**Отчет**

по научно-исследовательскому проекту, реализуемому научно-педагогическими работниками Санкт-Петербургского государственного университета (СПбГУ) и Технологического университета имени Шарифа (ТУ Шарифа)

**Search for new click reactions between cycloalkynes/cycloallenes and thionucleophiles for bioconjugation applications**

Pure ID: 121826085

Руководитель проекта со стороны СПбГУ

Д.х.н., директор Института химии СПбГУ,

Профессор каф. органической химии СПбГУ

Балова И.А.

Санкт-Петербург

2024 год

**1. Отчет о фактически проделанной научной работе в СПбГУ**

В рамках проекта было необходимо наработать циклоалкиновые реагенты в количествах, необходимых для изучения их взаимодействия с тионуклеофилами.

В качестве циклоалкиновых структур нами были выбраны азациклоалкины: 9-членный циклы - **BT9NTs** и **С9N2Ts**, а также циклооктин **С8N2Ts** (Рис. 1). Реагент **BT9NTs** был разработан ранее в нашей группе [*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *14*3, 16519], тогда как диазациклононин был получен в группе Томуки в 2015 году [*Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1190]. Его гомолог – 8-членный цикл **С8N2Ts** не описан.



**Рис. 1.** Целевые циклоалкиновые структуры.

Для ранее описанных структур **BT9NTs** и **С9N2Ts** в этом проекте мы оптимизировали многостадийные синтетические цепочки с целью масштабирования синтеза для получения конечных циклоалкинов в количествах до нескольких грамм. Для циклооктина **С8N2Ts** была проверена возможность его получения методом, аналогичным для синтеза **С9N2Ts.**

На Схеме 1 приведена последовательность стадий синтеза циклоалкина **BT9NTs** и выделеныотработанныеулучшения и упрощения отдельных стадий. Так, многие промежуточные соединения были получены надлежащего качества (ЯМР 1Н, чистота 95%+) без очистки при помощи колоночной хроматографии в граммовых количествах. Образование Co-комплекса и циклизация по Николасу были осуществлены в условиях one-pot. В результате целевой циклоалкин был синтезирован в количестве 980 мг и при необходимости может быть получен дополнительно в граммовых количествах из наработанного предшественника **6**.



**Схема 1.** Синтез циклононина **BT9NTs**.

На Схеме 2 приведена последовательность стадий получения **C9N2Ts.** Главным отличием от описанных условий являются условия декомплексации. Мы использовали разработанный нами метод декомплексации при помощи TBAF тригидрата в водном ацетоне, что значительно проще и дешевле оригинальной методики с использованием аммоний-церий нитрата в присутствии силикагеля, модифицированного амино группами [*Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1190].



**Схема 2.** Синтез диазациклононина **С9N2Ts** и попытка получения циклооктина **С8N2Ts**.

При попытке использовать этот же синтетический подход для получения нового неописанного ранее диазациклооктина было выяснено, что соединение **С8N2Ts** кинетически нестабильно и в момент декомплексации и последующего выделения превращается в смесь олигомерных/полимерных продуктов (Схема2).

Таким образом нами было синтезировано два целевых циклононина в количествах сотен миллиграмм (Рис. 2) и один циклооктин в виде Co-комплекса. При необходимости циклоалкины **BT9NTs** и **С9N2Ts** могут быть наработаны в граммовых количествах.



**Рис. 2.** Внешний вид полученных циклононинов **BT9NTs** и **С9N2Ts.**

На следующем этапе нами были проведены тестовые реакции по изучению взаимодействия циклоалкинов с CS2 в присутствии вторичных аминов. Изначально использовались условия из публикации иранских коллег [*Chem. Comm*. **2019**, *55*, 1253] (Схема 3).

Нами были найдены условия (опыт №3), в которых удалось выделить продукт присоединения дитиокарбаминовой кислоты, образующейся из CS2 и пиперидина, к циклоалкину. Был выделен единственный региоизомер, образование которого согласуется с поляризацией тройной связи, вызванной донорным атомом бензотиофенового цикла (синие стрелки, Схема 3) и сигма-акцепторным атомом азота (красные стрелки, Схема 3). Строение полученного продукта подтверждено методами спектроскопии ЯМР (1D, 2D) и масс-спектрометрии.



|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | **BT9NTs** (экв) | **CS2** (экв) | **Пиперидин** (экв) | Растворитель | Температура, время | Выход **15**, % |
| 1 | 2.0 | 2.0 | 1.0 | THF абс. | 50 ˚C, 48 ч | 0, complex polymeric mixtures |
| 2 | 2.0 | 2.0 | 1.0 | MeCN абс. | 40 ˚C, 48 ч | <2%, traces |
| **3** | **1.0** | **2.0** | **2.0** | MeCN абс. | **40 ˚C, 72 ч** | **12%** |

**Схема 3.** Оптимизация условий реакции циклоалкина **BT9NTs** с сероуглеродом в присутствии пиридина.

При попытке провести аналогичную реакцию для нестабильного циклооктина **C8N2Ts** при его генерировании in situ из соответствующего Со-комплекса **14**, нами была получена неразделяемая смесь продуктов. Однако, аналогичное улавливание **C8N2Ts** при помощи бензилазида позволило выделить триазол **18**, что свидетельствует в пользу большей реакционной способности циклоалкинов к азидам, по сравнению со способностью реагировать с дитиокарбаминовыми кислотами (Схема 4).



**Схема 4.** Улавливание циклооктина **C8N2Ts** in situ в момент его декомплексации при использовании системы CS2/пиперидин и с помощью бензилазида.

Таким образом в результате практической работы по проекту нами были получены стабильные циклооктины **BT9NTs** и **С9N2Ts,** а также показана принципиальная возможность реакции циклононина **BT9NTs** с дитиокарбаминовой кислотой. Образцы циклононинов **BT9NTs** и **С9N2Ts**, а также информация по найденным условиям и строению продукта реакции **15** были переданы коллегам в университет Шарифа.

В 2025 году планируется продолжать сотрудничество и опубликовать совместную публикацию по реакциям дитиокарбаматов с циклоалкинами.

**2. Отчет о расходовании денежных средств**

Закупки

1) Аргон 5.5 40 литров, 7 шт. - **87 500,00 руб.**

2) Силикагель 60 0,04-0,063 мм, 25 кг – **204 000,00 руб.**

3) Расходные материалы - **124500,00 руб.**

а) Ампулы для ЯМР-спектроскопии, длина 178 мм, до 600МГц, упак 2x50 шт., Hilgenberg – 1 уп

б) T987.1 Одноразовый шприц Injekt ® F, 1 мл, CarlRoth (100 шт/упак) – 10 уп

в) C630.1 Одноразовые иглы Sterican, длина 120 мм, стерильные, 100 шт/упак B Braun – 5 уп

4) Химические реактивы - **32** **800,00**

а) Оксалилхлорид

б) п-Толуолсульфокислота моногидрат (95% мин)

5) Ацетон-d6, 99.8% D, 25 мл – **21 000,00 руб**

Командировки

Командировка Данилкиной Н.А. - участи во Всероссийской конференции с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров – 2024» с устным докладом на тему «THE NICHOLAS REACTION: EXPECTED AND UNEXPECTED WAYS»

Место проведения: Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН, Москва)

Даты проведения: 18-22 ноября 2024

Сумма - - **13235,30 руб**

**Итого - 483 035,30 руб**

**Неизрасходованный остаток - 16964,70 руб.**

**3. Отчет о представлении результатов работы на конференциях**

Danilkina N., Vidyakina A., Khmelevskaya E., Balova I. The Nicholas Reaction: Expected and Unexpected Ways. The international conference «Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers – 2024», Book of Abstracts, 18-22 November 2024, Moscow. ISBN 978-5-6052004-6-8. P. 50 (см. стр. 6 отчета).

**4. Состав участников проекта**

**СПбГУ**

1. Балова Ирина Александровна (Руководитель проекта)

2. Данилкина Наталья Александровна (доцент)

3. Видякина Александра Александровна (аспирант)

4. Галкин Егор Сергеевич (бакалавр)

**Университет Шарифа**

1. Azim Ziyaei Halimehjani (Team leader)

2. Parisa Yaghoub Nezhad Pazoki, PhD student

3. Arman Nazari, MSc student

4. Soroush Moghaddam, BSc student

