., Толмачов, А. О. Синтез конформаційно обмежених насичених аміносульфохлоридів. I Міжнародна (XI Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», 27–29 березня 2018 р. – Вінниця, **2018**. – С. 144.
(*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді*).
8. Жерш, С. А., Григоренко, О. О., Толмачов, А. О. Синтез та вивчення вторинної структури пептидоміметиків на основі 2-піролідинметансульфонової кислоти. XIX Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії", 22–24 травня 2018, – Київ, **2018**. – С. 76.
(*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді*).

АНОТАЦІЯ

Жерш С. А. Похідні конформаційно обмежених гетероаліфатичних аміносульфоновоїх кислот. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 «Органічна хімія». – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2018.

Дисертацію присвячено синтезу похідних конформаційно обмежених аміносульфоновоїх кислот та дослідженню конформаційної поведінки модельних пептидоміметиків, що містять залишки циклічних аміносульфоновоїх кислот.

Розроблено підхід до синтезу ряду конформаційно обмежених насичених гетероциклічних сульфохлоридів (похідних азетидину, піролідину та піперидину) з загальними виходами 19–88% у мультиграмових кількостях, виходячи з відповідних Cbz-захищених аміноспиртів.

Розроблено зручний препаративний спосіб одержання ряду похідних 1-(піролідин-2-іл)-1*H*-азолів, 1-(піперидин-2-іл)-1*H*-азолів та 1-(піперидин-3-іл)-1*H*-1,2,4-триазолів алкілюванням відповідних азолів *N*-Cbz-пролінол мезилатом або його аналогами та подальшим зняттям захисту з виходами 16–65%.

Досліджено конформаційну поведінку модельних пептидоміметиків, що містять фрагмент 2-піролідинметансульфонової кислоти (2PyMS) за допомогою рентгеноструктурного дослідження, ІЧ- та ЯМР спектроскопії. Встановлено, що в кристалічному стані «дипептид» PhC(O)-2PyMS-Phe-NH*i*Pr набуває

конформації, що може бути класифікована як β -вигин IV типу. У кристалічному стані для «трипептиду» PhC(O)-Ala-2PyMS-Phe-NHiPr характерний α -вигин з рідкісною *cis*-конформацією амідного зв'язку, утвореного атомом Нітрогену піролідинового залишку 2PyMS. Дослідження у розчинах показало, що конформації, які спостерігаються у кристалічному стані не повною мірою зберігаються у розчинах.

Досліджено конформаційну поведінку чотирьох модельних сполук PhC(O)-3AzeS-Phe-NHiPr, PhC(O)-4PiMS-Phe-NHiPr, PhC(O)-Ala-3AzeS-Phe-NHiPr та PhC(O)-Ala-4PiMS-Phe-NHiPr, що містять залишки 3-азетидинсульфонової (3AzeS) та 4-піперидинметансульфонової (4PiMS) кислот за допомогою рентгеноструктурного дослідження, ІЧ- та ЯМР спектроскопії. Встановлено, що як в кристалічному стані, так і у розчинах модельні пептидоміметики набувають розгорнутих конформацій та демонструють значну конформаційну гнучкість.

Ключові слова: сульфохлориди; сульфаміди; пептидосульфонаміди; насичені нітрогеновмісні гетероцикли; молекулярна жорсткість; конформаційне обмеження; конформаційна поведінка; лідер-орієнтований синтез.

АННОТАЦІЯ

Жерш С. А. Производные конформационно ограниченных гетероалифатических аминосульфоновых кислот. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 «Органическая химия». – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко МОН Украины, Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко МОН Украины, Киев, 2018.

Диссертация посвящена синтезу производных конформационно ограниченных аминосульфоновых кислот и исследованию конформационного поведения модельных пептидов, содержащих остатки циклических аминосульфоновых кислот.

Разработан подход к синтезу ряда конформационно ограниченных насыщенных гетероциклических сульфохлоридов (производных азетидина, пирролидина и пиперидина) с общими выходами 19–88% в мультиграммовых количествах, исходя из соответствующих Cbz-защищенных аминспиртов.

Разработан удобный препаративный способ получения ряда производных 1-(пирролидин-2-ил)-1*H*-азолов, 1-(пиперидин-2-ил)-1*H*-азолов и 1-(пиперидин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазолов алкилированием соответствующих азолов *N*-Cbz-пролинол мезилатом или его аналогами с последующим снятием защиты с выходами 16–65%.

Исследовано конформационное поведение модельных пептидомиметиков, содержащих фрагмент 2-пирролидинметансульфонової кислоти (2PyMS) с

помощью рентгеноструктурного исследования, ИК- и ЯМР спектроскопии. Установлено, что в кристаллическом состоянии «дипептид» PhC(O)-2PyMS-Phe-NHiPr принимает конформацию, которая может быть классифицирована как β -изгиб IV типа. В кристаллическом состоянии для «трипептида» PhC(O)-Ala-2PyMS-Phe-NHiPr характерен α -изгиб с редкой *cis*-конформацией амидной связи, образованной атомом азота пирролидинового остатка 2PyMS. Исследования в растворах показали, что конформации, наблюдаемые в кристаллическом состоянии, не полностью сохраняются в растворах.

Исследовано конформационное поведение четырех модельных соединений PhC(O)-3AzeS-Phe-NHiPr, PhC(O)-4PiMS-Phe-NHiPr, PhC(O)-Ala-3AzeS-Phe-NHiPr и PhC(O)-Ala-4PiMS-Phe-NHiPr, содержащих остатки 3-азетидинсульфоновой (3AzeS), и 4-пиперидинметансульфоновой (4PiMS) кислот с помощью рентгеноструктурного исследования, ИК- и ЯМР спектроскопии. Установлено, что, как в кристаллическом состоянии, так и в растворах модельные пептидомиметики приобретают развернутые конформации и демонстрируют значительную конформационную гибкость.

Ключевые слова: сульфохлориды; сульфамиды; пептидосульфонамиды; насыщенные азотсодержащие гетероциклы; молекулярная жесткость; конформационное ограничение; конформационное поведение; лидер-ориентированный синтез.

SUMMARY

Zherish S. A. Derivatives of conformationally restricted heteroaliphatic amino sulfonic acids. – Qualifying scientific work in form of manuscript.

Thesis for the scientific degree of Candidate of Chemical Science in speciality 02.00.03 “Organic chemistry”. – Taras Shevchenko National University of Kyiv MES of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv MES of Ukraine, Kyiv, 2018.

The thesis is related to the synthesis of derivatives of conformationally restricted amino sulfonic acids and investigation of conformational behaviour of model peptidomimetics containing the cyclic aminosulfonic acids residues.

An approach to the synthesis of conformationally restricted saturated heterocyclic sulfochlorides was developed. A mini-library of saturated heterocyclic sulfochlorides was designed and synthesized. The library consisted of 9 members which are derivatives of azetidine, pyrrolidine and piperidine. The title compounds were prepared in 19–88% total yields at multigram scale starting from the corresponding Cbz-protected amino alcohols.

A convenient method for preparation of 1-(pyrrolidin-2-yl)-1*H*-azoles, 1-(piperidin-2-yl)-1*H*-azoles, and 1-(piperidin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazoles by alkylation of azoles (*i. e.* pyrazoles, imidazoles, and triazoles) with *N*-Cbz-prolinol mesylate or its analogues and subsequent deprotection was developed. The two-step sequence allowed for the obtaining of the title compounds in 16–65% yields. The utility of the

procedure was demonstrated by multigram preparation of a 15-member building block mini-library. These building blocks perfectly fit the definition of low-molecular-weight hydrophilic three-dimensional templates, which leave much room for the lead-oriented synthesis of the compound libraries.

Conformational behaviour of model peptidomimetics containing 2-pyrrolidine-methanesulfonic acid residue (2PyMS) was studied in both crystalline state and in solution using X-Ray, NMR and IR experiments. It was found that in crystals, “dipeptide” PhC(O)–2PyMS–Phe–NH*i*Pr adopted β -turn conformation, which was not stabilized by intramolecular hydrogen bond and could be classified as a type IV β -turn. In the crystalline state, “tripeptide” PhC(O)–Ala–2PyMS–Phe–NH*i*Pr existed as an α -turn with uncommon *cis*-conformation of the amide bond formed by the pyrrolidine nitrogen atom of the 2PyMS residue, for which no close analogue can be envisaged among the tight turns identified so far. The solution studies using measurements of NH protons solvent accessibility by recording ^1H NMR spectra in CDCl_3 – DMSO-*d*₆ mixtures with varied solvent ratio, NOESY experiments, analysis of $^3J_{\text{NH}-\alpha\text{-CH}}$ constants in ^1H NMR spectra and N–H stretch band concentration dependence in IR spectra showed that the conformations observed in the crystalline state are not fully kept in chloroform, although some at least partial folding could be observed. Although the tendency to adopt folded conformations was only partially retained in solution, 2-PyMS could be considered as a promising structural unit for the design of foldamers and peptidomimetics with unusual conformational properties.

The conformational behavior of four model compounds PhC(O)–3AzeS–Phe–NH*i*Pr, PhC(O)–4PiMS–Phe–NH*i*Pr, PhC(O)–Ala–3AzeS–Phe–NH*i*Pr and PhC(O)–Ala–4PiMS–Phe–NH*i*Pr, containing residues of 3-azetidinesulfonic (3AzeS) and 4-piperidinemethane sulfonic (4PiMS) acids was studied in both a crystalline state and in solution using X-ray, NMR, and IR experiments. It was found that in the crystalline state, both of the model peptidomimetics studied adopted extended conformations and demonstrated considerable conformational flexibility. In solution, it is likely that a flexible ensemble of conformations is adopted, including extended structures and more compact ones without persistent hydrogen bonds. One of the most interesting features of the peptidomimetics was the axial chirality observed due to the slow rotation around the amide bond formed by the endocyclic nitrogen atoms of the non-chiral 3AzeS and 4PiMS residues. It was shown for one of the derivatives that the configuration of the chiral axis had an impact on the conformation of the neighboring amino acid residue.

Keywords: sulfochlorides; sulfonamides; peptidosulfonamides; saturated nitrogen heterocycles; molecular rigidity; conformational restriction; conformational behavior; lead-oriented synthesis.