

СИНТЕЗ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ДЕПСИПЕПТИДОВ НА ОСНОВЕ ПАССЕРИНИ – «CLICK» СТРАТЕГИИ

© 2020 г. И. В. Кутовая, В. Г. Ненайденко*

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», химический факультет,
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы 1, стр. 3
*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 10 января 2020 г.

После доработки 10 февраля 2020 г.

Принята к публикации 12 февраля 2020 г.

Исследована комбинация реакций Пассерини – «click» как метод синтеза триазолсодержащих макроциклических депсипептидов. Показано, что ключевыми факторами, определяющими направление макроциклизации, являются длина линейного депсипептида и наличие жестких фрагментов. Установлено, что предложенная стратегия позволяет синтезировать мономерные (12–13-членные) и димерные (24–28-членные) триазолсодержащие циклические депсипептиды с выходами до 97%.

Ключевые слова: реакция Пассерини, триазол, макроцикл, депсипептид, селективность.

DOI: 10.31857/S0514749220040011

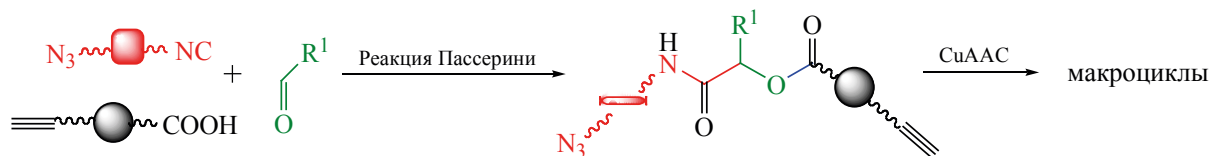
Несмотря на бурное развитие органической химии, поиск новых синтетических подходов к построению углерод-углеродных связей, несомненно, остается актуальным [1]. Практическая важность химического превращения определяется многими факторами, например, количеством образовавшихся новых связей за одну стадию, затратами различных ресурсов (времени, труда, реагентов, растворителей и т.д.) и объемом отходов [2]. Многокомпонентные реакции (МКР) позволяют получать продукты с высокой молекулярной сложностью, а также минимизируют расходы. Именно поэтому МКР являются очень эффективным инструментом в органической химии. Особенно продуктивными многокомпонентными реакциями являются реакции Уги [3] и Пассерини [4], которые используют в качестве ключевых реагентов изоцианиды [5]. Данная работа посвящена изучению комбинации реакций Пассерини – «click» как метода синтеза макроциклических депсипептидов.

Депсипептиды – это аналоги пептидов, в которых одна или несколько амидных связей замещены сложноэфирными группами. Такие соединения часто не уступают в биологической активности

пептидам, в связи с чем фрагмент циклических депсипептидов является основой многих природных антибиотиков [6], противогрибковых, противовирусных антибактериальных и противопалатительных препаратов [7–9]. Синтетические аналоги стереокальпина А [10], вальгамицинов, викамида А [11], одоамида [12] и многих других природных циклических депсипептидов являются перспективными кандидатами для применения в медицинской практике. Отдельный интерес для медицинской химии представляет высокая противоопухолевая активность циклических депсипептидов [13].

Замыкание цикла при синтезе циклических депсипептидов чаще всего проводится путем лактонизации динейного прекурсора, при этом данная стадия зачастую сопровождается некоторыми сложностями, такими как невысокие выходы и образование сложной смеси продуктов при наличии в исходном соединении нескольких реакционных центров [14]. Мы решили повысить эффективность такого процесса и адаптировать примененную ранее стратегию [15, 16] МКР – «click» [17] для синтеза циклических депсипептидов.

Схема 1.



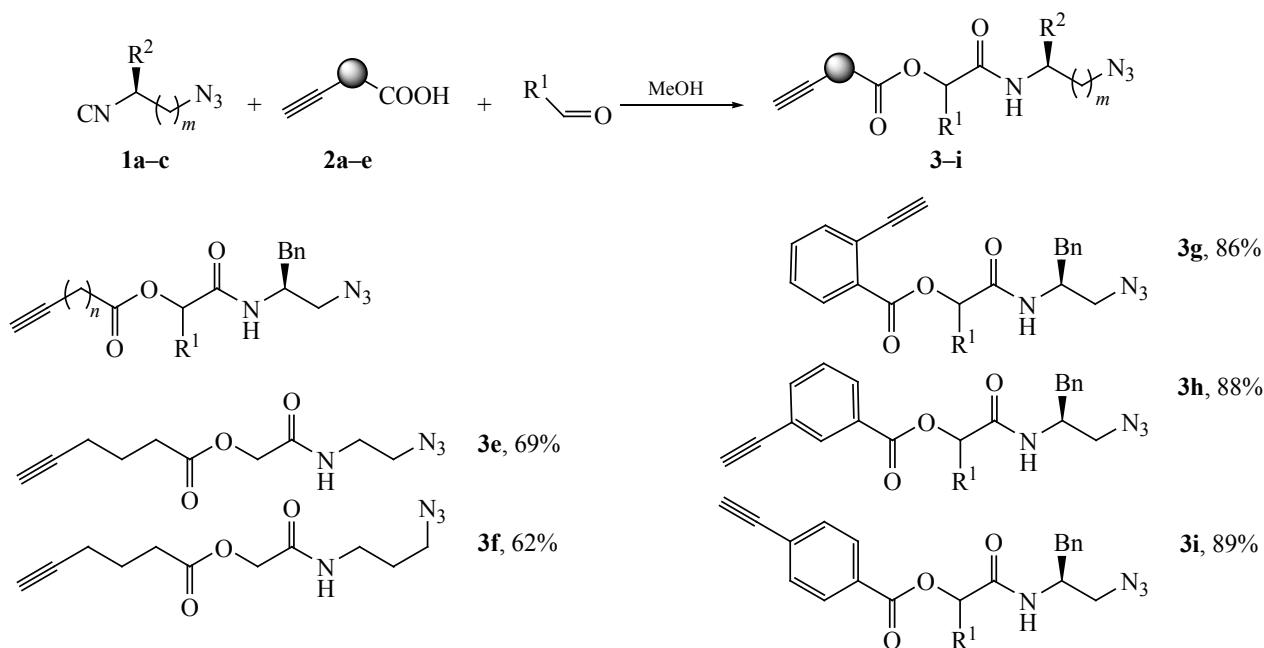
Предлагаемый нами метод включает образование линейного депсипептида при помощи реакции Пассерини между азидоизоцианидом, альдегидом и ацетилен-содержащей карбоновой кислотой и последующее медь-катализируемое ацетилен-азидное циклоприсоединение (схема 1).

Литературные данные свидетельствуют, что чаще всего реакция Пассерини проводится в метаноле при комнатной температуре [18], модельные эксперименты были проведены нами в этих условиях. Получив высокие результаты в реакциях формальдегида с (*S*)-(3-азидо-2-изоцианопропил)-бензолом **1a**, а также пентиновой **2a** и гексиновой **2b** кислотами (выходы 96 и 98% соответственно) мы выбрали эти условия в качестве оптимальных. На основе гибкоцепных алифатических ацетилен-содержащих кислот **2a, b**, а также жестких *орто*-, *мета*-, и *пара*-этинилбензойных кислот **2c–e**

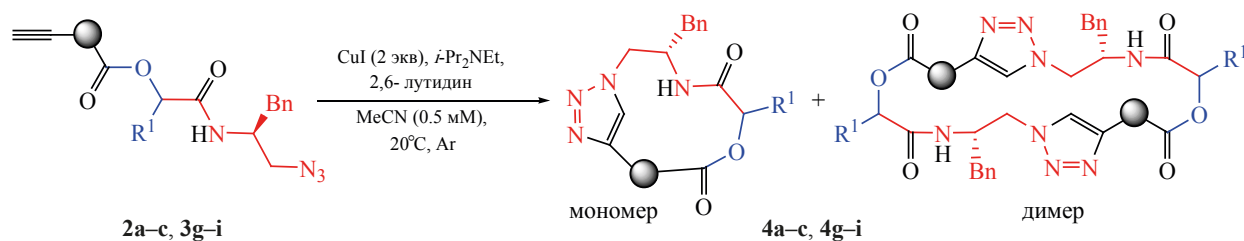
был синтезирован ряд линейных депсипептидов **3a–i** с выходами до 98% (схема 2). Также было проведено варьирование альдегидной и изоцианидной компоненты в реакции Пассерини, для этого были осуществлены реакции (*S*)-(3-азидо-2-изоцианопропил)бензола **1a** с изомасляным альдегидом и бензальдегидом. Для варьирования изоцианидной компоненты были выбраны 1-азидо-2-изоцианоэтаном **1b** и 1-азидо-3-изоцианопропан **1c** [19], в результате чего целевые депсипептиды были получены с выходами до 73%. К сожалению, попытка ввести в реакцию ацетон не увенчалась успехом.

«Click»-макроциклизация полученных линейных депсипептидов **3a–i** проводилась в каталитической системе CuI/*i*Pr₂NEt/лутидин/MeCN при сильном разбавлении (0.5 mM), и привела к образованию соответствующих макроциклических

Схема 2.



3a, $n = 2$, $R^1 = H$ (96%); **3b**, $n = 3$, $R^1 = H$ (98%); **3c**, $n = 3$, $R^1 = i\text{-Pr}$ (73%), *dr* 1:1;
3d, $n = 3$, $R^1 = Ph$ (45%), *dr* 1:1.

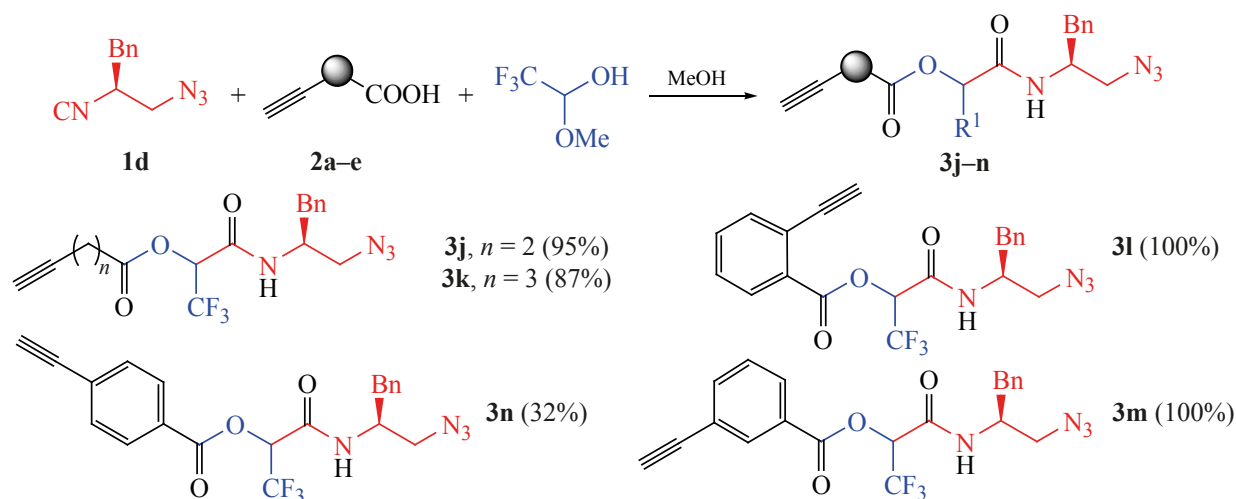
Таблица 1. Макроциклизация ацетилен-содержащих азидов **3a–c**, **3g–i**.


Кислотная компонента	Альдегид	Размер цикла, атомов	Продукт		Выход, %
	H	12 + 24	Мономер+димер	4a	67
	H	13	Мономер	4b	55
	<i>i</i> -Pr, H	13	Мономер	4c	52
	H	12 + 24	Мономер+димер	4g	66
	H	26	Димер	4h	80
	H	28	Димер	4i	45

пептидомиметиков **4a–c** и **4g–i** с выходами до 80% (табл. 1). В случае депсипептидов **3d–f** реакция не увенчалась успехом, что вероятно связано с низкой растворимостью образующихся макроциклов. Циклические депсипептиды, полученные из гексиновой кислоты **2c**, представляли собой мономерные продукты **4b** и **4c** с размером цикла 13 атомов вне зависимости от природы используемого альдегида, в то время как производное пентиновой кислоты **4a** было выделено в виде смеси двенад-

цатичленного мономеров и двадцатичетырехчленного димера. Тенденция к образованию смеси мономера и димера (размер цикла 12 и 24 соответственно) наблюдается и для депсипептида **4g**, полученного из орто-этинилбензойной кислоты **2c**. Наличие жестких *мета*- и *пара*-фениленовых фрагментов способствует образованию димерных продуктов, в результате чего были выделены 26- и 28-членные депсипептиды **4h** и **4i**.

Схема 3.



Известно, что трифторметильная группа является важным фармакофором [20], около 25% лекарств содержат в своей структуре фтор [21], кроме того, введение такого сильноакцепторного заместителя может кардинально менять свойства химических соединений [22]. Учитывая это, мы решили изучить получение трифторметилированных производных и исследовать особенности макроциклизации полученных депсипептидов (схема 3). Для этого на основе реакции Пассерини азидоизоцианида **1a** с полуацеталем трифторуксусного альдегида и ацетиленсодержащими кислотами **2a-e** была синтезирована серия депсипептидов **3j-n** преимущественно с очень высокими выходами (32–100%).

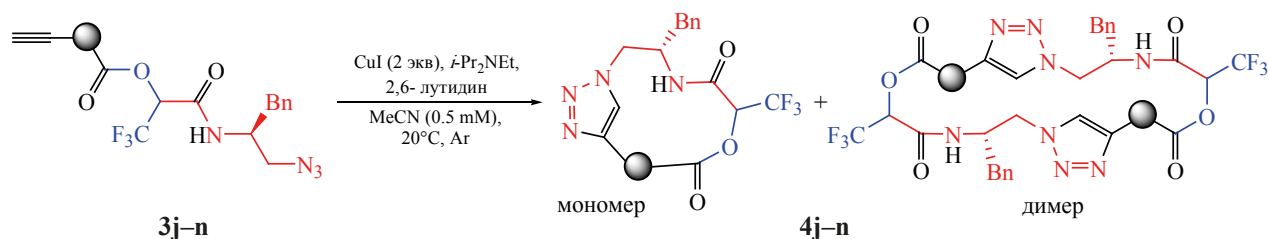
Полученные CF_3 -содержащие депсипептиды были помещены в условия CuAAC (каталитическая система $\text{CuI}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$ /лутидин/ MeCN , сильное разбавление 0.5 mM), в результате чего был выделен ряд циклических депсипептидов с высокими выходами (51–97%, табл. 2). Макроциклизация производного пентиновой кислоты **3j**, а также этинилбензойных кислот **3l-n** протекала аналогично их нефторированным аналогам, при этом образовывались смеси мономеров и димеров для соединений **4j** и **4l** (размеры циклов 12 и 24), а также димерные продукты **4m** и **4n** в случае *meta*- и *para*-этинилбензойных кислот (размеры циклов 26 и 28 соответственно). Производное гексиновой кислоты **4k**, напротив же, было выделено в виде

смеси мономера и димера с размерами циклов 13 и 26 атомов.

Таким образом, комбинация реакций Пассерини – Click представляет собой эффективный метод синтеза макроциклических депсипептидов. Получена серия азид- и этинил-содержащих линейных депсипептидов, в том числе фторированных, с выходами до 100%. Показано, что в целом ход CuAAC схож с циклизацией продуктов реакции Уги, и ключевыми факторами, определяющими направление макроциклизации, также являются расстояние между ацетиленовым и азидным концами линейного депсипептида и наличие жестких фрагментов. Внедрение трифторметилового фрагмента в линейный прекурсор мало влияет на CuAAC. Присутствие жестких *meta*- и *para*-фениленовых фрагментов способствует образованию димерных 26- и 28-членных продуктов. В результате работы мы установили, что предложенная Пассерини–«click» стратегия позволяет синтезировать мономерные (12–13-членные) и димерные (24–28-членные) триазолсодержащие депсипептиды с выходами до 97%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker AMX 400 (рабочая частота 400 и 100 МГц соответственно), ЯМР ^{19}F регистрировали на спектрометре AGILENT 400-MR (рабочая частота 280 МГц) в CDCl_3 или $\text{DMSO}-d_6$.

Таблица 2. Макроциклизация ацетилен-содержащих азидов **3j–n**.


Кислотная компонента	Размер цикла, атомов	Продукт		Выход, %
	12 + 24	Мономер + димер	4j	53
	13 + 26	Мономер + димер	4k	51
	12 + 24	Мономер + димер	4l	97
	26	Димер	4m	61
	28	Димер	4n	74

В качестве внутреннего стандарта использовали ТМС. Спектры ИК снимали на спектрофотометре «UR-20» в тонком слое для жидкостей и вазелиновом масле для твердых веществ и ThermoNicolet (США) IR-10 в таблетке KBr. ТСХ анализ проводили на пластинах «Silufol UV-254», проявление производили в растворе нингидрина, в лучах ультрафиолетовой лампы или в растворе $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ с фосформolibденовой и серной кислотами.

Колоночная хроматография проводилась на силикагеле фирмы Merck (63–200 mesh).

Общая методика реакции Пассерини. Альдегид (1 ммоль), изоцианид (1 ммоль) и кислоту (1 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) после чего раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 2–6 дней (контроль реакции по ТСХ). После окончания реакции растворитель отгоняли

на роторном испарителе, и очищали продукты 3 при помощи колоночной хроматографии (элюент гексан–этилацетат, либо дихлорметан–метанол).

(S)-2-[(1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино]-2-оксоэтил пент-4-иноат (3a). Выход 0.301 г (96%), желтоватое масло, $[\alpha]_D^{25} +0.8$ (*c* 0.1, MeOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3313 уш.с (NH), 2092 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1761 (CO), 1674 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 2.01 т (1H, *J* 2.5 Гц), 2.45–2.60 м (4H), 2.78–2.88 м (2H), 3.28–3.47 м (2H), 4.27–4.32 м (1H), 4.47–4.56 м (2H), 6.55 уш.д (1H, *J* 8.3 Гц), 7.14–7.29 м (5H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 13.9, 32.7, 37.2, 49.5, 52.4, 62.6, 69.4, 82.1, 126.6, 128.4, 128.9, 136.3, 166.4, 169.9. Масс-спектр (ESI-MS), *m/z*: найдено 315.1449 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 315.1452.

(S)-2-[(1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино]-2-оксоэтил гекс-5-иноат (3b). Выход 0.32 г (98%), желтоватое масло, $[\alpha]_D^{25} +2.2$ (*c* 0.1, MeOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3320 (NH), 2096 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1760 (CO), 1673 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 1.82–1.89 м (2H), 2.01 т (1H, *J* 2.6 Гц), 2.27–2.31 м (2H), 2.55 т (2H, *J* 7.4 Гц), 2.82–2.94 м (2H), 3.34–3.48 м (2H), 4.32–4.36 м (1H), 4.49–4.58 м (2H), 6.31 уш.д (1H, *J* 8.2 Гц), 7.18–7.34 м (5H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 17.5, 23.1, 32.2, 37.4, 49.4, 52.5, 62.7, 69.5, 82.8, 126.9, 128.7, 129.1, 136.4, 166.6, 171.3. Масс-спектр (ESI-MS), *m/z*: найдено 329.1600 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 329.1608.

1-[(S)-1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил]амино}-3-метил-1-оксобутан-2-ил гекс-5-иноат (3c). Выход 0.24 г (73%), желтое масло (смесь диастереомеров 1:1), $[\alpha]_D^{25} -5.1$ (*c* 0.1, MeOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3298 уш.с (NH), 2099 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1757 (CO), 1673 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 0.78–0.81 м (3H), 0.86–0.92 м (7H), 1.17–1.26 м (3H), 1.81–1.90 м (4H), 1.97–2.03 м (2H), 2.17–2.31 м (5H), 2.48–2.57 м (5H), 2.80–2.92 м (3H), 3.33–3.51 м (3H), 4.30–4.39 м (2H), 4.99–5.06 м (2H), 6.08–6.16 м (2H), 7.13–7.34 м (10H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 16.4, 16.8, 17.6, 17.7, 18.5, 18.7, 23.2, 23.3, 30.3, 30.4, 32.4, 32.5, 37.4, 37.5, 49.3, 49.4, 52.8, 52.9, 69.2, 69.5, 77.8, 82.8, 83.0, 126.8, 126.9, 128.7, 129.0, 129.1, 136.4, 136.5, 169.0, 169.1, 171.7, 177.6

Масс-спектр (ESI-MS), *m/z*: найдено 329.1611 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 329.1608.

2-[(S)-1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил]амино}-2-оксо-1-фенилэтил гекс-5-иноат (3d). Выход 0.182 (45%), коричневое масло (смесь диастереомеров 1:1), $[\alpha]_D^{25} -3.0$ (*c* 0.1, MeOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3389 уш.с (NH), 2104 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1791 (CO), 1722 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 1.83–1.90 м (5H), 1.99–2.01 м (4H), 2.25–2.31 м (3H), 2.50–2.62 м (8H), 2.81–2.93 м (3H), 3.35–3.50 м (3H), 4.30–4.40 м (1H), 6.07 д (1H, *J* 15.8 Гц), 7.12–7.39 м (16H), 7.45–7.49 м (2H), 8.08–8.12 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 17.6, 17.7, 23.2, 32.5, 32.6, 37.2, 37.5, 48.7, 49.7, 52.6, 52.9, 69.2, 69.5, 75.2, 75.3, 82.9, 83.0, 126.8, 126.9, 127.3, 128.4, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.3, 130.0, 133.6, 135.0, 136.5, 161.3, 168.2, 171.1, 171.5. Масс-спектр (ESI-MS), *m/z*: найдено 405.1921 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 405.1922.

2-[(2-Азидоэтил)амино]-2-оксоэтил гекс-5-иноат (3e). Выход 0.165 г (69%), бесцветное масло. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3301 уш.с (NH), 2089 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1763 (CO), 1685 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 1.79–1.88 м (2H), 1.96–2.00 м (1H), 2.22–2.28 м (2H), 2.55 т (2H, *J* 7.3 Гц), 3.44–3.45 м (4H), 4.56 с (2H), 6.65 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 17.5, 23.1, 32.2, 38.4, 50.4, 62.6, 69.4, 82.8, 167.5, 171.5. Масс-спектр (ESI-MS), *m/z*: найдено 239.1136 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 239.1139.

2-[(3-Азидопропил)амино]-2-оксоэтил гекс-5-иноат (3f). Выход 0.157 г (62%), бесцветное масло. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3261 уш.с (NH), 2031 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1786 (CO), 1704 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 1.73–1.86 м (4H), 1.97–1.99 м (1H), 2.20–2.26 м (2H), 2.53 т (2H, *J* 7.3 Гц), 3.32–3.36 м (4H), 4.52 с (2H), 6.63 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 17.4, 23.0, 28.3, 32.2, 36.7, 49.1, 62.6, 69.4, 82.8, 167.3, 171.5. Масс-спектр (ESI-MS), *m/z*: найдено 253.1296 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 253.1295.

(S)-2-[(1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино]-2-оксоэтил 2-этинилбензоат (3g). Выход 0.312 г (86%), желтоватое масло (смесь нескольких

рогамеров), $[\alpha]_D^{25} +0.9$ (*c* 0.1, MeOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3149 уш.с (NH), 2090 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1770 (CO), 1678 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 2.65 с (1H), 2.86–3.05 м (2H), 3.40–3.56 м (2H), 4.37–4.44 м (1H) 4.74–4.88 м (2H), 6.85–7.12 м (1H), 7.19–7.30 м (5H), 7.47–8.02 м (4H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 37.4, 37.5, 49.8, 50.2, 52.7, 52.8, 63.6, 63.7, сигнал $-\text{C}_q\equiv$ перекрывается с сигналами CDCl_3 , 82.8, 82.9, 126.6, 126.9, 127.9, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 129.1, 129.2, 129.7, 130.0, 130.8, 131.1, 131.5, 131.6, 132.4, 135.2, 136.5, 136.9, 138.9, 164.5, 164.6, 166.7 166.9. Масс-спектр (ESI-MS), *m/z*: найдено 363.1451 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 363.1452.

(S)-2-[(1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино]-2-оксоэтил 3-этинилбензоат (3h). Выход 0.319 г (88%), желтоватое масло, $[\alpha]_D^{25} -1.7$ (*c* 0.1, MeOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3310 уш.с (NH), 2088 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1756 (CO), 1666 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 2.85–2.97 м (2H), 3.20 с (1H), 3.40–3.52 м (2H), 4.36–4.41 м (1H), 4.74–4.82 м (2H), 6.26 уш.д (1H, *J* 7.9 Гц), 7.18–7.30 м (5H), 7.46–7.50 м (1H), 7.74–8.01 м (2H), 8.15 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 37.5, 49.5, 52.5, 63.5, 78.7, 82.1, 122.9, 127.0, 128.7, 128.8, 129.2, 133.3, 136.3, 137.0, 164.3, 166.6. Масс-спектр (ESI-MS), *m/z*: найдено 363.1450 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 363.1452.

(S)-2-[(1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино]-2-оксоэтил 4-этинилбензоат (3i). Выход 0.322 г (89%), желтоватое масло, $[\alpha]_D^{25} -2.6$ (*c* 0.1, MeOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3316 уш.с (NH), 2109 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1777 (CO), 1681 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 2.82–2.96 м (2H), 3.33–3.48 м (3H), 4.36–4.38 м (1H), 4.68–4.81 м (2H), 6.47 уш.д (1H, *J* 8.12 Гц), 7.16–7.27 м (5H), 7.57 д (2H, *J* 8.2 Гц), 7.96 д (2H, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 37.2, 49.4, 52.4, 63.2, 80.8, 82.3, 126.8, 127.4, 128.6, 128.7, 129.0, 129.4, 132.0, 136.2, 164.3, 166.5. Масс-спектр (ESI-MS), *m/z*: найдено 363.1446 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 363.1452.

3-{[(S)-1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил]амино}-1,1,1-трифтор-3-оксопропан-2-илпент-4-иноат (3j). Выход 0.364 г (95%), желтоватое масло (смесь диастереомеров 1:1), $[\alpha]_D^{25} +8.5$ (*c* 0.1,

MeOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3319 уш.с (NH), 2100 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1758 (CO), 1677 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 1.83–1.92 м (2H), 1.99–2.04 м (1H), 2.27–2.31 м (2H), 2.59–2.66 м (2H), 2.83–2.99 м (2H), 3.34–3.52 м (2H), 4.30–4.37 м (1H), 5.52–5.62 м (1H), 6.46–6.52 м (1H), 7.16–7.35 м (5H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 14.0, 32.6, 32.7, 37.1, 37.2, 50.3, 52.4, 52.5, 69.8, 70.0 к (*J* 32.3 Гц), 81.6, 81.7, 121.4 к (*J* 282.0 Гц), 126.9, 127.0, 128.7, 129.0, 129.1, 136.1 136.2, 161.1, 162.5, 168.8. Спектр ЯМР ^{19}F (375 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: –72.4, –73.5. Масс-спектр (ESI-MS), *m/z*: найдено 383.1325 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 383.1326.

3-{[(S)-1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил]амино}-1,1,1-трифтор-3-оксопропан-2-ил гекс-5-иноат (3k). Выход 0.345 г (87%), желтоватое масло (смесь диастереомеров 1:1), $[\alpha]_D^{25} -0.6$ (*c* 0.1, MeOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3304 уш.с (NH), 2101 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1748 (CO), 1656 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 1.83–1.92 м (2H), 1.99–2.04 м (1H), 2.27–2.31 м (2H), 2.59–2.66 м (2H), 2.83–2.99 м (2H), 3.34–3.52 м (2H), 4.30–4.37 м (1H), 5.52–5.62 м (1H), 6.46–6.52 м (1H) 7.16–7.35 м (5H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 17.3, 17.4, 22.8, 22.9, 31.8, 31.9, 37.0, 37.2, 50.1, 52.3, 52.4, 69.6 к (*J* 32.4 Гц), 69.7, 82.5, 121.5 к (*J* 281.6 Гц), 126.9, 127.0, 128.7, 129.0, 129.1, 136.0 136.1, 161.2, 170.0, 170.1. Спектр ЯМР ^{19}F (375 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: –76.1, –76.5. Масс-спектр (ESI-MS), *m/z*: найдено 397.1484 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 397.1482.

3-{[(S)-1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил]амино}-1,1,1-трифтор-3-оксопропан-2-ил 2-этинилбензоат (3l). Выход 0.430 г (100%), желтоватое масло (смесь диастереомеров 1:1), $[\alpha]_D^{25} +0.3$ (*c* 0.1, MeOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3336 уш.с (NH), 2126 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1773 (CO), 1680 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 2.70 с (1H), 2.91–3.03 м (2H), 3.39–3.60 м (2H), 4.35–4.42 м (1H), 5.73–5.82 м (1H), 6.45–6.53 м (1H), 7.09–7.36 м (5H), 7.48–7.79 м (2H), 8.04–8.19 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 37.0, 37.1, 50.0, 50.4, 52.3, 52.7, 70.4 к (*J* 32.4 Гц), 70.7 к (*J* 32.4 Гц), 82.2, 82.4, 83.4, 83.6, 121.4 к (*J* 246.7 Гц), 122.1, 122.6, 124.2 к (*J* 246.7 Гц), 126.9,

127.0, 128.6, 128.7, 128.9, 129.0, 129.2, 130.5, 131.6, 131.7, 133.2, 133.3, 134.5, 135.4, 135.5, 136.0, 136.1, 161.3, 162.7, 163.0. Спектр ЯМР ^{19}F (375 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: -68.6, -71.2. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 431.1324 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 431.1326.

3-[(S)-1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил]амино-1,1,1-трифтор-3-оксопропан-2-ил 3-этинилбензоат (3m). Выход 0.430 г (100%), желтоватое масло, смесь диастереомеров 1:1, $[\alpha]_D^{25} +1.2$ (c 0.1, MeOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3319 уш.с (NH), 2098 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1788 (CO), 1669 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 2.85–2.99 м (2H), 3.23 с (1H), 3.35–3.55 м (2H), 4.33–4.38 м (1H), 5.72–5.92 м (1H), 6.83–7.31 м (6H), 7.50–8.09 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 37.1, 37.2, 50.1, 52.2, 52.4, 70.5 к (J 32.4 Гц), 70.6 к (J 32.4 Гц), 79.0, 79.1, 81.8, 121.6 к (J 282.8 Гц), 123.1, 125.8, 126.9, 127.0, 127.6, 127.7, 128.3, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 130.2, 133.5, 133.6, 135.8, 136.0, 137.6, 161.1, 162.9, 163.0. Спектр ЯМР ^{19}F (375 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: -73.0, -73.6. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 431.1324 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 431.1326.

1-[(2-Азидо-1-Бензилэтил)карбамоил]-2,2,2-трифторэтил 4-этинилбензоат (3n). Выход 0.138 г (32%), желтоватое масло (смесь диастереомеров). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3313 уш.с (NH), 2090 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1761 (CO), 1677 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 2.82–2.98 м (2H), 3.34–3.55 м (3H), 4.33–4.38 м (1H), 5.71–5.79 м (1H), 6.33 уш.д.д (1H, J 8.25 Гц, J 23.9 Гц), 7.08–7.33 м (5H), 7.61–7.65 м (2H), 8.01–8.04 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 37.1, 37.2, 50.0, 50.1, 52.3, 52.4, 70.5 к (J 32.4 Гц), 81.3, 81.4, 82.3, 121.6 к (J 282.0 Гц), 127.0, 127.2, 128.5, 128.7, 128.8, 129.0, 129.1, 129.9, 132.4, 135.8, 136.0, 161.1, 163.0, 163.1. Спектр ЯМР ^{19}F (375 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: -79.0, -82.4. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 431.1326 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 431.1326.

Общая методика макроциклизации. Продукт реакции Пассерини (0.25 ммоль) растворяли в сухом ацетонитриле (500 мл), прибавляли 2,6-лутидин (29 мл, 0.29 ммоль), этилдиизопропиламин (40 мл, 0.42 ммоль) и CuI (48 мг, 0.25 ммоль) и

перемешивали в атмосфере аргона в течение двух дней при комнатной температуре. После этого растворитель отгоняли, остаток растворяли в смеси дихлорметан–вода–этилендиамин (300:100:1 мл) и оставляли перемешиваться еще на сутки. Затем в случае образования осадка его отфильтровывали и получали целевые продукты. Если осадка не было, органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , и упаривали на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент дихлорметан:метанол 30:1 или градиент полярности дихлорметан – дихлорметан–MeOH, 8:2), в некоторых случаях хроматографию повторяли дважды для дополнительной очистки. Если вещество не растворялось ни в одном из элюентов, его промывали дихлорметаном и получали чистые продукты.

(3S)-3-Бензил-7-окса-1,4,12,13-тетраазабицикло[9.2.1]тетрадека-11(14),12-диен-5,8-дион и (3S,16S)-3,16-Дибензил-7,20-диокса-1,4,12,13,14,17,25,26-октаазатрицикло-[22.2.1.111,14]октакоза-11(28),12,24(27),25-тетраен-5,8,18,21-тетраон (4a). Выход 0.052 г (67%), белое твердое вещество, т.пл 178°C (разл.) (смесь мономера и димера). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3251 уш.с (NH), 1745 (CO), 1682 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 2.45–3.09 м (11H), 3.40–3.66 м (2H), 4.22–4.90 м (10H), 7.16–7.49 м (11H), 8.20–9.14 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 20.5 м, 29.6, 32.3, 32.5, 33.9, 34.0, 36.8, 38.5 м, 49.0, 50.5, 50.7, 52.2, 62.7 м, 121.2, 122.2, 124.1, 126.4, 126.6, 127.1, 128.3, 128.4, 128.8, 129.2, 129.4, 137.4, 138.1, 144.1, 145.6, 168.1, 168.5, 171.7, 172.5. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 315.1455 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^+$, вычислено 315.1452; найдено 629.2830 $[M + \text{H}]^+$, $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_6^+$, вычислено 629.2831.

(3S)-3-Бензил-7-окса-1,4,13,14-тетраазабицикло[10.2.1]пентадека-12(15),13-диен-5,8-дион (4b). Выход 0.045 г (55%), желтоватое масло. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3263 уш.с (NH), 1728 (CO), 1656 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 1.57–2.24 м (4H), 2.31–2.45 м (2H), 2.84–3.15 м (3H), 4.32–4.55 м (4H), 5.63 д (1H, J 7.34 Гц), 7.17–7.36 м (6H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ , м.д.: 23.0, 25.7, 29.7, 33.1, 37.6, 48.9, 65.0, 124.7, 127.0, 128.8, 129.4,

136.8, 145.1, 174.1, 175.7. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 329.1612 $[M + H]^+$, $C_{17}H_{21}F_3N_4O_3^+$, вычислено 329.1608.

(3S)-3-Бензил-6-изопропил-7-окса-1,4,13,14-тетраазабицикло[10.2.1]пентадека-12(15),13-диен-5,8-дион (4с). Выход 0.048 г (52%), коричневое масло. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3330 уш.с (NH), 1761 (CO), 1639 (CO). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, 25°C), δ , м.д.: 0.35–0.96 м (4H), 1.09–1.33 м (2H), 1.60–2.96 м (7H), 3.04–3.40 м (1H), 4.11–4.98 м (5H), 5.01–5.96 м (1H), 6.96–7.37 м (5H), 7.44–7.88 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C), δ , м.д.: 15.6, 16.0, 17.6, 17.8, 18.0, 18.6, 23.6, 25.3, 25.7, 27.8, 29.6, 32.6 м, 33.3, 37.7, 48.5, 49.8, 51.2, 124.0, 124.1, 126.9, 127.0, 128.6, 128.7, 129.1, 129.4, 136.1, 136.6, 144.0, 145.1, 168.0, 168.3, 168.8, 168.9, 173.4, 173.6, 175.0, 175.1. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 371.2084 $[M + H]^+$, $C_{20}H_{27}N_4O_3^+$, вычислено 371.2078.

(8S,Z)-8-Бензил-11H-4-окса-7-аза-1(4,1)-триазола-2(1,2)-бензенацклононафан-3,6-дион и (14Z,104Z,8R,17R)-8,17-добензил-11H,101H-4,13-диокса-7,16-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,2)-добензенацклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (4g). Выход 0.060 г (66%), желтое твердое вещество, т.пл. 123°C (разл.) (смесь мономера и димера). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3300 уш.с (NH), 1736 (CO), 1655 (CO). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, 25°C), δ , м.д.: 2.83–3.49 м (4H), 4.04–4.42 м (2H), 4.56–5.05 м (1H), 5.23–5.29 м (1H), 6.64–6.66 м (1H), 7.08–8.31 м (10H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, 25°C), δ , м.д.: 37.8, 49.5, 52.8, 62.2, 122.2, 126.9, 128.2, 128.7, 128.8, 129.2, 129.3, 131.5, 131.9, 136.7, 146.2, 171.1, 171.8. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 363.1455 $[M + H]^+$, $C_{20}H_{19}N_4O_3^+$, вычислено 363.1452; найдено 725.2827 $[M + H]^+$, $C_{40}H_{37}N_8O_6^+$, вычислено 725.2831.

(14Z,104Z,8R,17R)-8,17-Добензил-11H,101H-4,13-диокса-7,16-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,3)-добензенацклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (4h). Выход 0.145 г (80%), белое твердое вещество, т.пл 239°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3305 уш.с (NH), 1734 (CO), 1668 (CO). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C), δ , м.д.: 2.84–3.02 м (3H), 3.24–3.52 м (2H), 4.37–4.41 м (1H), 4.75–4.83 м (1H), 6.82–7.40 м (8H), 7.55–7.62 м (1H), 7.96–8.05 м (1H). Спектр

ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, 25°C), δ , м.д.: 37.6 м, 45.2, 48.6, 49.4, 52.8 м, 60.5, 62.7 м, 126.9 м, 128.7 м, 128.9, 129.0, 129.1 м, 129.6, 129.7, 132.0, 132.3, 136.5 м, 160.8, 164.3, 164.4, 166.7. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 725.2829 $[M + H]^+$, $C_{40}H_{37}N_8O_6^+$, вычислено 725.2831.

(14Z,104Z,8R,17R)-8,17-Добензил-11H,101H-4,13-диокса-7,16-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,4)-добензенацклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (4i). Выход 0.181 г (45%), желтоватое твердое вещество, т.пл 248°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3269 уш.с (NH), 1755 (CO), 1689 (CO). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C), δ , м.д.: 2.66–3.01 м (3H), 3.50–3.75 м (1H), 4.41–4.68 м (4H), 7.21–7.35 м (6H), 7.76–8.07 м (3H), 8.30–8.69 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C), δ , м.д.: 37.2, 37.4, 49.6, 50.4, 50.9, 52.3, 52.6, 53.3, 124.9, 125.2, 126.4 м, 127.8, 128.4 м, 129.1 м, 130.3 м, 135.4, 135.6, 138.1 м, 144.9, 164.9, 165.0, 166.6 м. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 725.2825 $[M + H]^+$, $C_{40}H_{37}N_8O_6^+$, вычислено 725.2831.

(3S)-3-Бензил-6-(трифторметил)-7-окса-1,4,12,13-тетраазабицикло[9.2.1]тетрадека-11(14),12-диен-5,8-дион и (3S,16S)-3,16-добензил-6,19-бис(трифторметил)-7,20-диокса-1,4,12,13,14,17,25,26-октаазатрицикло[22.2.1.111,14]октакоза-11(28),12,24(27),25-тетраен-5,8,18,21-тетраон (4j). Выход 0.05 г (53%), белое твердое вещество, т.пл 221°C (разл.) (смесь мономера и димера, несколько ротамеров или диастереомеров). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3313 уш.с (NH), 1760 (CO), 1674 (CO). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C), δ , м.д.: 2.44–2.46 м (1H), 2.61–3.00 м (6H), 3.42–3.59 м (1H), 4.32–4.79 м (2H), 5.40–5.57 м (1H), 7.15–7.28 м (4H), 7.48–7.74 м (1H), 8.32–8.65 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C), δ , м.д.: 13.4, 13.5, 14.0, 20.0, 20.2, 22.1, 22.4, 22.8, 28.7, 29.0, 31.3, 32.2, 32.5, 36.9, 37.2 м, 37.8, 50.1, 50.2, 50.6, 51.5 м, 53.1, 53.2, 67.3, 67.7, 69.5 м, 70.2, 70.5, 71.3, 71.9, 122.8, 123.2, 125.4, 126.3 м, 126.9, 128.2 м, 129.1 м, 137.6 м, 142.4, 143.3, 144.6 м, 165.0, 165.3, 169.4, 169.5, 170.1, 170.2, 171.1. Спектр ЯМР ^{19}F (375 МГц, $CDCl_3$, 25°C), δ , м.д.: –77.1, –77.9, –78.3, –80.4, –83.6, –83.9. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 383.1329 $[M + H]^+$, $C_{17}H_{18}F_3N_4O_3^+$,

вычислено 383.1326; найдено 765.2578 $[M + H]^+$, $C_{34}H_{35}F_6N_8O_6^+$, вычислено 765.2578.

(3S)-3-Бензил-6-(трифторметил)-7-окса-1,4,13,14-тетраазабицикло[10.2.1]пентадека-12(15),13-диен-5,8-дион и (3S,17S)-3,17-дибензил-6,20-бис(трифторметил)-7,21-диокса-1,4,13,14,15,18,27,28-октаазатрицикло-[24.2.1.112,15]триаконта-12(30),13,26(29),27-тетраен-5,8,19,22-тетраон (4к). Выход 0.051 г (51%), белое твердое вещество, т.пл. 196°C (разл.) (смесь мономера, димера, диастереомеров и ротамеров). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3326 уш.с (NH), 1787 (CO), 1623 (CO). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, 25°C), δ , м.д.: 1.61–2.37 м (5H), 2.73–2.98 м (3H), 3.36–3.49 м (1H), 4.37–4.64 м (3H), 6.61–6.72 м (1H), 7.22–7.53 м (7H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C), δ , м.д.: 23.5, 25.0, 33.0, 36.7, 36.8, 50.7, 51.7, 52.0, 123.7, 126.4, 128.2, 128.3, 129.1, 129.3, 137.5, 144.3, 160.3, 171.1. Спектр ЯМР ^{19}F (375 МГц, $CDCl_3$, 25°C), δ , м.д.: –73.8, –73.9, –77.6, –79.3. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 397.1484 $[M + H]^+$, $C_{18}H_{20}F_3N_4O_3^+$, вычислено 397.1482; найдено 793.2884 $[M + H]^+$, $C_{36}H_{39}F_6N_8O_6^+$, вычислено 793.2891.

(8S,Z)-8-Бензил-5-(трифторметил)-11H-4-окса-7-аза-1(4,1)-триазола-2(1,2)-бензенацциклононафан-3,6-дион и (14Z,104Z,8R,17R)-8,17-дибензил-5,14-бис(трифторметил)-11H,101H-4,13-диокса-7,16-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,2)-дибензенацциклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (4l). Выход 0.104 г (97%), желтоватое масло (смесь мономера, димера, диастереомеров и ротамеров). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3352 уш.с (NH), 1749 (CO), 1683 (CO). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C), δ , м.д.: 1.23–1.78 м (1H), 2.73–3.08 м (2H), 3.41–3.82 м (1H), 4.15–4.95 м (2H), 6.84–7.87 м (9H), 7.97–8.89 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, 25°C), δ , м.д.: 37.0, 37.1, 50.1, 50.3, 51.6, 53.2, 69.3 к (J 28.9 Гц), 123.7 к (J 280.6 Гц), 124.1 к (J 281.6 Гц), 126.2, 126.5, 128.2, 128.3, 128.7, 129.0, 129.1, 132.2, 132.5, 137.3, 137.8, 137.9, 143.2, 158.8, 159.7, 165.2, 167.0. Спектр ЯМР ^{19}F (375 МГц, $CDCl_3$, 25°C), δ , м.д.: –79.3, –79.6, –79.8, –80.2. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 431.1330 $[M + H]^+$, $C_{21}H_{18}F_3N_4O_3^+$, вычислено 431.1326; найдено 861.2574 $[M + H]^+$, $C_{42}H_{35}F_6N_8O_6^+$, вычислено 861.2578.

(14Z,104Z,8R,17R)-8,17-Дибензил-5,14-бис(трифторметил)-11H,101H-4,13-диокса-7,16-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,3)-дибензенацциклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (4m). Выход 0.131 г (61%), белое твердое вещество, т.пл. 198°C (разл.) (димер, смесь диастереомеров и ротамеров). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3308 уш.с (NH), 1787 (CO), 1644 (CO). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C), δ , м.д.: 2.60–3.14 м (2H), 4.14–4.75 м (3H), 5.42–5.76 м (1H), 7.23–8.04 м (8H), 8.33–8.89 м (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C), δ , м.д.: 36.4, 37.0, 37.6, 51.0, 51.4, 53.7, 71.4 к (J 29.1 Гц), 121.9 к (J 281.2 Гц), 124.2, 126.8, 127.5, 128.2 м, 128.6 м, 129.2 м, 130.0 м, 131.8, 137.3, 137.5, 144.7 м, 161.1 м, 164.1, 164.3. Спектр ЯМР ^{19}F (375 МГц, $CDCl_3$, 25°C), δ , м.д.: –77.5, –79.2, –81.4, –82.4. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 861.2576 $[M + H]^+$, $C_{42}H_{35}F_6N_8O_6^+$, вычислено 861.2578.

(14Z,104Z,8R,17R)-8,17-Дибензил-5,14-бис(трифторметил)-11H,101H-4,13-диокса-7,16-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,4)-дибензенацциклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (4n). Выход 0.159 г (74%), белое твердое вещество, т.пл. 240°C (разл.) (димер, смесь диастереомеров и ротамеров). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3301 уш.с (NH), 1763 (CO), 1639 (CO). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C), δ , м.д.: 0.84–1.33 м (2H), 2.80–3.16 м (2H), 4.41–4.79 м (2H), 5.72–5.90 м (1H), 7.00–7.34 м (5H), 7.52–7.74 м (2H), 7.92–8.07 м (1H), 8.25–9.10 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C), δ , м.д.: 24.0, 36.7, 36.9, 37.2, 50.5, 51.3, 51.6, 51.9, 121.4 к (J 279.9 Гц), 124.7, 125.0, 126.3 м, 128.2, 128.3, 129.1, 129.3, 130.4 м, 136.9 м, 144.4 м, 161.1, 161.4, 163.1, 163.6. Спектр ЯМР ^{19}F (375 МГц, $CDCl_3$, 25°C), δ , м.д.: –76.0, –76.2, –77.3, –78.1. Масс-спектр (ESI-MS), m/z : найдено 861.2583 $[M + H]^+$, $C_{42}H_{35}F_6N_8O_6^+$, вычислено 861.2578.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

В.Г. Ненайденко выражает благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований (грант № 18-53-34002) за финансовую поддержку.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипин И.С., Казымова М.А., Кузнецов М.А., Васильев А.В., Ищенко М.А., Кирышкин А.А., Кузнецова Л.М., Макаренко С.В., Островский В.А., Петров М.Л., Солод О.В., Тришин Ю.Г., Яковлев И.П., Ненайденко В.Г., Белоглазкина Е.К., Белецкая И.П., Устынюк Ю.А., Соловьев П.А., Иванов И.В., Малина Е.В., Сивова Н.В., Негребетский В.В., Бауков Ю.И., Пожарская Н.А., Травень В.Ф., Щекотихин А.Е., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Лесина Ю.А., Краснокутская Е.А., Рогожников С.И., Шуруп С.Н., Кустова Т.П., Клюев М.В., Хелевина О.Г., Стужин П.А., Федоров А.Ю., Гущин А.В., Додонов В.А., Колобов А.В., Плахтинский В.В., Орлов В.Ю., Кривенько А.П., Федотова О.В., Пчелинцева Н.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климошкин Ю.Н., Климошкина А.Ю., Курятников В.Н., Малиновская Ю.А., Левина А.С., Журавлев О.Е., Ворончихина Л.И., Фисюк А.С., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1257–1408. [Antipin I.S., Kazymova M.A., Kuznetsov M.A., Vasilyev A.V., Ishchenko M.A., Kiryushkin A.A., Kuznetsova L.M., Makarenko S.V., Ostrovskii V.A., Petrov M.L., Solod O.V., Trishin Yu.G., Yakovlev I.P., Nenaidenko V.G., Beloglazkina E.K., Beletskaya I.P., Ustynyuk Yu.A., Solov'ev P.A., Ivanov I.V., Malina E.V., Sivova N.V., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Pozharskaya N.A., Traven' V.F., Shchekotikhin A.E., Varlamov A.V., Borisova T.N., Lesina Yu.A., Krasnokutskaya E.A., Rogozhnikov S.I., Shurov S.N., Kustova T.P., Klyuev M.V., Khelevina O.G., Stuzhin P.A., Fedorov A.Yu., Gushchin A.V., Dodonov V.A., Kolobov A.V., Plakhtinskii V.V., Orlov V.Yu., Kriven'ko A.P., Fedotova O.V., Pchelintseva N.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Klimochkina A.Yu., Kuryatnikov V.N., Malinovskaya Yu.A., Levina A.S., Zhuravlev O.E., Voronchikhina L.I., Fisyuk A.S., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Aksенова I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1275–1437.] doi 10.1134/S1070428017090019
2. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Синяшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребетский В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климошкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитуллина Г.П., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Грачев М.К., Масленникова В.И., Коротеев М.П., Брель А.К., Лисина С.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Субоч Г.А., Товбис М.С., Миронович Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 161–360. [Konovalov A.I., Antipin I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangaliev A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L.Ya., Gavrilo E.L., Sinyashin O.G., Balova I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Yu., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaidenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A.Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S., Sagitullina G.P., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Koroteev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N., *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 157–371.] doi 10.1134/S107042801802001X
3. Zhdanko A.G., Gulevich A.V., Nenajdenko V.G. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 4692–4702. doi 10.1016/j.tet.2009.04.030

4. Gulevich A. V., Zhdanko A.G., Orru R.V.A., Nenajdenko V.G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235–5331. doi 10.1021/cr900411f
5. Nenajdenko V.G., *Isocyanide Chemistry: Applications in Synthesis and Material Science*. Weinheim: Wiley-VCH, **2012**. doi 10.1002/9783527652532
6. Smolyar I.V., Yudin A.K., Nenajdenko V.G. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 10032–10240. doi 10.1021/acs.chemrev.8b00789
7. Kitagakia J., Shic G., Miyauchi S., Murakamia S., Yang Y. *Anti-Cancer Drug.* **2015**, *26*, 259–271. doi 10.1097/CAD.0000000000000183
8. Ballard C.E., Yu H., Wang B. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 471–498. doi 10.2174/0929867023371049
9. Lemmens-Gruber R., Kamyar M.R., Dornetshuber R. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1122–1137. doi 10.2174/092986709787581761
10. Seo C., Yim H.J., Lee H.K., Park S.M., Sohn J.-H., Oh H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 29–31. doi 10.1016/j.tetlet.2007.11.022
11. Wang D., Song S., Tian Y., Xu Y., Miao Z., Zhang A. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 974–978. doi 10.1021/np4001027
12. Kaneda M., Sueyoshi K., Teruya T. Ohno H., Fujii N., Oishi S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9093–9104. doi 10.1039/C6OB01583B
13. Takusagawa F. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1596–1604. doi 10.7164/antibiotics.38.1596
14. Cochrane J.R., Yoon D.H., McErlean C.S.P., Jolliffe K.A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1344–1351. doi 10.3762/bjoc.8.154
15. Zakharova E.A., Kutovaya I.V., Shmatova O.I., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3433–3445. doi 10.1039/C9OB00229D
16. Kutovaya I.V., Zakharova E.A., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4855–4862. doi 10.1002/ejoc.201900780
17. Zakharova E.A., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 619–635. doi 10.1070/RCR4788
18. Kazemizadeh A.R., Ramazani A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418–450. doi 10.2174/138527212799499868
19. Nenajdenko V.G., Gulevich A.V., Sokolova N.V., Mironov A.V., Balenkova E.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1445–1449. doi 10.1002/ejoc.200901326
20. Betageri R., Zhang Y., Zindell R.M., Kuzmich D., Kirrane T.M., Bentzien J., Cardozo M., Capolino A.J., Fadra T.N., Nelson R.M., Paw Z., Shih D.T., Shih C.K., Zuvella-Jelaska L., Nabozny G., Thomson D.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4761–4769. doi 10.1016/j.bmcl.2005.07.025
21. Политанская Л.В., Селиванова Г.А., Пантелеева Е.В., Третьяков Е.В., Платонов В.Е., Никульшин П.В., Виноградов А.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Васильев А.В., Колдобский А.Б., Шилова О.С., Морозова С.М., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Салютин В.И., Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Ненайденко В.Г., Москалик М.Ю., Астахова В.В., Шаинян Б.А., Таболин А.А., Иоффе С.Л., Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Тютюнов А.А., Бойко В.Э., Игумнов С.М., Дильман А.Д., Адонин Н.Ю., Бардин В.В., Масоуд С.М., Воробьева Д.В., Осипов С.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Прима Д.О., Макаров А.Г., Зибарев А.В., Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Беляева К.В., Сосновских В.Я., Обыденнов Д.Л., Усачев С.А. *Усп. хим.* **2019**, *88*, 425–569. [Politanskaya, L.V., Selivanova, G.A., Panteleeva, E.V., Tretyakov, E.V., Platonov, V.E., Nikul'shin, P.V., Vиноgradov, A.S., Zonov, Ya.V., Karpov, V.M., Mezhenkova, T.V., Vasilyev, A.V., Koldobskii, A.B., Shilova, O.S., Morozova, S.M., Burgart, Ya.V., Shchegolkov, E.V., Saloutin, V.I., Sokolov, V.B., Aksinenko, A.Yu., Nenajdenko, V.G., Moskalik, M.Yu., Astakhova, V.V., Shainyan, B.A., Tabolin, A.A., Ioffe, S.L., Muzalevskiy, V.M., Balenkova, E.S., Shastin, A.V., Tyutyunov, A.A., Boiko, V.E., Igumnov, S.M., Dilman, A.D., Adonin, N.Yu., Bardin, V.V., Masoud, S.M., Vorobyeva, D.V., Osipov, S.N., Nosova, E.V., Lipunova, G.N., Charushin, V.N., Prima, D.O., Makarov, A.G., Zibarev, A.V., Trofimov, B.A., Sobenina, L.N., Belyaeva, K.V., Sosnovskikh, V.Ya., Obydenov, D.L., Usachev, S.A., *Russ. Chem. Rev.*, **2019**, *88*, 425–569.] doi 10.1070/RCR4871
22. Gulevich A.V., Shpilevaya I.V., Nenajdenko V.G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3801–3808. doi 10.1002/ejoc.200900330

Synthesis of Macrocyclic Depsipeptides Based on Passerini – “Click” Strategy

I. V. Kutovaya and V. G. Nenajdenko*

*Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, 119991, Russia, Moscow, Leninskie gory 1, str. 3
e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received September 7, 2019; revised October 18, 2019; accepted December 2, 2019

The combination of Passerini – click reactions was investigated as a method for the synthesis of triazole-containing macrocyclic depsipeptides. It has been shown that the key factors determining the direction of macrocyclization are the length of the linear depsipeptide and the presence of hard fragments. It has been established that the proposed strategy allows the synthesis of monomeric (12–13 membered) and dimeric (24–28 membered) triazole-containing cyclic depsipeptides with yields of up to 97%.

Keywords: Passerini reaction, triazole, macrocycle, depsipeptide, selectivity