

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. Каразіна

Кафедра органічної хімії

УДК 541.35

До захисту допускаю

_____ Завідувач кафедри

«__» _____ 2024 р. д. х. н., проф. А.О.Дорошенко

**СИНТЕЗ 3,3-ДИФТОРАЗЕТИДИНІВ З УЧАСТЮ СУЛЬФІНІЛІМІНІВ
КЕТОНІВ**

Кваліфікаційна робота магістра
II курсу хімічного факультету

**ЗАМІЛЛОГО ВІТАЛІЯ
ОЛЕКСІЙОВИЧА**



Науковий керівник
д.х.н., професор

Н. М. Колос



ХАРКІВ 2024

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота викладена на 36 сторінках, складається із вступу, двох розділів (літературний огляд та експериментальна частина), висновків, списку літератури із 58 найменування, містить 28 рисунків, 1 додаток. Літературний огляд складається із двох підрозділів, перший із яких присвячено огляду загальних методів синтезу азетидинів, а в другому розглянуто описані в літературі шляхи синтезу 3,3-дифторазетидинів. У експериментальній частині обрано цільові сполуки для синтезу, побудовано схему реакцій, наведено методики та їхні варіації для обраних нами субстратів, отримано чисті цільові сполуки.

Об'єкт дослідження: функціоналізовані 3,3-дифторазетидини.

Предмет дослідження: розробка стратегії синтезу похідних 3,3-дифторазетидину.

Мета роботи:

- здійснити огляд можливих стратегій синтезу азетидинів з намірами пошуку перспектив синтезу 3,3-дифторазетидинів,
- провести пошук літературно описаних шляхів синтезу вказаних сполук.
- запропонувати новий загальний шлях синтезу, обрати ряд цільових сполук та провести їх синтез.

Результати і їхня новизна:

- проаналізовано ряд літературних джерел, за якими з'ясовано сучасні тенденції щодо синтезу азетидинів,
- розроблено нову загальну стратегію та схему синтезу 3,3-дифторазетидинів, проведено синтез ряду таких сполук з сульфінілімінів кетонів,
- оцінено ефективність цього шляху та перспективи для розвитку подальших досліджень.

Ключові слова: 3,3-ДИФТОРАЗЕТИДИН, СТРАТЕГІЯ СИНТЕЗУ, СУЛЬФІНІЛІМІН ЕЛЬМАНА, РЕАКЦІЯ РЕФОРМАТСЬКОГО, РЕАКЦІЯ МІЦУНОБУ

ABSTRACT

The qualifying work is written on 36 pages and consists of literature review and experimental part, conclusions, literature list with 58 mentioned sources and contains 28 figures and 1 application. The literature review consists of 2 chapters, in the first one we have reviewed the possible paths of azetidine cycle synthesis, and the second chapter is depicting the 3,3-difluoroazetidines synthesis routes described in literature. In the experimental part we have chosen target compounds, made the synthesis scheme, transformation procedures and their variations for our different substrates and we have obtained pure target compounds.

The object of investigation: functionalized 3,3-difluoroazetidines.

The subject of investigation: developing a 3,3-difluoroazetidine derivatives synthesis strategy.

The aim of the work:

- to make a review of all possible azetidines strategies with endeavour to find 3,3-difluoroazetidines synthesis perspectives
- to search for these substances synthesis pathways described in literature.
- to propose a novel general synthesis route, chose a number of target compounds and to carry out their synthesis.

Results and novelty:

- we have analysed a decent amount of literature sources that helped us to find out modern tendencies of azetidines synthesis
- we have made a novel general synthesis strategy and synthesis scheme for 3,3-difluoroazetidines, carried out the synthesis of a row of such substances from ketones sulfinilimines.
- we have assessed the efficiency of this pathway and further development perspectives.

Keywords: 3,3-DIFLUOROAZETIDINE, SYNTHESIS STRATEGY, ELLMAN SULFINILIMINE, REFORMATSKY REACTION. MITSUNOBU REACTION

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	7
1.1 Можливі шляхи синтезу азетидинового фрагменту.....	7
1.1.1 Нуклеофільне заміщення γ -електрофільних амінів.....	7
1.1.2 Реакції циклоприєднання.....	8
1.1.3 Відновлення β -лактамів.....	10
1.1.4 Трансформація інших циклів в азетидини.....	11
1.1.5 Інші методи.....	12
1.2 Синтез 3,3-дифторазетидинів.....	13
2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	17
2.1. Цільові сполуки.....	17
2.2 Обрана стратегія синтезу.....	17
2.3 Методики проведення хімічних перетворень.....	19
2.3.1 Отримання сульфінілімінів.....	19
2.3.2 Реакція Реформатського.....	20
2.3.3 Відновлення естеру.....	22
2.3.4 Реакція Міцунобу.....	23
2.3.5 Зняття сульфінільної групи.....	25
2.3.6 Додаткові стадії.....	26
2.4 Результати і обговорення.....	27
ВИСНОВКИ.....	28
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	29
ДОДАТКИ.....	34

ВСТУП

Не зважаючи на доволі напружений чотиричленний цикл, азетидинові фрагменти можна зустріти у багатьох природних речовинах та фармацевтичних препаратах. Зокрема, найбільш відомими сполуками з азетидинового ряду є β -лактамні антибіотики, такі як пеніциліни, цефалоспорини, тієнаміцини тощо [1] (Рис. 1.1 а). Окрім цього, азетидиновий цикл зустрічається у багатьох природних сполуках [2-4] (наприклад, рис. 1.1 б). Також дослідженнями показано, що введення до фармацевтичних препаратів азетидинового фрагменту може покращувати фармакокінетичні показники та метаболітичну стабільність [5-6]. Встановлено, що азетидиновмісні сполуки мають доволі широкий спектр біологічних властивостей, проявляють антибактеріальні, противірусні, протипухлинні, антишизофренічні, антималярійні, протизапальні, антидіабетичні та інші властивості [7, 8] (наприклад, інгібітор мітоген-активуючої кінази – кобіметиніб, рис. 1.1 в).

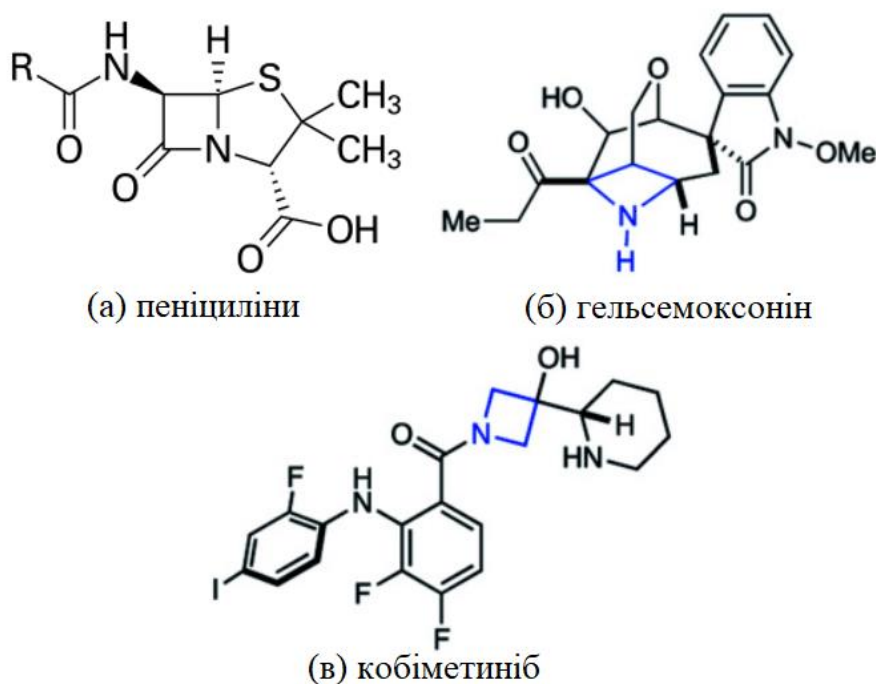


Рисунок 1.1 Деякі приклади природних та фармацевтичних сполук, що містять азетидинові фрагменти

Це все й зумовлює актуальність цієї роботи, стимулює розвиток дослідження можливих шляхів отримання азетидинів та мотивує синтез азетидинових білдинг-блоків, які, наприклад, у розробці фармацевтичних препаратів можуть відігравати роль ізостеричних аналогів таких шестичленних насичених гетероциклів, як піперидин, піперазин і морфолін [9]. А враховуючи той факт, що введення фтору до фармацевтичних препаратів може також позитивно впливати на їхні властивості [10], синтез 3,3-дифторазетидинів і став обраною нами темою дослідження. Власне 3,3-дифторазетидини

мають властивості інгібіторів дипептидилпептидази-IV, що є важливим фактором при лікуванні цукрового діабету 2-го типу [11].

На сьогодні не існує жодного описаного в літературі системного підходу до синтезу заміщених 3,3-дифторазетидинів, тому наша робота має значну наукову новизну. Адже в ній запропоновано загальну схему синтезу вказаних похідних та експериментально її перевірено для ряду субстратів.

Проведення експериментальної роботи буде доречним для оцінки можливості запропонованої схеми синтезу 3,3-дифторазетидинів на практиці, можливих проблем, які можуть виникнути в процесі синтезу для різних субстратів. Успішне виконання цієї схеми дасть змогу розширити подібні дослідження для синтезу не тільки 3,3-дифторованих, але й монофторованих азетидинів, а також похідних з алкільними та арильними замісниками в положенні 3 циклу. Можна очікувати, що це відкриє нові перспективи в стереоселективному синтезі фторованих похідних азетидину.

1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Можливі шляхи синтезу азетидинового фрагменту

Через велику напруженість азетидинового циклу ускладнюється синтез таких молекул. Однак, наразі відомо багато методів формування цього азотовмісного чотиричленного кільця. Серед існуючих методів синтезу азетидинів найбільш відомими є: внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення γ -електрофільних амінів, циклізація β -аміноаленів, реакції [2+2]-циклоприсєднання, фото- та електрохімічні реакції, внутрішньомолекулярні реакції інсерції α -діазокарбонільних сполук, відновлення β -лактамів тощо [12]. Звісно ж, не кожний із наведених шляхів можна застосувати для отримання саме 3,3-дифторазетидинів, тому варто зробити їхній більш детальний огляд.

1.1.1 Нуклеофільне заміщення γ -електрофільних амінів

Найбільш розповсюдженим методом синтезу азетидинів є внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення. Воно може бути проведене багатьма різними способами. Наприклад, циклізацією γ -галогенамінів. Так, N-алкіліден- γ -бромоаміни є хорошими вихідними сполуками для синтезу азетидинового циклу – показано, що при відновленні цих основ Шиффа натрій борогідридом в метанолі, утворені γ -бромоаміни одразу ж циклізуються, утворюючи відповідні азетидини [13, 14] (рис. 1.1.1).

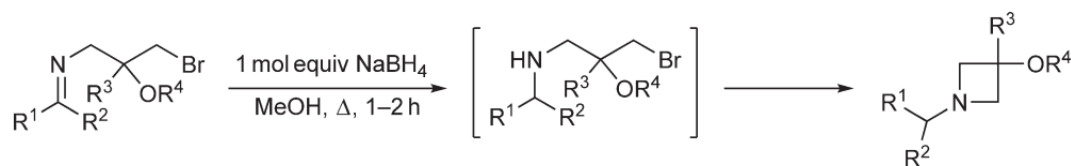


Рисунок 1.1.1 Циклізація утвореного відновленням основи Шиффа γ -бромоаміну в азетидин [13]

Галогеновані аміни при цьому можуть бути згенеровані різноманітними способами: заміна спиртової групи на галоген/псевдогалоген [14-16].

Також циклізацію в азетидини, як варіант внутрішньомолекулярного нуклеофільного спиртів, можна здійснити через реакцію Міцунобу, при цьому атоми гідрогену при нітрогені повинні мати підвищену рухливість – наприклад, як у сульфамідах, сульфінамідах, деяких амідах тощо. Наприклад, таким чином можна провести циклізацію N-тозил- β -аміноспиртів [17] (Рис. 1.1.2).

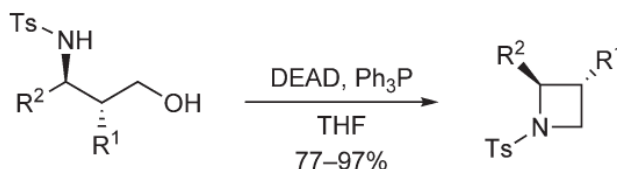


Рисунок 1.1.3 Циклізація N-тозил-β-аміноспиртів за допомогою реакції Міцунобу [17]

Нуклеофільним заміщенням азетидини також отримуються взаємодією 1,3-діелектрофілів із первинними амінами. Роль 1,3-діелектрофілів виконують 1,3-дибромпохідні, 1,3-діоли або їх тозилати чи мезилати [18-20] (рис. 1.1.3).

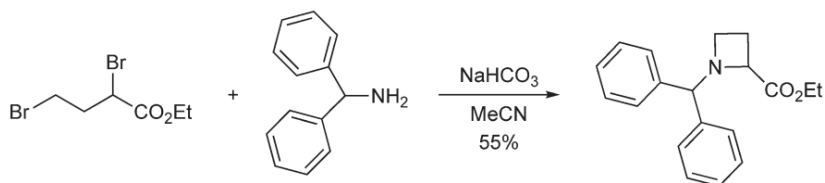


Рисунок 1.1.2 Отримання азетидинів циклізацією етил 2,4-дибромбутаноату із первинним аміном [20]

Хоча 1,3-діелектрофільні сполуки не є γ-електрофільними амінами, ці методи також варто включити в вище названу категорію, адже в процесі реакції аміни алкілюються поступово, і проміжним продуктом є як раз γ-електрофільний амін, який далі циклізується в азетидин.

1.1.2 Реакції циклоприседнання

Для утворення азетидинового фрагменту такий тип реакцій, як [2+2]-циклоприседнання, є також доволі перспективним шляхом. Наприклад, каталізоване кислотами Льюїса циклоприседнання алкенів до N-півалоїлальдімінів [21]. Реакція має неперіциклічний механізм та пояснюється утворенням β-сілільного катіону (рис. 1.1.4).

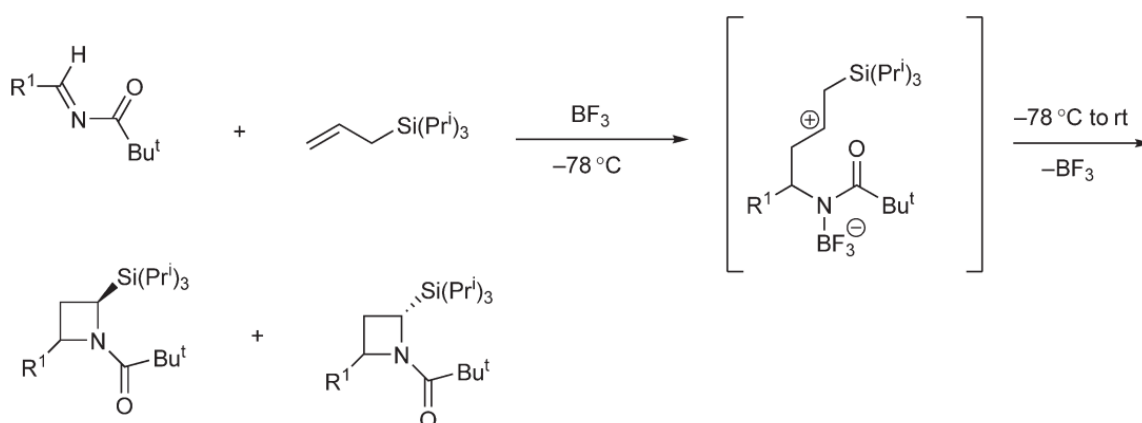


Рисунок 1.1.4 Каталізована кислотами Льюїса реакція [2+2]-циклоприседнання алкенів до N-півалоїлальдімінів з утворенням N-півалоїлазетидинів [21]

Також для циклоприєднання з імідами використовуються й алени: у присутності металокомплексних каталізаторів [22] чи в присутності органічної основи [23] в таких реакціях вони дають 2-алкіліденазетидини. Наприклад, на рис. 1.1.5 зображений такий приклад циклоприєднання N-тозилальдімінів із етил бута-2,3-дієноатом в присутності органічної основи DABCO (1,4-діазабіцикло[2,2,2]октану). Механізм реакції також неперіциклічний та пояснюється приєднанням по Міхаелю основи до алєну із подальшою взаємодією карбаніона із альдіміном.

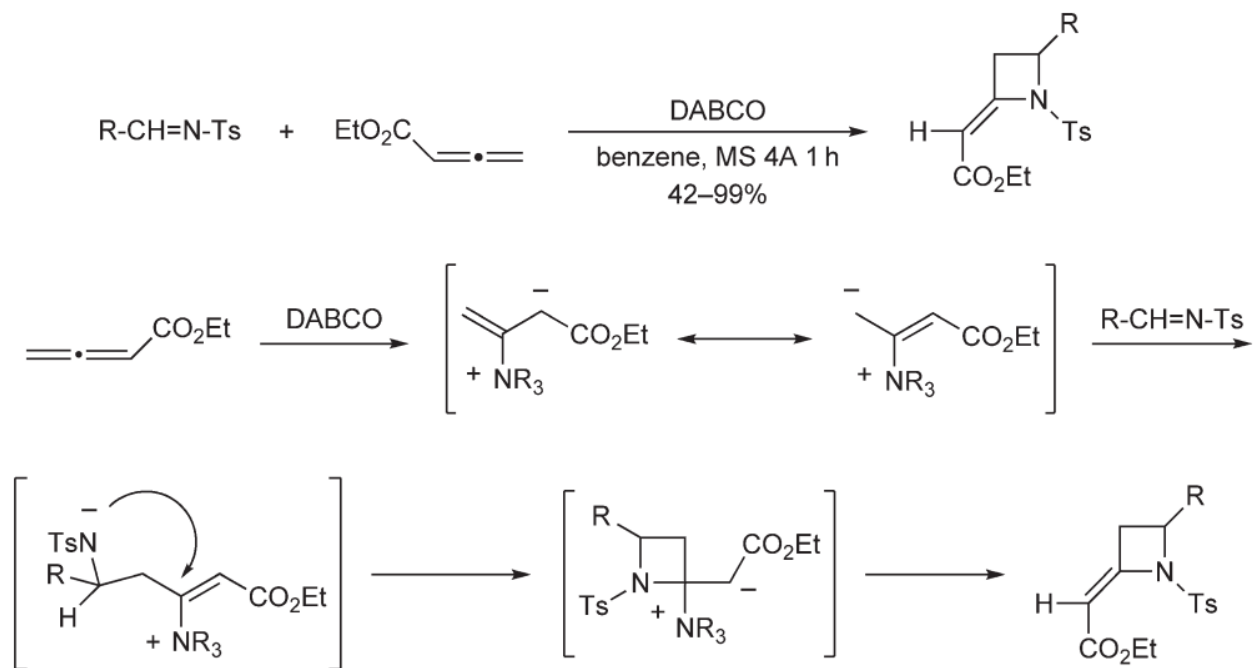


Рисунок 1.1.5 [2+2]-циклоприєднання N-тозилальдімінів із бута-2,3-дієноатами [23]

Також відомі приклади фотоактивації реакції циклоприєднання. Так, для отримання азетидинів використовується реакція аза-Патерно-Бюхі між імінами та алкенами [24, 25].

Наприклад, завдяки такому підходу синтезовано N-аміноазетидин-2-карбонову кислоту [26] (рис. 1.1.6).

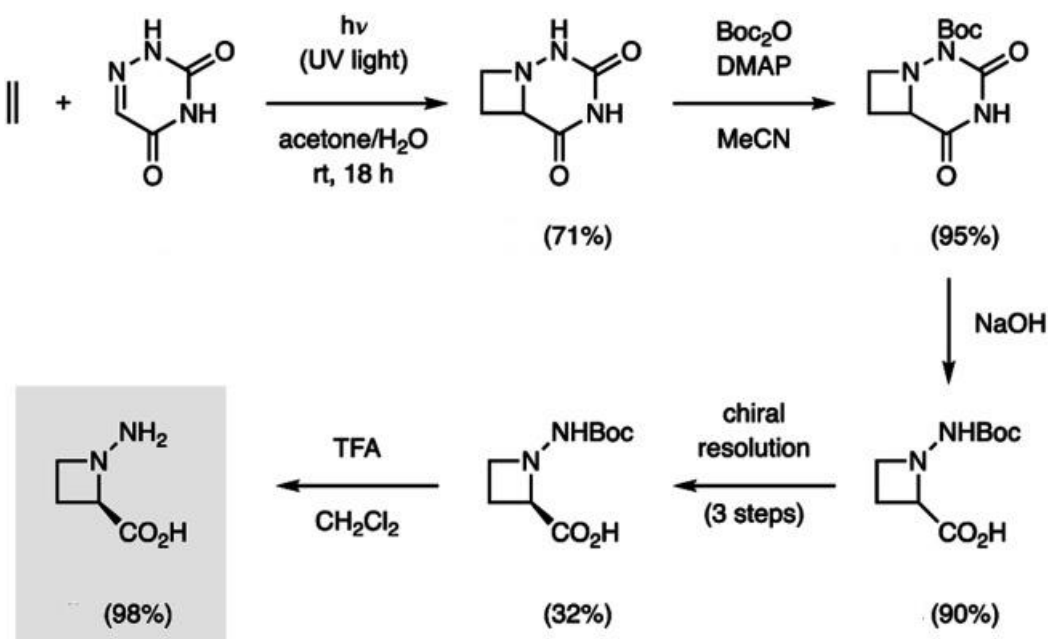


Рисунок 1.1.6 [2+2]-циклоприєднання аза-Патерно-Бюхі в енантіоселективному синтезі N-аміноазетидин-2-карбонової кислоти [26]

1.1.3 Відновлення β-лактамів

Відновлення азетидин-2-онів (β-лактамів) є доволі потужним методом отримання азетидинів. Відновлення амідних угруповань проводять із застосуванням таких сильних відновників, як літій алюмогідрид, диізобутилалюміній гідрид, моно- і дихлоралюмогідрид та дифенілсилан. Найбільш ефективними відновниками в цьому випадку є хлоралюмогідриди. Вони не зачіпають атомів галогену при відновленні, що є поза сумнівом, додатковою перевагою при синтезі функціоналізованих азетидинів. Так, наприклад, за допомогою хлоралану таким чином можна отримувати 3,3-дихлоразетидини [27] (рис. 1.1.7). Та багато інших 1,2,3-тризаміщених азетидинів синтезовано за цим принципом [28, 29].

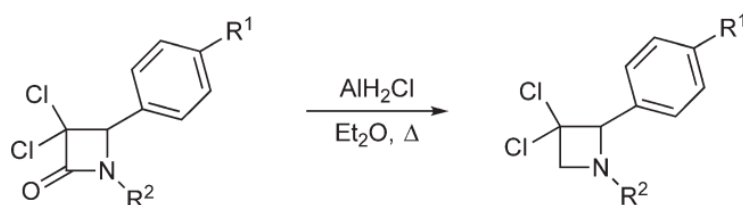


Рисунок 1.1.7 Отримання 3,3-дихлоразетидинів відновленням хлораланом β-лактамів [27]

Для селективного відновлення амідної карбонільної групи в присутності, наприклад, естерної, використовують дифенілсилан [30] (рис. 1.1.8).

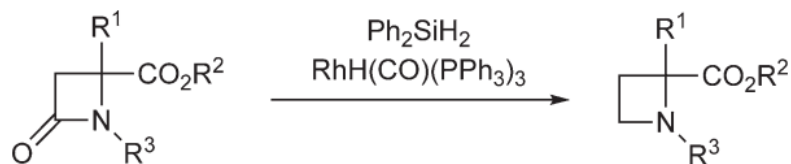


Рисунок 1.1.8 Використання дифенілсілану для селективного відновлення амідної групи β-лактамів [30]

Натомість використання більш розповсюдженого відновника – літій алюмогідриду також можливе для отримання полізаміщених азетидинів [31, 32] (рис. 1.1.9).

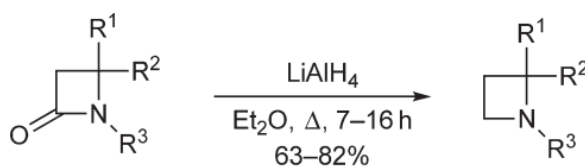


Рисунок 1.1.9 Відновлення 1,4,4-заміщених азетидин-2-онів літій алюмогідридом [32]

1.1.4 Трансформація інших циклів на азетидини

Азетидиновий цикл може бути утворений шляхом перетворення інших циклів на нього, зокрема таке трапляється із напруженими циклами, і в результаті перетворення утворений азетидин має меншу напругу в циклі, в порівнянні з вихідною сполукою. Так, наприклад, азиридины – тричленні нітрогеновмісні цикли – мають більшу напругу за чотиричленні, тому можуть бути розширені. Прикладом є регіоселективне розширення N-тозилазиридинов у реакції з ілідами сульфуру [33] (рис. 1.1.10). Або також можливе розширення азиридинового циклу до азетидину під дією карбенів [34].

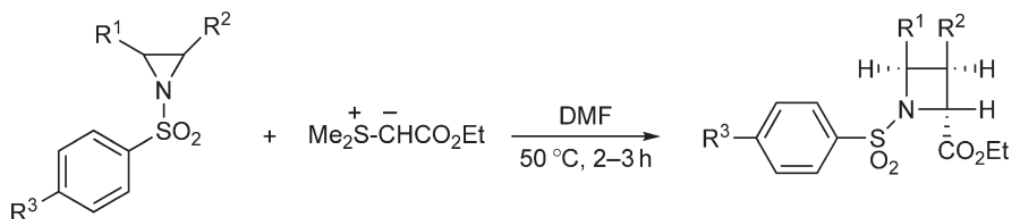


Рисунок 1.1.10 Розширення азиридинового циклу ілідом сульфуру [33]

Не менш хорошим прикладом також буде перетворення 1-азабіцикло[1,1,0]бутанів на N-заміщені азетидини. 1-Азабіцикло[1,1,0]бутан можна синтезувати дією н-бутиллітію на гідробромід 2,3-дибромпропанаміну в ТГФ з подальшою перегонкою. Утворений азабіцикл дуже чутливий до дії нуклеofilів, тому одразу розкривається з утворенням азетидинів [35, 36] (рис. 1.1.11).

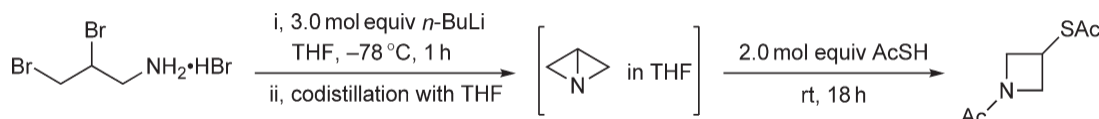


Рисунок 1.1.11 Утворення 1-азабіцикло[1,1,0]бутану та його розкриття під дією тіоацетатної кислоти [35]

Також цей напружений азабіцикл можна літійувати під дією таких сильних основ, як *втор*-бутиллітій. Утворена літійорганічна сполука може далі приєднуватися до естерів боронових кислот з подальшим перегрупуванням. На основі цієї властивості й було запропоновано синтез інгібітору мітоген-активуючої кінрази – кобіметинібу (рис. 1.1.12) [37].

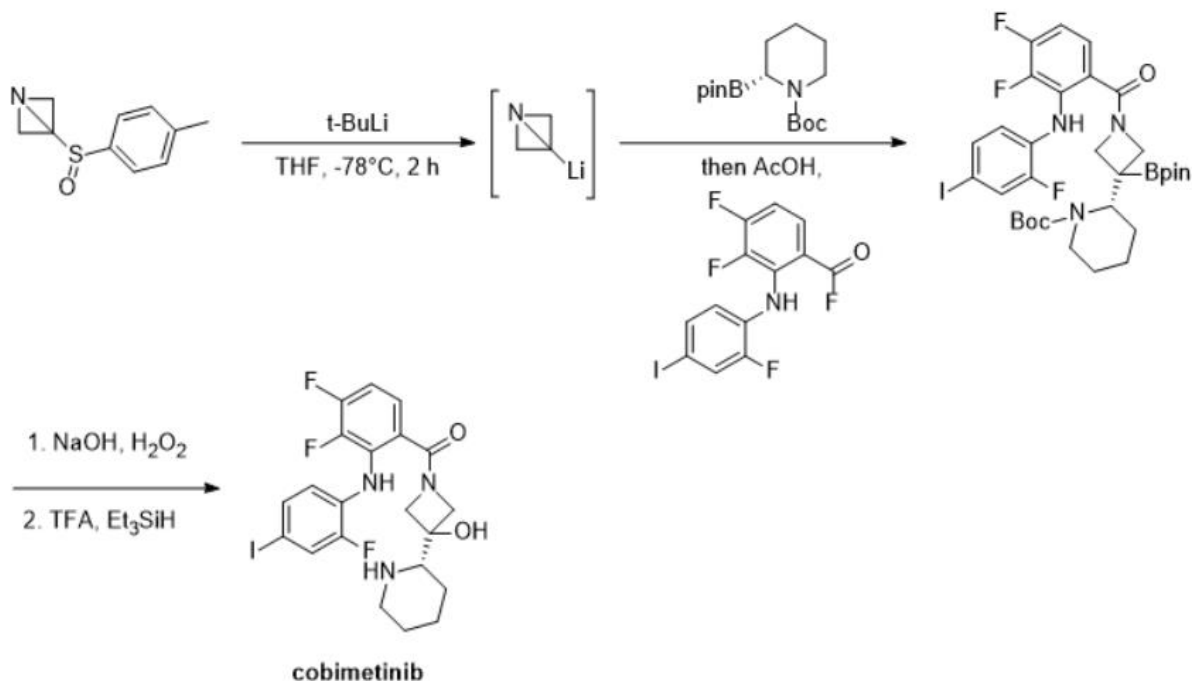


Рисунок 1.1.12 Синтез фармацевтичного препарату кобіметинібу шляхом трансформації 1-азабіцикло[1,1,0]бутанового фрагменту [37]

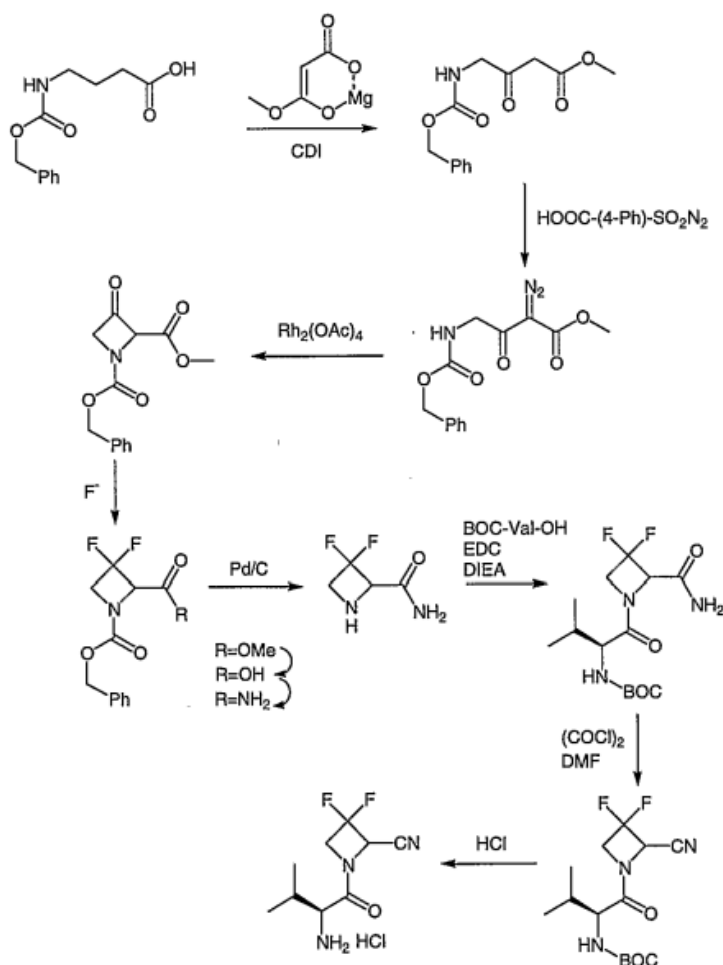
1.1.5 Інші методи

Але існує ще безліч інших методів, які також дозволяють отримати азетидиновий цикл у молекулі. Наприклад, подвійна ізомеризація оксетанамідів [38], циклізація β -аміноаленів [39], взаємодія майгнійорганічних сполук з О-алкілоксидами в присутності

сполук Ti (IV) (подібно до реакції Кулінковича) [40], та багато інших [12, 41] не менш цікавих методів.

1.2 Синтез 3,3-дифторазетидинів

Якщо зосереджуватися на синтезі саме конкретно 3,3-дифторазетидинів, то тут варіація розроблених підходів до синтезу таких сполук доволі незначна. Власне, одним із підходів є деоксофлуорування азетидин-3-онів. Такий підхід і було використано в синтезі деяких представників потенційних фармацевтичних препаратів-інгібіторів дипептидилпептидази IV [42, с. 24] (рис. 1.2.1). Азетидиновий фрагмент отримується завдяки внутрішньомолекулярній NH-інсерції похідної метил 3-аміно-2-діазомалонової кислоти, яку отримали шляхом діазотрансферу. Фрагмент азетидин-3-ону, що утворився, піддали реакції із деоксофлуоруючим агентом DAST, замінивши карбонільний кисень на два атоми фтору.



Такий підхід має перевагу у своїй простоті, але з іншого боку деоксофлуорування кетонів у присутності деяких інших функціональних груп ускладнюється.

Іншим прикладом описаного в літературі отримання 3,3-дифторазетидинів є відновлення β-лактамів, що є результатом циклізації продуктів реакції Реформатського основ Шиффа із етил бромдифторацетатом [43, 44], рис. 1.2.2.

Рисунок 1.2.1 Схема синтезу одного з представників інгібіторів дипептидил пептидази IV, що містить 3,3-дифторазетидиновий фрагмент [42, с. 24]

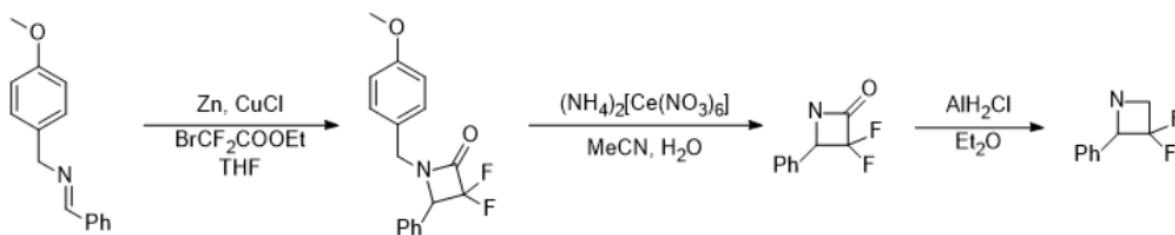


Рисунок 1.2.2 Синтез 3,3-дифторазетидинів шляхом відновлення продуктів реакції Реформатського бромодифторацетату з імінами [44]

При взаємодії реактиву Реформатського із основами Шиффа утворюється β -аміноестери, які за умов реакції одразу циклізуються до β -лактамів, як це було встановлено в роботі [45]. А синтезовані 3,3-дифтор- β -лактами пропонується відновлювати хлораланом. Окрім реакції Реформатського з імінами, для синтезу таких 3,3-дифторазетидин-2-онів пропонується також використовувати оксазолідини, які одержуються шляхом конденсації відповідних аміноспиртів із альдегідами. Вони є фактично аналогами основ Шиффа та приєднують до себе діастереоселективно металоорганічні сполуки, що дозволяє синтезувати хіральні сполуки з хіральних вихідних аміноспиртів [46, 47]. За таким принципом і синтезовано хіральні β -лактами [43] (рис. 1.2.3).

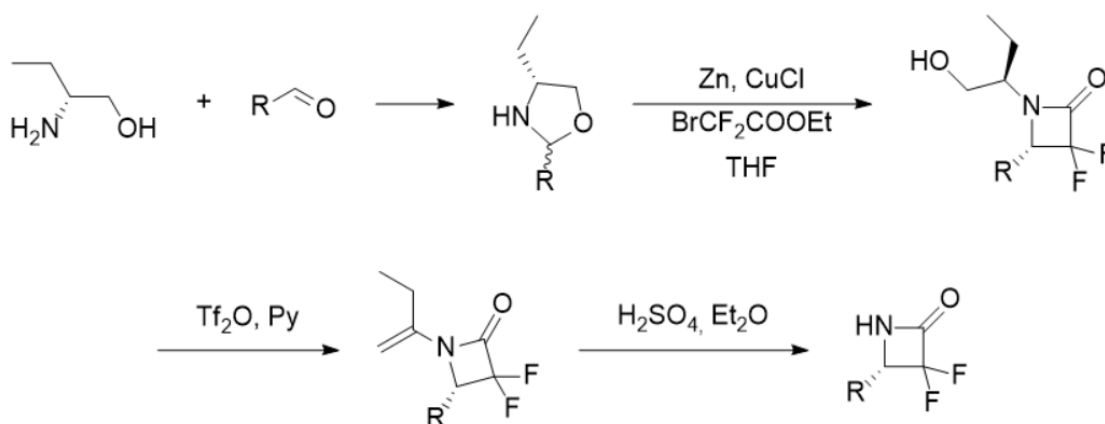


Рисунок 1.2.3 Енантіоселективний синтез 2-заміщених 3,3-дифторазетидин-2-онів шляхом реакції Реформатського з оксазолідинами [43]

Також в літературі описано синтез 3,3-дифторазетидин-2-онів при використанні реакції Міцунобу на 3-гідрокси-2,2-дифторамідах [48-51].

Оригінальна методика отримання 3,3-дифторазетидинового фрагменту описана на прикладі синтезу потенційних фармацевтичних препаратів-інгібіторів Янус-кінази, які застосовуються для терапії аутоімунних захворювань [52]. Азетидинове кільце утворюється завдяки циклізації γ -бромамінів, отриманому при заміні спиртової групи на бром реакцією Аппеля на γ -аміноспиртах, які одержано шляхом перегрупування Кляйзена—Айрленда із наступним утворенням ацилазиду та перегрупуванням Курціуса в присутності бензилового спирту, подальшим озонолізом алкену та відновлення утвореного озоніду (рис. 1.2.4).

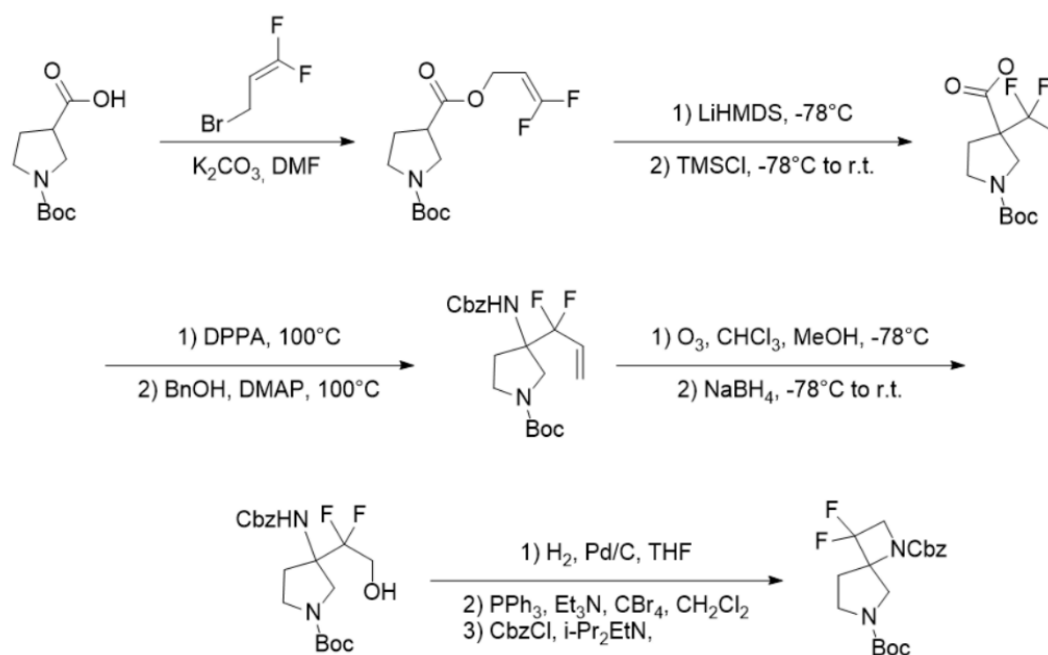


Рисунок 1.2.4 Синтез 3,3-дифторазетидинів на прикладі отримання фрагменту інгібітора Янус-кінази [52]

Відомий аналогічний шлях енантіоселективного синтезу 2-заміщених азетидинів через реакцію Міцунобу γ -сульфонамідоспиртів, які отримують відновленням продуктів реакції Реформатського із сульфінілімінами Елльмана [53, 54]. Таким чином було синтезовано спіроциклічну сполуку, що має в своїй будові азетидиновий фрагмент [55] (рис. 1.2.5).

Наразі ця сполука є єдиним прикладом наведеного вище шляху синтезу 3,3-дифторазетидинів. Зважаючи на перспективність цього методу для отримання саме хіральних 2-заміщених 3,3-дифторазетидинів, адже хіральні сульфініліміни Елльмана можуть діастереоселективно приєднувати до себе металорганічні сполуки, відкриваючи перспективи для енантіоселективного синтезу [56].

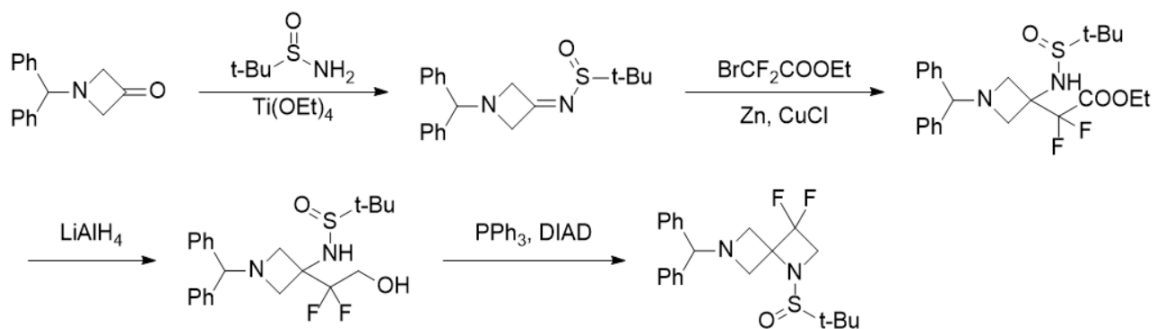


Рисунок 1.2.5 Синтез 3,3-дифторазетидинового фрагмента шляхом реакції Міцунобу продукту відновлення сполуки, що утворюється в результаті реакції Реформатського етил бромдифторацетату та сульфінілімінів [55]

Це пояснюється утворенням шестичленного циклічного перехідного стану, що описав Ельман [57], в якому енергетично вигіднішими будуть екваторіальні положення об'ємних замісників. (рис. 1.2.6).

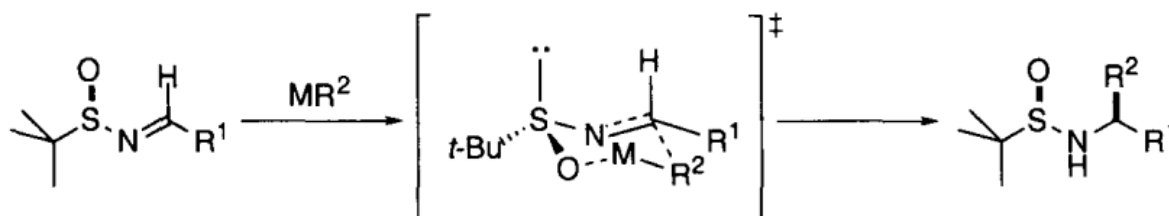


Рисунок 1.2.6 Шестичленний циклічний перехідний стан в процесі приєднання металорганічних сполук до сульфінілімінів, що пояснює діастереоселективність реакції [57]

Наразі цим описані методи отримання 3,3-дифторазетидинів і обмежуються. Очевидно, що бракує загальної методики синтезу таких сполук, яка б надавала можливості як для стереоселективного синтезу, так і для потенційної функціоналізації вихідних сполук.

2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Експериментальна робота була проведена на основі НВП “Укроргсинтез”, м. Київ, яке надало необхідні реактиви і обладнання для роботи. Усі реактиви мають чистоту 95%.

2.1 Цільові сполуки

Цільовими сполуками для синтезу обрано симетричні сполуки, які є найбільшим привабливими білдинг-блоками (**1a-f**). Субстратами було обрано симетричні кетони (**2a-f**), лишаючи на майбутнє перспективи для подальших досліджень з метою синтезу хіральних сполук. Таким чином, обрані нами азетидини синтезуються із відповідних для них кетонів (рис. 2.1.1)

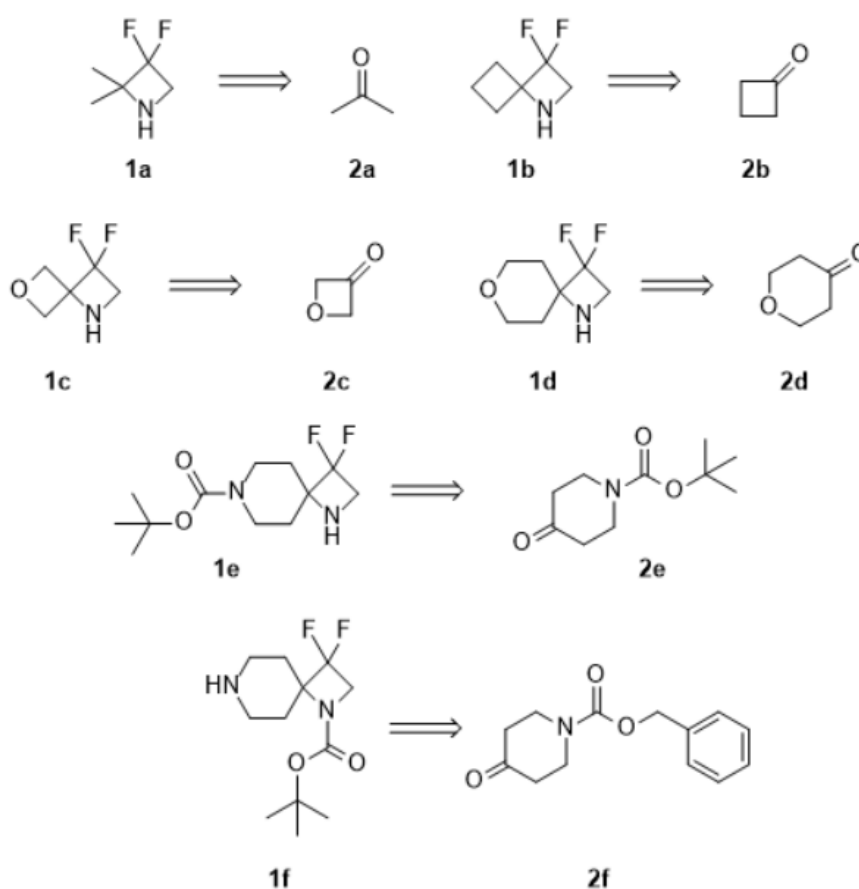


Рисунок 2.1.1 Обрані цільові сполуки та субстрати, з яких вони отримувалися

2.2 Обрана стратегія синтезу

За основу було взято описану схему синтезу азетидинів через сульфініліміни карбонільних сполук [55], модифіковано (зокрема, наприклад, описане в статті відновлення літій алюмогідридом виявилось на практиці менш ефективним, ніж запропоноване нами відновлення літій борогідридом) (рис. 2.2.1).

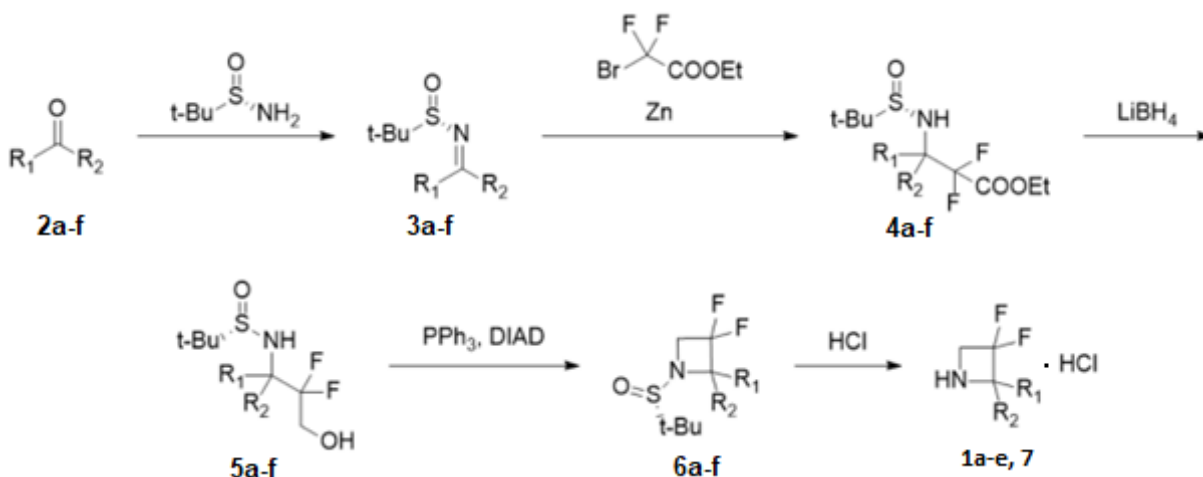


Рисунок 2.2.1 Загальна схема синтезу 3,3-дифторазетидинів в нашій роботі

При цьому для отримання кінцевого азетидину **1f**, треба провести дві додаткові стадії для введення Вос-захисту в азетидиновий цикл і зняття Cbz- захисту (рис. 2.2.2).

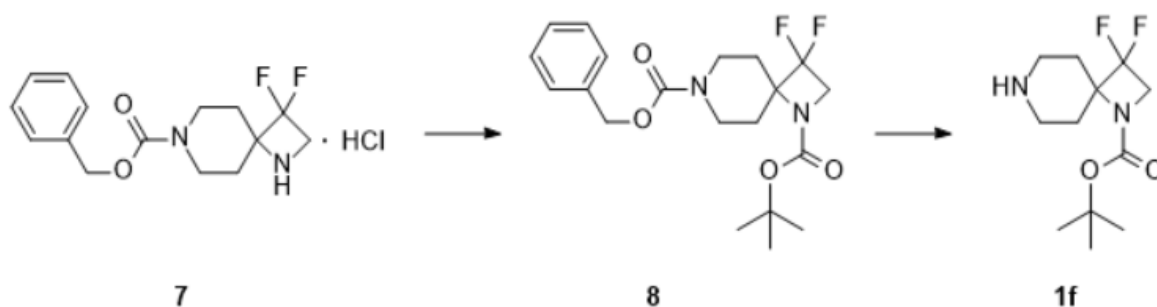


Рисунок 2.2.2 Додаткові стадії для отримання **1f**

Таким чином, для синтезу кожної сполуки необхідно пройти п'ять стадій: утворення сульфініліміну вихідного кетону (**2a-f**→**3a-f**), реакція Реформатського з етил бромдифторацетатом (**3a-f**→**4a-f**), відновлення естерної групи до спиртової (**4a-f**→**5a-f**), циклізація через реакцію Міцунобу (**5a-f**→**6a-f**), зняття сульфінільної групи (**6a-f**→**1a-e, 7**), а також додаткові стадії введення Вос-захисту (**7**→**8**) і зняття Cbz-захисту (**8**→**1f**) для отримання **1f**.

Після другої та четвертої стадії проводилася також хроматографічна очистка після виділення речовин з реакцій, а інші стадії проходять без великої кількості побічних продуктів та з високими виходами, що робить очистку після них не обов'язковою.

2.3 Методики проведення хімічних перетворень

2.3.1 Отримання сульфінілімінів

Проведення цієї реакції мало певні труднощі, з якими нам прийшлося зіштовхнутися та вжити певних заходів щодо оптимізації умов проведення. По-перше, за методикою, що запропонована авторами схожої схеми синтезу [55], реакція проходила не повністю. По-друге, в ході роботи з кетонами **2b**, **2d**, **2e** і **2f** було встановлено, що відповідні сульфініліміни легко гідролізують при контакті з водою а також на силікагелі, що робить майже неможливим виділення цих речовин чистими. Тому різні сульфініміни ми отримували різним шляхом:

2-метил-N-(пропан-2-іліден)пропан-2-сульфінамід 3a ми отримували за такою методикою: 12,8 мл (10 г, 172 ммоль) пропанону внесли до колби місткістю 250 мл з магнітним якорем для мішалки, послідовно додали 50 мл сухого тетрагідрофурану та 16,69 г (138 ммоль) трет-бутансульфінамід і 32,5 мл (35,35 г, 155 ммоль) титан (IV) етилату. Колбу з'єднали з дефлегматором і хлоркальцієвою трубкою, помістили в масляну баню, увімкнули нагрів 40°C і лишили розмішуватися на ніч. Наступного дня реакційну суміш виливали на 50 мл насиченого розчин натрій хлориду, активно перемішуючи. Осад фільтрували, промивали дихлорметаном кілька разів. Органічну фазу фільтрату відділяли, сушили безводним натрій сульфатом і випаровували на роторному випарювачі. Отримано 16,1 г (87% від теоретичного). Речовину використовували в наступній стадії без очистки, але аналітичний зразок було отримано за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з рухомою фазою гексан:етилацетат = 1:1 (по об'єму), $R_f=0,55$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.18 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 98%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 162.1.

Для кетонів **2b**, **2d**, **2e** і **2f** використовували наступну методику на прикладі **2b**:

2-метил-N-(циклобутиліден)пропан-2-сульфінамід 3b: До розчину 3 г (42,8 ммоль) циклопропанону **2b** в 15 мл тетрагідрофурану додали 6,23 г (51,4 ммоль) трет-бутансульфінамід і 12,57 мл (13,68 г, 60,0 ммоль) титан (IV) етилату. Реакційну суміш залишили розмішуватися на ніч при температурі 40°C. Наступного дня відібрали аліквоту з суміші, упарили її та за допомогою ЯМР-спектру відстежили ступінь проходження реакції. Коли реакція пройшла повністю, реакційну суміш упарили на роторному випарювачі і використовували у наступній стадії без очистки.

А для сполуки **2c** була використана інша методика:

2-метил-N-(оксетан-3-іліден)пропан-2-сульфінамід 3с: До розчину 10 г (139 ммоль) оксетан-3-ону в 50 мл дихлорметану додали 20,2 г (167 ммоль) трет-бутансульфінамиду і 82,2 мл (78,9 г, 278 ммоль) титан (IV) ізопропілату. Суміш залишили розмішуватися на ніч. Наступного дня суміш виливали на 100 мл насиченого розчину натрій гідрокарбонату, осад відфільтровували, промивали дихлорметаном. Органічну фазу фільтрату відділяли, сушили безводним натрій сульфатом і упарили на роторному випарювачі. Отримали 20 г продукту (82% від теоретичного). Речовину використовували в наступній стадії без очистки, але аналітичний зразок було отримано за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з рухомою фазою гексан:етилацетат = 1:1 (по об'єму), $R_f = 0,45$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.76 (ddd, $J = 15.4, 4.2, 2.3$ Hz, 1H), 5.62 (ddd, $J = 15.4, 4.2, 1.9$ Hz, 1H), 5.49 – 5.35 (m, 2H), 1.23 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 99%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 176.2.

2.3.2 Реакція Реформатського

Проведення цієї стадії було здійснене за загальною методикою та при її виконанні не виникало жодних проблем. Для сульфінамідів із кетонів **2b**, **2d**, **2e** і **2f** кількості реактивів розраховувалися виходячи з кількостей вихідних кетонів, припускаючи повне проходження реакцій.

Етил 3-(1,1-диметилетилсульфінамід)-2,2-дифтор-3-метилбутаноат 4a: У тригорлий реактор, оснащений краном для подачі аргону, високотемпературним термометром і септою з кулькою аргону під інертною атмосферою (аргон) налили 30 мл сухого тетрагідрофурану та додали при перемішуванні 5,17 г (79,5 ммоль) цинкового пилу та тетраметилсілілхлорид у каталітичній кількості (близько 100 мкл) (для активації поверхні цинку). Через 10 хвилин до суспензії внесли 1,96 г (19,8 ммоль) купрум хлориду (I), суміш нагріли до 70°C. Утворилася цинк-мідна пара, спостерігалася потемніння осаду та його осідання. Після цього суміш охолодили до кімнатної температури та продовжуючи охолодження в льодяній бані, до неї додавали по краплях 10,1 г (49,8 ммоль) етил бромдифторацетат, слідкуючи за температурою (вона не повинна перевищувати 45°C). Після повного додавання етил бромдифторацетату суміш залишили на 10 хвилин при кімнатній температурі, а потім до суміші з помірною швидкістю вливали розчин 3,21 г (19,9 ммоль) *2-метил-N-(пропан-2-іліден)пропан-2-сульфінамиду 3a*. Реакційну суміш залишили на ніч при температурі 60°C. Наступного дня її вилили на насичений водний розчин амоній

хлориду, осад залишкової цинк-мідної пари відфільтровували та промивали етилацетатом. Органічну фазу відділяли, з водної фази двічі екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином натрій хлориду, сушили натрій сульфатом та випаровували. Утворилася смолоподібна рідина, яка потребувала далі хроматографічної очистки. Речовину чистили на хроматографічній колонці з силікагелем та рухомою фазою дихлорметан:метанол 15:1 (за об'ємом), $R_f = 0,18$. Отримали 3,04 г (54% від теоретичного).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.35 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.20 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 96%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 286.1.

Етил 2-(1-(1,1-диметилетилсульфінамід)циклобутил)-2,2-дифторацетат 3b: Хроматографія з рухомою фазою гексан:етилацетат 2:1, $R_f = 0,33$. Вихід – 62%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.28 (qd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 2H), 3.98 (s, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 1H), 2.17 (td, $J = 17.8, 10.2$ Hz, 1H), 1.97 – 1.82 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.20 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 96%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 298.1.

Етил 2-(1-(1,1-диметилетилсульфінамід)оксетан-3-іл)-2,2-дифторацетат 3c: Хроматографія з рухомою фазою гексан:етилацетат 1:1, $R_f = 0,28$. Вихід – 76%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.00 (dd, $J = 7.7, 4.1$ Hz, 2H), 4.94 (dt, $J = 7.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 7.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.35 (qd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 1.36 (t, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.25 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 98%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 300.3.

Етил 2-(4-(1,1-диметилетилсульфінамід)тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2,2-дифторацетат 3d: Хроматографія з рухомою фазою гексан:етилацетат 1:1, $R_f = 0,18$. Вихід – 43%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 (td, $J = 14.7, 5.0$ Hz, 4H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.99 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 96%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 328.2.

Етил N-Вос-2-(4-(1,1-диметилетилсульфінамід)піперидин-4-іл)-2,2-дифторацетат 3e: Хроматографія з рухомою фазою гексан:етилацетат 1:1, $R_f = 0,20$. Вихід – 49%. LC/MS(ESI): чистота 98%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 427.2.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.34 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.18 – 1.86 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (s, 9H).

Етил *N*-Cbz-2-(4-(1,1-диметилетилсульфінамід)піперидин-4-іл)-2,2-дифторацетат **3f**: Хроматографія з рухомою фазою гексан:етилацетат 1:1, $R_f = 0,18$. Вихід – 53%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 3H), 1.96 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.23 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 98%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 461.3.

2.3.3 Відновлення естеру

Відновлення естерних угруповань було також проведено за допомогою загальної методики:

N-(1-гідрокси-1,1-дифтор-2-метилпроп-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід **5a**: До розчину 0,697 г (32,0 ммоль) літій борогідриду в 30 мл тетрагідрофурану при 60°C в інертній атмосфері (аргон) по краплях додавали розчин 3,05 г (10,7 ммоль) естеру **4a**. Спостерігалось виділення газу та кипіння суміші. Після додавання всієї вихідної сполуки суміш залишили на ніч при 60°C. На наступний день реакційну суміш виливали повільно при активному перемішуванні на насичений водний розчин амоній хлориду. Розчин залишили розмішуватися на 10 хвилин, після чого додали натрій хлорид до насичення розчину. Долили 30 мл етилацетату і екстрагували тричі етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом та випаровували. Утворилося 2.45 г (94% від теоретичної маси) чистого спирту **5a**.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.35 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 1H), 3.84 (ddd, $J = 17.9, 13.1, 9.0$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.20 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 99%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 244.1.

N-(1-(гідроксидифторметил)циклобутил)-2-метилпропан-2-сульфінамід **5b**: Вихід 92%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.23 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 1H), 2.62 – 2.48 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.09 – 1.81 (m, 2H), 1.28 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 100%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 256.1.

N-(3-(гідроксидифторметил)оксетан-3-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід **5c**: Вихід 90%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.80 (dt, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.51 (dt, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.04 – 3.78 (m, 2H), 1.27 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 98%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 258.0.

N-(4-(гідроксидифторметил)тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід **5d**: Вихід 85%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.47 (s, 1H), 4.02 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.86 (d, J = 11.4 Hz, 3H), 3.67 (td, J = 13.8, 6.6 Hz, 2H), 2.16 (td, J = 3.5 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 95%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 286.1.

N-(4-(гідроксидифторметил)-*N'*-Вос-піперидин-4-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід **5e**: Вихід 87%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.59 (s, 1H), 4.13 – 3.73 (m, 4H), 2.97 – 2.90 (m, 2H), 2.23 (dd, J = 14.8, 3.2 Hz, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.66 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 96%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 385.2.

N-(4-(гідроксидифторметил)-*N'*-Cbz-піперидин-4-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід **5f**: Вихід 90%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.30 (m, 5H), 5.14 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.25 – 3.95 (m, 4H), 3.85 (ddd, J = 24.9, 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.28 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.29 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 98%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 418.1.

2.3.4 Реакція Міцунобу

Для циклізації сульфініламіноспиртів в азетидини використовувалася така методика:

1-(трет-бутилсульфініл)-2,2-диметил-3,3-дифторазетидин **6a**: До розчину 1,25 г (5.13 ммоль) сульфініламіноспирту **5a** в 15 мл тетрагідрофурану при 0°C послідовно повільно додавали 2,03 г (7,74 ммоль) трифенілфосфіну і по краплях додавали 1,55 г (7,74 ммоль) діізопропілазодикарбоксилату (DIAD), слідкуючи за температурою. Реакційну суміш залишили на ніч при кімнатній температурі. На наступний день розчинник випарили

та сухий залишок розтерли у суміші гексану й етилацетату (2:1 за об'ємом). Осад трифенілфосфіноксиду відфільтрували, а фільтрат випарили. Утворився брудний N-сульфінілазетидин **6a**, який далі очищують флеш-хроматографією на силікагелі за допомогою рухомої фази гексан:етилацетат (2:1 за об'ємом). На жаль, від залишків диізопропілгідрозидикарбоксилату очистити сполуки **6a-f** не вдається. Але ці домішки не заважають для проведення наступної стадії. В результаті отримано 0.97 г **6a**, що складає 86% від теоретичної маси продукту.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.56 (ddd, $J = 15.9, 13.5, 10.5$ Hz, 1H), 3.53 (td, $J = 10.5, 8.5$ Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.13 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 68%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 226.1.

1-(трет-бутилсульфініл)-3,3-дифтор-1-азаспіро[3.3]гептан **6b**: очистка хроматографією з рухомою фазою гексан:етилацетат 2:1 за об'ємом. Вихід 78%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.51 (ddd, $J = 14.8, 13.5, 10.2$ Hz, 1H), 3.52 (q, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.67 (q, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.56 – 2.45 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 1.15 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 72%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 238.1.

1-(трет-бутилсульфініл)-3,3-дифтор-6-окса-1-азаспіро[3.3]гептан **6c**: рухома фаза гексан:етилацетат 2:1. Вихід 78%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.95 – 4.88 (m, 2H), 4.61 – 4.47 (m, 2H), 3.55 (q, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.19 (s, 8H). LC/MS(ESI): чистота 75%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 240.2.

1-(трет-бутилсульфініл)-3,3-дифтор-7-окса-1-азаспіро[3.5]нонан **6d**: рухома фаза гексан:етилацетат 2:1. Вихід 89%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.63 (td, $J = 14.8, 10.7$ Hz, 1H), 4.03 (dt, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.91 (dt, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.59 (q, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.32 – 2.18 (m, 2H), 2.14 (dt, $J = 13.6, 2.4$ Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.15 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 82%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 268.3.

7-Вос-1-(трет-бутилсульфініл)-3,3-дифтор-1,7-діазаспіро[3.5]нонан **6e**: рухома фаза гексан:етилацетат 1:1. Вихід 90%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.59 (td, $J = 14.8, 10.7$ Hz, 1H), 4.13 – 3.84 (m, 1H), 3.55 (q, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.20 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.09 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.54 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.10 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 89%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 367.2.

7-Cbz-1-(трет-бутилсульфініл)-3,3-дифтор-1,7-діазаспіро[3.5]нонан **6f**: рухома фаза гексан:етилацетат 1:1. Вихід 89%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.31 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.64 (td, J = 14.8, 10.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.60 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 3.15 – 3.04 (m, 2H), 2.27 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.15 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 90%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 401.2.

2.3.5 Зняття сульфінільної групи

Ця стадія проводилася за такою методикою для всіх субстратів, окрім **6e**, що містить чутливий до кислот Вос-захист:

2,2-диметил-3,3-дифторазетидин гідрохлорид 1a: До розчину 0,8 г сульфінїлазетидину **6a** в трет-бутилметиловому етері (10 мл) при 0°C додавали по краплях 2 насиченого розчину гідроген хлориду в діетиловому етері. Суміш залишили розмішуватися протягом 2 годин, а потім осад гідрохлориду кінцевого 3,3-дифторазетидину **1a** відфільтрували і сушили у вакуумі. Отримали 0,48 г чистого гідрохлориду **1a** (93% від теоретичного).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.95 (s, 2H), 4.43 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H) (рис. А.1). LC/MS(ESI): чистота 100%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 122.0.

3,3-дифтор-1-азаспіро[3.3]гептан гідрохлорид 1b: вихід 96%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 2H), 4.36 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.62 (q, J = 10.7 Hz, 2H), 1.94 (qt, J = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 1.72 (dp, J = 11.1, 8.7 Hz, 1H) (рис. А.2). LC/MS(ESI): чистота 98%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 134.1.

3,3-дифтор-6-окса-1-азаспіро[3.3]гептан гідрохлорид 1c: вихід 94%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 2H), 5.06 (d, J = 10.0 Hz), 4.79 (d, J = 10.0 Hz), 4.35 (t, J = 11.8 Hz, 2H) (рис. А.3). LC/MS(ESI): чистота 99%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 136.0.

3,3-дифтор-7-окса-1-азаспіро[3.5]нонан гідрохлорид 1d: вихід 92%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.57 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.17 (m, 2H) (рис. А.4). LC/MS(ESI): чистота 99%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 164.1.

7-Cbz-3,3-дифтор-1,7-діазаспіро[3.5]нонан гідрохлорид 7: вихід 94%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.49 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.67 (dt, J = 14.4, 4.9 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 2.03 (ddd, J = 14.2, 9.5, 4.4 Hz, 2H). LC/MS(ESI): чистота 100%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 297.2.

Для зняття сульфінільної групи на субстраті **6e** ми скористалися більш обережною методикою:

7-Вос-3,3-дифтор-1,7-діазаспіро[3.5]нонан гідрохлорид 1e: До 10 мл сухого етилацетату внесли 45 мкл (28 мг, 1,18 ммоль) сухого метанолу та повільно додавали туди при охолодженні 90 мкл (96 мг, 1,20 ммоль) ацетилхлориду. Згодом внесли 0,2 г (0,55 ммоль) **6e**. Залишили суміш розмішуватися на ніч. Наступного дня суспензію фільтрували, осад сушили. Отримали 0,12 г (86% від теоретичного) чистого гідрохлориду **1e**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.98 (s, 2H), 4.49 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 12.4, 7.3 Hz, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.12 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.99 (ddd, J = 13.5, 8.9, 4.3 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H) (рис. А.5). LC/MS(ESI): чистота 98%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 262.2.

2.3.6 Додаткові стадії

Для отримання сполуки **1f** необхідно провести ще дві додаткові стадії: встановлення Вос-захисту на азетидиновий атом Нітрогену та зняття Cbz-захисту з піперидинового атому Нітрогену:

1-Вос-7-Cbz-3,3-дифтор-1,7-діазаспіро[3.5]нонан 8: До суспензії 2,43 г (7,36 ммоль) гідрохлориду **7** в 25 мл дихлорметану додали 1,67 (7,65 ммоль) Woc_2O і по краплях додавали 1 мл (0,74 г, 7,30 ммоль) триетиламіну. Спостерігалось виділення газу. Суміш лишили на ніч. Наступного дня розчин вилили на насичений водний розчин натрій гідрокарбонату та екстрагували тричі дихлорметаном по 20 мл. Органічні шари об'єднали, сушили безводним натрій сульфатом і випарили. Отримали 2,89 г продукту **8** (99% від теоретичного).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.28 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). LC/MS(ESI): чистота 96%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 397.2.

Методика зняття Cbz-захисту:

1-Вос-3,3-дифтор-1,7-діазаспіро[3.5]нонан 1f: 2,7 г сполуки **8** розчинили в 30 мл метанолу, додали 0,27 г 10% паладію на вугіллі. Встановили барботуючу установку та через розчин повільно при перемішуванні пропускали водень. Проходження реакції контролювалося шляхом відбору аліквот та їхньому ПМР-аналізу. Коли реакція пройшла повністю, барботування зупинили, каталізатор відфільтрували (обережно, пірофорний

метал, не можна допускати пересихання), промили декількома невеликими порціями метанолу та зібрали в спеціально відведеній посудині для відпрацьованого паладію. Фільтрат упарили та сушили на вакуумі. Отримали 1,77 г сполуки **1f** (99% від теоретичного).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.25 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.04 – 1.90 (m, 4H), 1.42 (s, 9H) (рис. А.6). LC/MS(ESI): чистота 99%, m/z $\text{M}^+ + \text{H}$: 262.2.

2.4 Результати і обговорення

Отже, в результаті цієї експериментальної роботи були отримані 2,2-дизаміщені 3,3-дифторазетидини **1a-f**, що виявляються досить привабливими речовинами з точки зору білдинг-блоків. Виходячи з цих результатів, можна стверджувати, що ця стратегія є доволі успішною та перспективною в синтезі азетидинів загалом.

Отримані результати відкривають можливість, по-перше, для розширення спектру субстратів та розширення бібліотеки синтезованих речовин за такою схемою. По-друге, відкриваються можливості для проведення стереоселективного синтезу на основі сульфінілімінів альдегідів, до яких реактив Реформатського приєднується діастереоселективно. По-третє, з'являється можливість варіювати замісники в третьому положенні азетидину і таким чином синтезувати похідні 3-алкіл- або 3-монофторазетидинів.

Тому можна однозначно сказати, що отримані нами результати мають наукове значення та закладають хороший фундамент для подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

В результаті роботи були досягнені основні цілі дослідження, а саме:

- Розроблено загальну багатостадійну стратегію синтезу 3,3-дифторазетидинів, оптимізовано проходження кожної стадії та проведено синтез шести представників ряду.
- Експериментально встановлено, що мультикомпонентний шлях отримання 2-заміщених 3,3-дифторазетидинів, який включає синтез сульфінілімінів кетонів, реакцію Реформатського, відновлення естерної групи, циклізацію з використанням реакції Міцунобу та зняття сульфінільної групи є ефективним підходом до синтезу цього класу сполук.
- Доведено, що наявність гетероатомів (атоми кисню) або амідного фрагмента в структурі циклічних кетонів не впливає на загальний хід реакції і дозволяє одержати цільові сполуки з хорошими виходами.
- Будову проміжних сполук кожної стадії та цільових продуктів було підтверджено за даними ^1H ЯМР спектроскопії та хроматомас-спектрометрії.

Замлілий В. О.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Dhara A. K., Nayak A. K., Chattopadhyay D. *Antibiotics-Therapeutic Spectrum and Limitations*. Elsevier: 2023.
2. Linlin P., Daichen Y., Fenghui G. , Xiaoying B. , Youming Z., Guannan Z. Biosyntheses of azetidine-containing natural products, *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, 21, 7242-7254.
3. Kitajima M., Kogure N., Yamaguchi K., Takayama H., Aimi N. Structure Reinvestigation of Gelsemoxonine, a Constituent of *Gelsemium elegans*, Reveals a Novel, Azetidine-Containing Indole Alkaloid. *Org. Lett.*, **2003**, 5 (12), 2075–2078.
4. Akihisa T., Mafune S., Ukiya M., Kimura Y., Yasukawa K., Suzuki T., Fukuoka T. (+)- and (-)-syn-2-Isobutyl-4-methylazetidine-2,4-dicarboxylic Acids from the Extract of *Monascus pilosus*-Fermented Rice (Red-Mold Rice). *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67 (3), 479–480.
5. Brown A., Brown T. B., Calabrese A., Ellis D., Puhalo N., Ralph M., Watson L. Triazole oxytocin antagonists: Identification of an aryloxyazetidine replacement for a biaryl substituent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20 (2), 516–520.
6. St. Jean D. J., Fotsch C. Mitigating Heterocycle Metabolism in Drug Discovery. *J. Med. Chem.*, **2012**, 55 (13), 6002–6020.
7. Parmar D. R., Soni J. Y., Guduru R., Rayani R. H., Kusurkar R. V., Vala A. G. Azetidines of pharmacological interest. *Arch. Pharm.*, **2021**, 354 (11).
8. Robles O., Jackson J. J., Marshall L., Talay O., Chian D., Cutler G., Diokno R., Hu D. X., Jacobson, S., Karbarz E., Kassner P. D., Ketcham J. M., McKinnell J., Meleza C., Reilly M. K., Riegler E., Shunatona H. P., Wadsworth A., Younai A., Brockstedt D. G., Wustrow A. J., Zibinsky M. Novel Piperidinyl-Azetidines as Potent and Selective CCR4 Antagonists Elicit Antitumor Response as Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors. *J. Med. Chem.*, **2020**, 63 (15), 8584–8607.
9. Feskov I. O., Chernykh A. V., Kuchkovska Y. O., Daniliuc C. G., Kondratov I. S., Grygorenko O. O. 3-((Hetera)cyclobutyl)azetidines – “stretched” analogues of piperidine, piperazine and morpholine: advanced building blocks for drug discovery. *J. Org. Chem.*, **2019**, 84 (3), 1363–1371.
10. Gillis E. P., Eastman K. J., Hill M. D., Donnelly D. J., Meanwell N. A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.*, **2015**, 58 (21), 8315–8359.
11. Weber A. E. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors for the Treatment of Diabetes. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47 (17), 4135–4141.
12. Singh G. S., D’hooghe M., De Kimpe N. Azetidines, Azetines and Azetes: Monocyclic. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier: 2008; pp. 1–110.

13. De Kimpe N., De Smaele D. A convenient synthesis of 3-alkoxyazetidines. *Tetrahedron*, **1995**, 51 (18), 5465–5478.
14. De Smaele D., Dejaegher Y., Duvey G., De Kimpe N. A new entry towards the synthesis of 1-substituted 3-azetidinones. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42 (12), 2373–2375.
15. De Kimpe N., D’hooghe M., Dolfen J. Deployment of Small-Ring Azaheterocycles as Building Blocks for the Synthesis of Organofluorine Compounds. *Synlett*, **2016**, 27 (10), 1486–1510.
16. Barluenga J., Fernández-Marí F., Viado A. L., Aguilar E., Olano B. Diastereospecific Synthesis of Enantiomerically Pure Polysubstituted Azetidines from 1,3-Amino Alcohols with Three Chiral Centers. *J.Org. Chem.*, **1996**, 61 (16), 5659–5662.
17. Enders D., Gries J., Kim Z.-S. Asymmetric Synthesis of 2-Mono- and 2,3-trans-Disubstituted Azetidines. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2004 (21), 4471–4482.
18. Chong J. M., Sokoll K. K. Synthesis of N-Alkyl-3-Azetidinol Ethers. *Synth. Comm.*, **1995**, 25 (4), 603–611.
19. Marinetti A., Huber, P., Genêt J.-P. Enantioselective Preparation of 2,4-Disubstituted Azetidines. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2000 (9), 1815–1820.
20. Wu W.-L., Caplen M. A., Domalski M. S., Zhang H., Fawzi A., Burnett, D. A. Synthesis and structure–activity relationships of aminoalkylazetidines as ORL1 receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12 (21), 3157–3160.
21. Uyehara T., Yuuki M., Masaki H., Matsumoto M., Ueno M., Sato T. Lewis Acid-Promoted [2+2] Azetidine Annulation of N-Acylaldimines with Allyltriisopropylsilane. *Chem. Lett.*, **1995**, 24 (9), 789–790.
22. Akiyama T., Daidouji K., Fuchibe K. Cu(I)-Catalyzed Enantioselective [2+2] Cycloaddition of 1-Methoxyallenylsilane with α -Imino Ester: Chiral Synthesis of α,β -Unsaturated Acylsilanes. *Org. Lett.*, **2003**, 5 (20), 3691–3693.
23. Zhao G.-L., Huang J.-W., Shi M. Abnormal Aza-Baylis–Hillman Reaction of N-Tosylated Imines with Ethyl 2,3-Butadienoate and Penta-3,4-dien-2-one. *Org. Lett.*, **2003**, 5 (24), 4737–4739.
24. Schindler C. S., Becker M. R., Richardson A. D. Synthesis of Azetidines by Aza Paternò–Büchi Reactions. *Chem. Sci.*, **2020**, 11 (29), 7553–7561.
25. Becker M. R., Wearing E. R., Schindler C. S. Synthesis of azetidines via visible-light-mediated intermolecular [2+2] photocycloadditions. *Nat. Chem.*, **2020**, 12 (10), 898–905.
26. Declerck V., Aitken D. J. N-Aminoazetidinecarboxylic Acid: Direct Access to a Small-Ring Hydrazino Acid. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76 (2), 708–711.

27. Dejaegher Y., Mangelinckx S., De Kimpe N. Rearrangement of 2-Aryl-3,3-dichloroazetidines: Intermediacy of 2-Azetines. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67 (7), 2075–2081.
28. Van Driessche B., Van Brabandt W., D'hooghe M., Dejaegher Y., De Kimpe N. Synthesis and reactivity of trans-2-aryl-3-chloroazetidines. *Tetrahedron*, **2006**, 62 (29), 6882–6892.
29. Alcaide B., Almendros P., Aragoncillo C., Salgado N. R. Novel Diethylaluminum Chloride Promoted Reactions of the Azetidine Ring: Efficient and Stereocontrolled Entry to Functionalized Olefins, Pyrrolidines, and Pyrroles. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64 (26), 9596–9604.
30. Gerona-Navarro G., Bonache M. A., Alías M., Pérez de Vega M. J., García-López M. T., López P., González-Muñiz R. Simple access to novel azetidine-containing conformationally restricted amino acids by chemoselective reduction of β -lactams. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45 (10), 2193–2196.
31. Van Brabandt W., Dejaegher Y., Van Landeghem R., De Kimpe N. Reduction of 4-(Haloalkyl)azetidin-2-ones with LiAlH_4 as a Powerful Method for the Synthesis of Stereodefined Aziridines and Azetidines. *Org. Lett.*, **2006**, 8 (6), 1101–1104.
32. De Kimpe N., Abbaspour Tehrani K., Fonck G. Synthesis of 4,4-Disubstituted β -Lactams by Regiospecific Electrophile- and Silver-Induced Ring Expansion of 2,2-Disubstituted 1-Methoxycyclopropylamines. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61 (19), 6500–6503.
33. Nadir U. K., Arora A. Reaction of N-arylsulfonylaziridines with dimethylsulfoniummethoxycarbonyl methylide: regio- and stereo-selective synthesis of 1-arylsulfonyl-2-ethoxycarbonyl azetidines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1995**, 1 (20), 2605.
34. Miller D. C., Lal R. G., Marchetti L. A., Arnold F. H. Biocatalytic One-Carbon Ring Expansion of Aziridines to Azetidines via a Highly Enantioselective [1,2]-Stevens Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144 (11), 4739–4745.
35. Nagao Y., Hayashi K., Hiki S., Kumagai T. Synthesis of Azetidine Derivatives Using 1-Azabicyclo[1.1.0]butane. *Heterocycles*, **2002**, 56 (1-2), 433.
36. Marchand A. P., Devasagayaraj A. Reactions of N-(Ethoxycarbonyl)-3-halo-3-(halomethyl)azetidines with DBU. The Halogen Dance. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62 (13), 4434–4441.
37. Fawcett A., Murtaza A., Gregson C. H. U., Aggarwal V. K. Strain-Release-Driven Homologation of Boronic Esters: Application to the Modular Synthesis of Azetidines. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141 (11), 4573–4578.
38. Kanoh S., Nishimura T., Kita Y., Ogawa H., Motoi M., Takani M., Tanaka T. Double Isomerization of Oxetane Amides to Azetidine Esters with Ring Expansion and Contraction. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65 (7), 2253–2256.

39. Ohno H., Anzai M., Toda A., Ohishi S., Fujii N., Tanaka T., Ibuka T. Stereoselective Synthesis of 2-Alkenylaziridines and 2-Alkenylazetidines by Palladium-Catalyzed Intramolecular Amination of α - and β -Amino Allenes. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66 (14), 4904–4914.
40. Behnke N. E., Lovato K., Yousufuddin M., Kürti L. Ti-Mediated Synthesis of Spirocyclic NH-Azetidines from Oxime Ethers. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58 (40), 14219–14223.
41. Mughal H., Szostak M. Recent advances in the synthesis and reactivity of azetidines: strain-driven character of the four-membered heterocycle. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, 19 (15), 3274–3286.
42. Li W., Oliver E., Rojas C., Kalish V., Belyakov S., Substituted azetidine compounds as inhibitors of dipeptidyl peptidase IV. US Patent WO2004071454A2, Aug 26, 2004.
43. Marcotte S., Pannecoucke X., Feasson C., Quirion J.-C. Enantioselective Synthesis of α,α -Difluoro- β -amino Acid and 3,3-Difluoroazetidin-2-one via the Reformatsky-Type Reaction of Ethyl Bromodifluoroacetate with Chiral 1,3-Oxazolidines. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64 (23), 8461–8464.
44. De Kimpe N., Van Brabandt W. Synthesis of 3,3-Difluoroazetidines. *Synlett*, **2006**, 2006 (13), 2039–2042.
45. Taguchi T., Kitagawa O., Suda Y., Ohkawa S., Hashimoto A., Iitaka Y., Kobayashi Y. Synthesis of 3,3-difluoro-2-azetidinones and 2,3-dideoxy-2,2-difluoro-3-amino-sugars through the reformatsky reaction of difluoroacetate with imine. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29 (41), 5291–5294.
46. Wu M. J., Pridgen L. N. Synthesis of chiral α -alkyl phenethylamines via organometallic addition to chiral 2-aryl-1,3-oxazolidines. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56 (3), 1340–1344.
47. Mokhallalati M. K., Wu M.-J., Pridgen L. N. An efficient enantiomeric three step synthesis of β -amino acids (esters). *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34 (1), 47–50.
48. Thaisrivongs S., Schostarez H. J., Pals D. T., Turner S. R. α,α -Difluoro- β -aminodeoxystatine-containing renin-inhibitory peptides. *J. Med. Chem.*, **1987**, 30 (10), 1837–1842.
49. Iseki K., Kuroki Y., Asada D., Takahashi M., Kishimoto S., Kobayashi Y. Asymmetric aldol addition of aldehydes to a difluoroketene silyl acetal catalyzed by chiral Lewis acids. *Tetrahedron*, **1997**, 53 (30), 10271–10280.
50. Nakayama K., Kawato H. C., Inagaki H., Nakajima R., Kitamura A., Someya K., Ohta T. Synthesis and Antifungal Activity of Rhodopeptin Analogues. 2. Modification of the West Amino Acid Moiety. *Org. Lett.*, **2000**, 2 (7), 977–980.

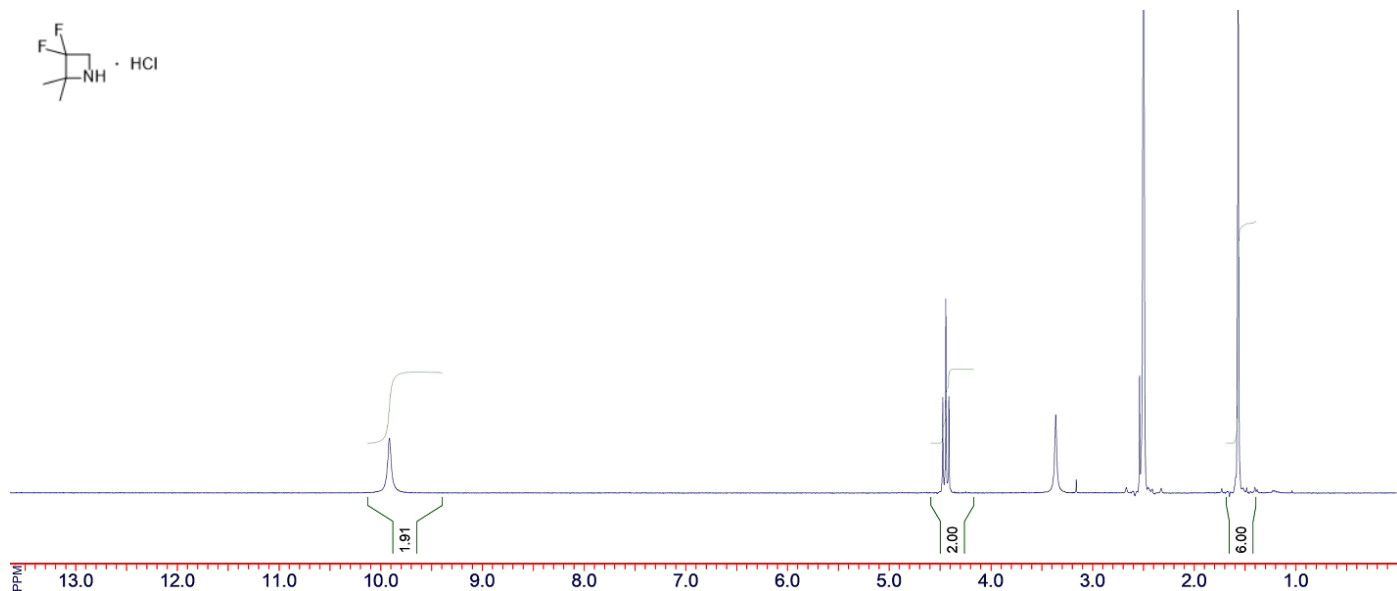
51. Otaka A., Watanabe H., Mitsuyama E., Yukimasa A., Tamamura H., Fujii N. Synthesis of (Z)-fluoroalkene dipeptide isosteres utilizing organocopper-mediated reduction of γ,γ -difluoro- α,β -enoates. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42 (2), 285–287.
52. Noji S., Hara Y., Miura T., Yamanaka H., Maeda K., Hori A., Shiozaki M. Discovery of a Janus Kinase Inhibitor Bearing a Highly Three-Dimensional Spiro Scaffold: JTE-052 (Delgocitinib) as a New Dermatological Agent to Treat Inflammatory Skin Disorders. *J. Med. Chem.*, **2020**, 63 (13), 7163–7185.
53. Kudale A. A., Anaspure P., Goswami F., Voss M. Asymmetric synthesis of 2-substituted cyclic amines. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55 (52), 7219–7221.
54. Mehra V., Lumb I., Anand A., Kumar V. Recent advances in synthetic facets of immensely reactive azetidines. *RSC Adv.*, **2017**, 7 (72), 45763–45783.
55. Guérot C., Tchitchanov B. H., Knust H., Carreira E. M. Synthesis of Novel Angular Spirocyclic Azetidines. *Org. Lett.*, **2011**, 13 (4), 780–783.
56. Robak M. T., Herbage M. A., Ellman J. A. Synthesis and Applications of tert-Butanesulfinamide. *Chem. Rev.*, **2010**, 110 (6), 3600–3740.
57. Cogan D. A., Liu G., Ellman J. Asymmetric synthesis of chiral amines by highly diastereoselective 1,2-additions of organometallic reagents to N-tert-butanesulfinyl imines. *Tetrahedron*, **1999**, 55 (29), 8883–8904.
58. Brinner K., Poon D., Doughan B. Scalable Synthesis of β -Amino Esters via Reformatsky Reaction with N-tert-Butanesulfinyl Imines. *Synlett*, **2009**, 2009 (06), 991–993.

ДОДАТКИ

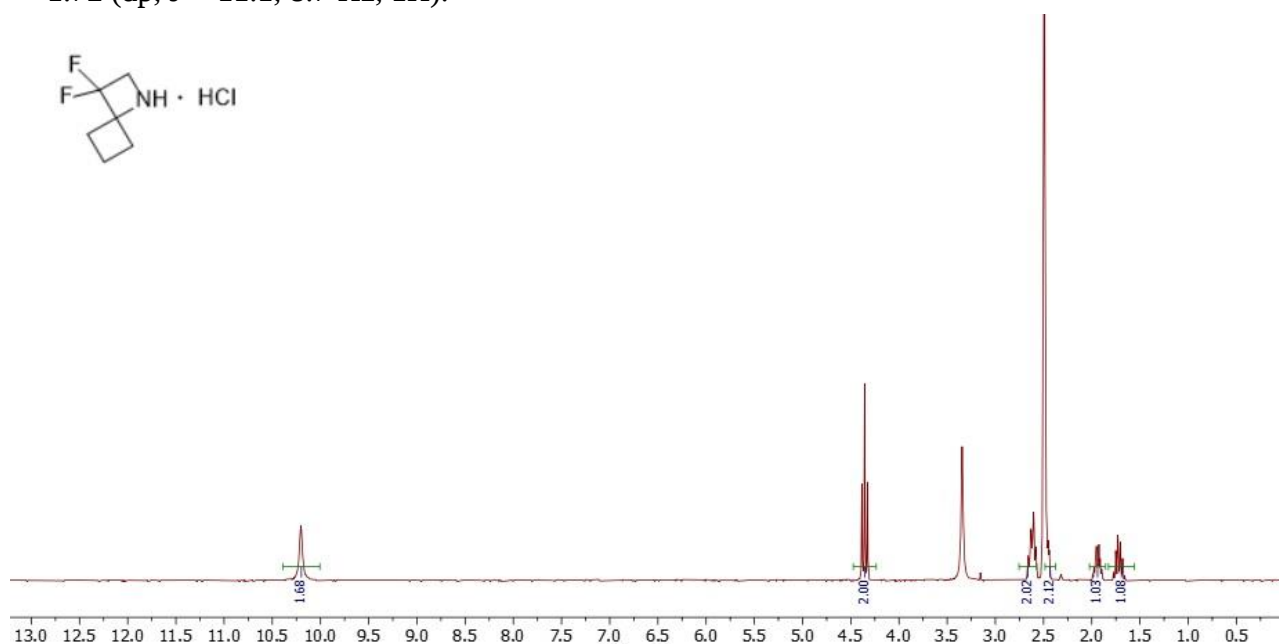
Додаток А

 ^1H NMR спектри кінцевих сполук

2,2-диметил-3,3-дифторазетидин гідрохлорид **1a**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.95 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.57 (s, 6H).

Рисунок А.1 ПМР-спектр сполуки **1a**

3,3-дифтор-1-азаспіро[3.3]гептан гідрохлорид **1b**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 2H), 4.36 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.62 (q, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.94 (qt, $J = 9.8, 4.4$ Hz, 1H), 1.72 (dp, $J = 11.1, 8.7$ Hz, 1H).

Рисунок А.2 ПМР-спектр сполуки **1b**

3,3-дифтор-6-окса-1-азаспіро[3.3]гептан гідрохлорид **1c**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 2H), 5.06 (d, $J = 10.0$ Hz), 4.79 (d, $J = 10.0$ Hz), 4.35 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H).

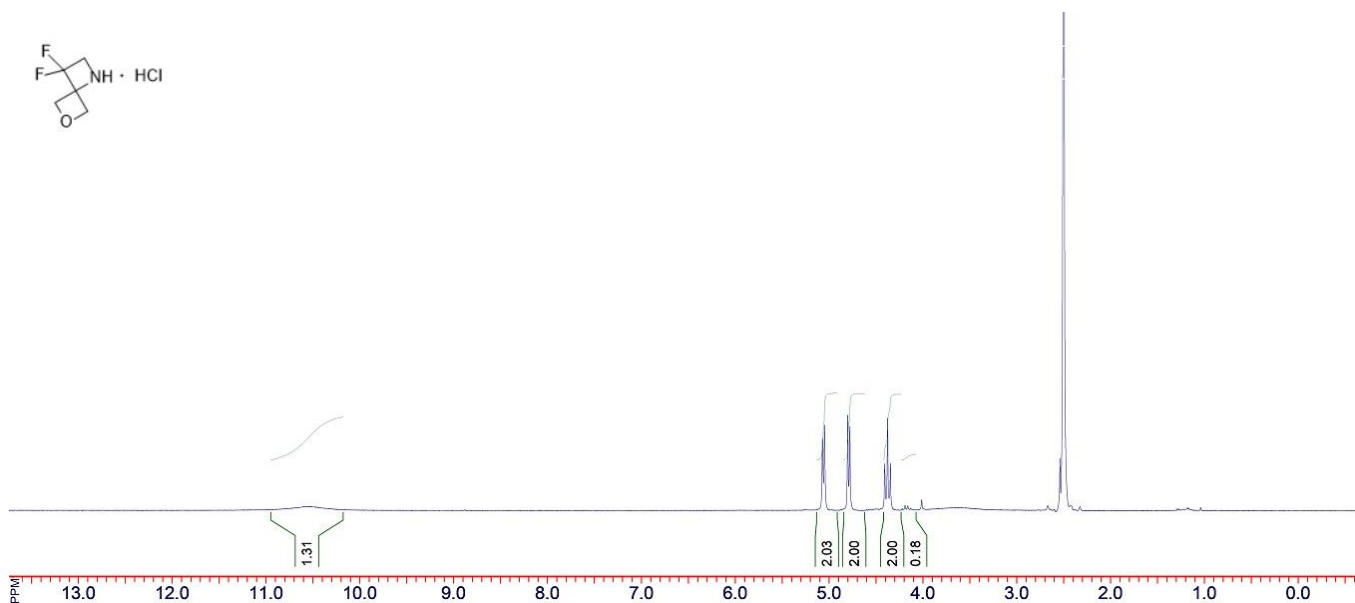


Рисунок А.3 ПМР-спектр сполуки **1c**

3,3-дифтор-7-окса-1-азаспіро[3.5]нонан гідрохлорид **1d**: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.17 (m, 2H).

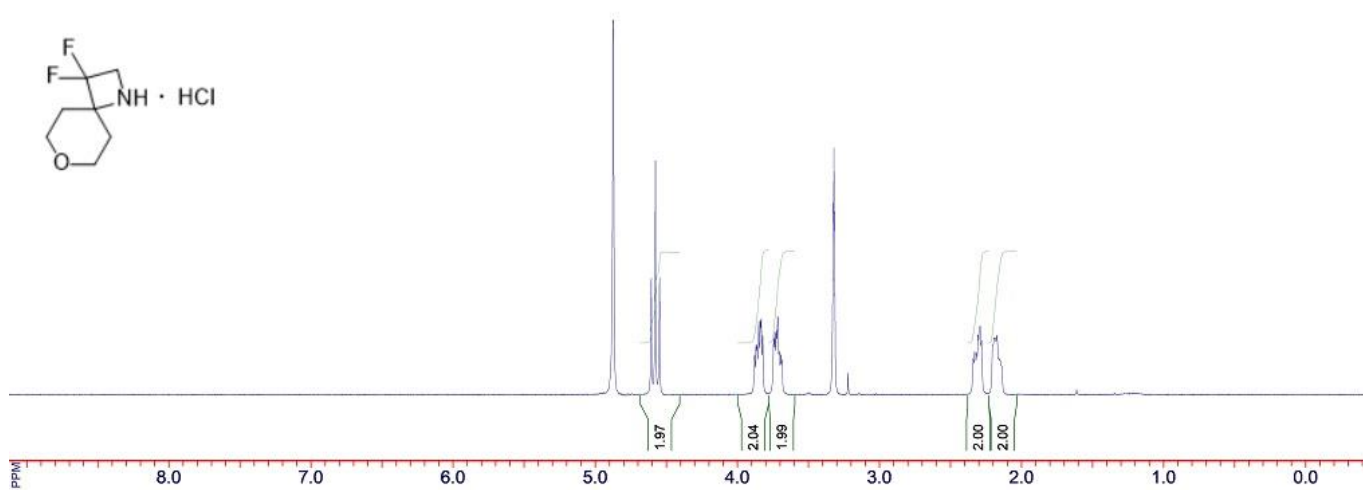


Рисунок А.4 ПМР-спектр сполуки **1d**

7-Вос-3,3-дифтор-1,7-діазаспіро[3.5]нонан гідрохлорид **1e**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.98 (s, 2H), 4.49 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 12.4, 7.3$ Hz, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.12 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 1.99 (ddd, $J = 13.5, 8.9, 4.3$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H).

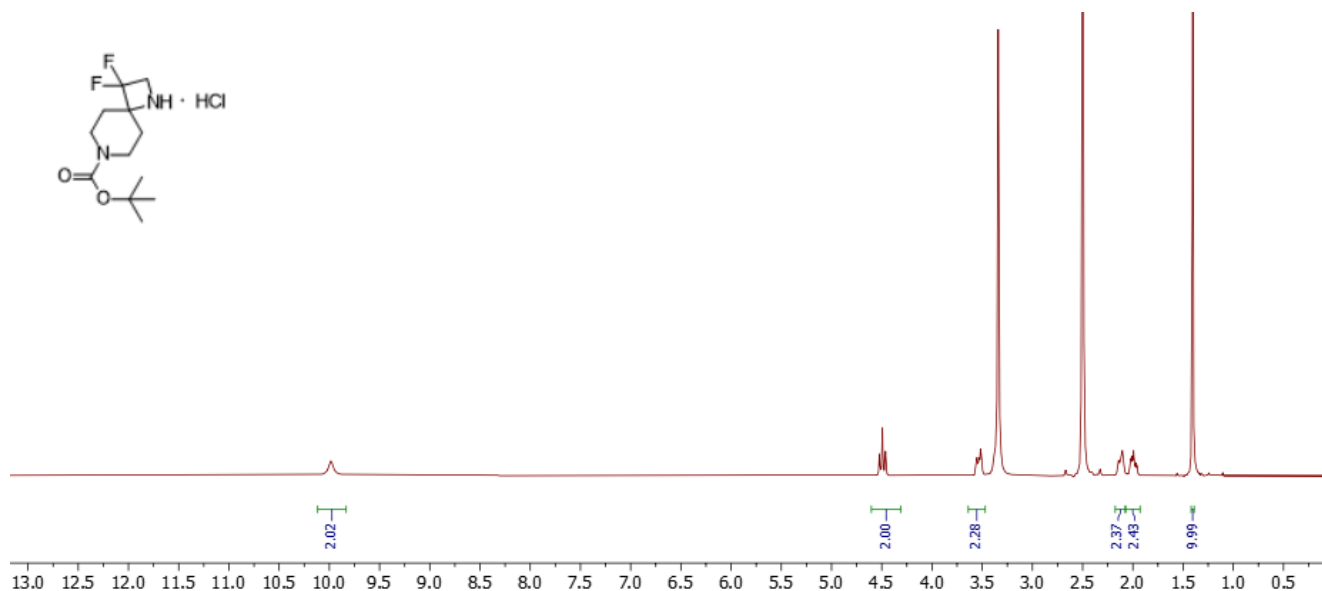


Рисунок А.5 ПМР-спектр сполуки **1e**

1-Вос-3,3-дифтор-1,7-діазаспіро[3.5]нонан **1f**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.25 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.04 – 1.90 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

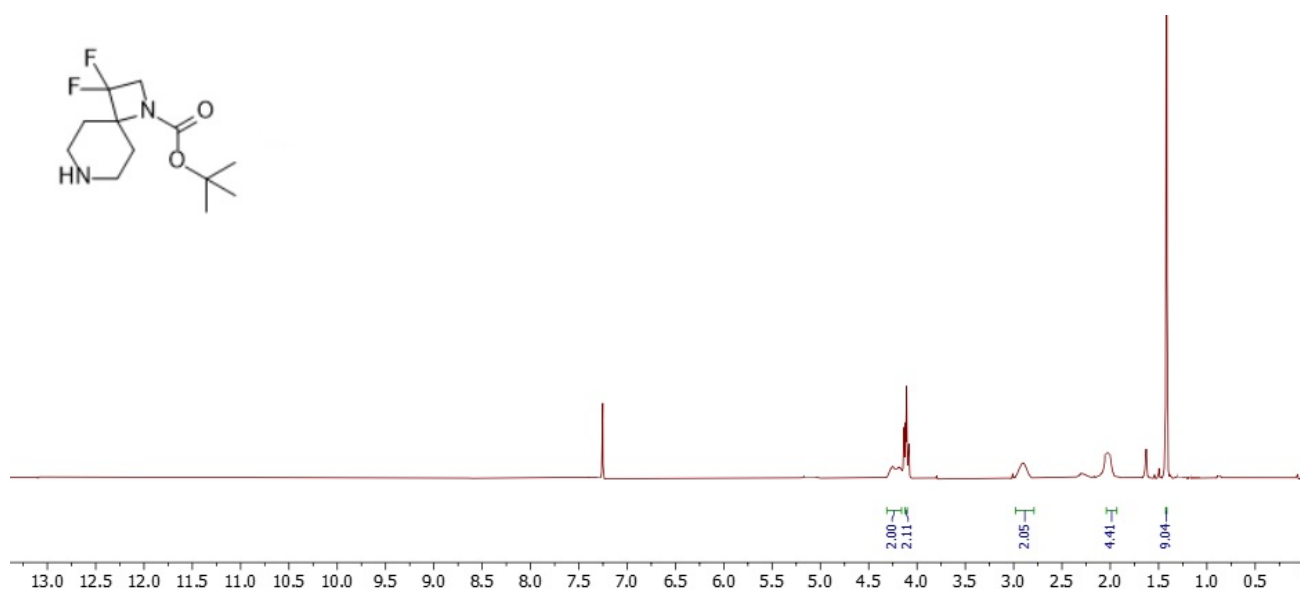


Рисунок А.6 ПМР-спектр сполуки **1f**