**Синтез производных талидомида**

***Ильин А.В., Захарова М.А.,Чудинов М.В.***

*Студент, 4 курс бакалавриата*

*МИРЭА - Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова,   
кафедра биотехнологии и промышленной фармации, Москва, Россия*

*E-mail: allkyp@ya.ru*

Производные талидомида **1**, включающие легко модифицируемые стандартными методами пептидного синтеза заместители в ароматическом кольце, представляют значительный интерес как компоненты молекулярных систем направленной деградации белков (PROTAC) [1]. Введение в структуру таких заместителей не влияет на способность молекулы быть лигандом лигазы Е3 CRBN, при этом открывает возможность связать её линкером со вторым компонентом PROTAC’а – лигандом к целевому белку. На основе описанной ранее методологии построения лигандов [2] мы синтезировали и охарактеризовали соединения **4a**,**b** (Схема 1).

lom1.tif

Схема 1. Синтез производных талидомида. Реагенты и условия: а – СH3COOH, 1,5 экв. ацетата натрия, кипячение, 8ч; b – 1,1 экв. амина, ДМСО, 3 экв. диизопропилэтиламина, 90◦С, 12 ч.

4-фторфталевый ангидрид **2** конденсировали с 3-аминопиперидин-2,6-дионом в кипящей ледяной уксусной кислоте, получив 4-фторталидомид **3** с выходом 86%. Соединение **3** вводили в реакцию с аминами в диметилсульфоксиде при температуре 90◦С в присутствии основания (диизопропилэтиламина). Выходы целевых продуктов составили 64 % для **4а** и 59% для **4b**.

Соединения **4а**,**b** (после удаления защитной группы) могут быть связаны с соответствующими линкерами, например, линейными ω-аминокислотами с использованием стандартных методов активации (карбонилдиимидазольным, карбодиимидным или азидным методом).

**Литература**

1. Bricelj, A.; Steinebach, C.; Kuchta, R.; Gutschow, M.; Sosic, I. E3 Ligase Ligands in Successful PROTACs: An Overview of Syntheses and Linker Attachment Points. // Front Chem*.* 2021. Vol. 9. P. 707317.

2. Brownsey, D.K.; Rowley, B.C.; Gorobets, E.; Gelfand, B.S.; Derksen, D.J. Rapid synthesis of pomalidomide-conjugates for the development of protein degrader libraries. // Chem Sci.2021. Vol 12. P. 4519-4525.