**Синтез 2-арилзамещённых тиоморфолин-3,5-дионов – лигандов CRBN**

***Вебер Д.И.***

*Студент, 4 курс бакалавриата*

*Санкт-Петербургский государственный университет, институт химии,*

*Санкт-Петербург, Россия*

*E-mail*: *danilveb@mail.ru*

PROTAC – инновационная техника деградации целевых белков в клетке при помощи бифункциональных молекул [1]. Одна часть такой молекулы представляет из себя лиганд непосредственно к целевому белку, связанный при помощи линкера с другой частью – лигандом к убиквитинлигазе. Таким образом обеспечивается близость лигазы к белку, что значительно повышает эффективность его уничтожения протеасомами. Такой способ позволяет эффективно избавляться от белков патогенов различных заболеваний, что обуславливает интерес химиков-фармацевтов к технологии PROTAC.

Сейчас активно ведётся поиск лигандов как к белкам патогенов, так и к различным убиквитинлигазам. Одной из таких лигаз является CEREBLON (CRBN), и 2-арилзамещённые тиоморфолин-3,5-дионы – перспективные претенденты на роль лигандов к ней. Нами предложен простой и эффективный метод получение тиоморфолин-3,5-дионов с ароматическими и гетероароматическими заместителями в положении 2.

В качестве исходных субстратов нами был выбран ряд ароматических альдегидов **1**. Они вводились в реакцию Штреккера с получением циангидринов **2**. Далее активация гидроксигруппы в соединениях **2** действием мезилхлорида и последующее алкилирование метилтиогликолята **3** приводило к получению цианоэфиров **4**. Последние, без выделения, вводились в реакцию циклизации, протекающую в растворе уксусной кислоты в присутствии H2SO4, давая, тем самым, целевые 2-арилзамещённые тиоморфолин-3,5-дионы **5**.



Схема 1. Синтез 2-арилтиоморфолин-3,5-дионов

Структуры всех полученных соединений были охарактеризованы методами ЯМР 1H и 13C спектроскопии, а также данными HRMS.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 22-13-00005.*

**Литература**

1. Xinyi Li et al. Proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) in cancer therapy // Molecular Cancer. 2022. Vol. 21, № 99, P. 1-30.