

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

УДК 547.022 + 547.1 + 547.85

До захисту допускаю



Завідувач кафедри
д.х.н., проф. А.О. Дорошенко
«15» грудня 2023 р.

СИНТЕЗ ФЛУОРО-ЗАМІЩЕНИХ N-ГЕТЕРОЦИКЛІВ ЧЕРЕЗ
Z-3-(ДИЕТИЛАМІНО)-2-ФЛУОРОПРОПЕНАЛЬ

Кваліфікаційна робота магістра
II курсу хімічного факультету
ДАНСБЕРГА Богдана Сергійовича

Дансберг БС. 

Науковий керівник
д.х.н., проф.



А.О. Дорошенко

ХАРКІВ 2023

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота магістра містить 38 сторінок, 37 рисунків, 2 таблиці, перелік літературних першоджерел з 12 найменувань.

Об'єкт роботи – реакції гетероциклізації на основі Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналю.

Предмет роботи – флуоро-заміщені нітрогенвмісні шестичленні гетероциклічні сполуки.

Методи дослідження – органічний синтез, спектроскопія ядерного магнітного резонансу.

В літературному огляді розглянуті особливості флуорорганічних сполук, які знаходять застосування в медичній хімії, а також загальні закономірності спектрів ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{19}F . Підкреслена актуальність та перспективність синтезу флуорорганічних сполук для створення нових фармацевтичних препаратів на їх основі.

Проведено синтез Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналю – вихідної сполуки для синтезу флуоро-заміщених нітрогенвмісних гетероциклічних продуктів.

На основі Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналю було синтезовано серію флуорорганічних сполук через реакції гетероциклізації, будова отриманих продуктів доведена за допомогою спектроскопії ядерного магнітного резонансу.

Ключові слова: ФЛУОРОРГАНІЧНІ СПОЛУКИ, ^{19}F ЯМР СПЕКТРОСКОПІЯ, N-ГЕТЕРОЦИКЛИ, РЕАКЦІЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ.

ABSTRACT

The master's thesis contains 38 pages, 37 figures, 2 tables, a list of literary sources from 12 names.

The object of the work is a heterocyclization reactions of Z-3-(diethylamino)-2-fluoropropenal.

The subject of the work is fluorine-substituted nitrogen-containing six-membered heterocyclic compounds.

Research methods – organic synthesis, nuclear magnetic resonance spectroscopy.

The literature review explains the features of organofluorine compounds that are used in medical chemistry, as well as the general regularities of nuclear magnetic resonance spectra on ^{19}F nuclei. The relevance and perspective of the synthesis of organofluorine compounds for the creation of new pharmaceutical preparations based on them is emphasized.

The synthesis of Z-3-(diethylamino)-2-fluoropropenal, a starting compound for the synthesis of fluoro-substituted nitrogen-containing heterocyclic products, was carried out.

Based on Z-3-(diethylamino)-2-fluoropropenal, a series of organofluorine heterocyclic compounds was synthesized through heterocyclization reactions, the structure of the obtained products was proved using nuclear magnetic resonance spectroscopy.

Key words: ORGANIC FLUOR-CONTAINING COMPOUNDS, ^{19}F NMR SPECTROSCOPY, N-HETEROCYCLES, HETEROCYCLIZATION REACTION.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
1. ФЛУОРООРГАНІЧНІ СПОЛУКИ В МЕДИЧНІЙ ХІМІЇ	9
2. ОСОБЛИВОСТІ ^{19}F ЯМР СПЕКТРОСКОПІЇ	12
2.1 Загальні закономірності спектрів ^{19}F	12
2.2 Хімічний зсув флуору.....	12
2.3 Вплив розчинника на положення сигналів ядер флуору-19 в спектрах ЯМР.	14
2.4 Спін-спінова взаємодія в спектрах ядерного магнітного резонансу на ядрах флуору-19.....	15
3. СИНТЕЗ Z-3-(ДИЕТИЛАМІНО)-2-ФЛУОРОПРОПЕНАЛЯ	17
3.1 Синтез 2,2,3,3-тетрафлуоропропіл бензолсульфоната	17
3.2 Синтез 2,3,3-трифлуоропроп-1-ен-1-іл бензолсульфоната	19
3.3 Синтез Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналя.....	20
4. СИНТЕЗ ФЛУОРО-ЗАМІЩЕНИХ N-ГЕТЕРОЦИКЛІВ	22
4.1 Синтез 5-флуоро-2-(піперидин-4-іл)піримідин трифлуороацетата	22
4.2 Синтез 2-(азетідин-3-іл)-5-флуоропіримідин трифлуороацетата	24
4.3 Синтез 4-флуоро-1-метил-1Н-піррол-2-карбоксильної кислоти	26
4.4 Синтез 5-флуоропіримідин-2-аміна	28
4.5 Синтез 5-флуоро-2,2' - біпіримідину	29
4.6 Синтез 3-бромо-6-флуоропіразоло[1,5-a]піримідину.....	31
4.7 Синтез 2-бромо-6-флуоропіразоло[1,5-a]піримідину.....	32
ВИСНОВКИ	36
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	37

ВСТУП

В сучасній науці важливість хімічного елементу флуору для медицини та агрохімії невинно зростає протягом декількох десятиліть. Приблизно 20% усіх доступних на фармацевтичному ринку лікарських засобів містять принаймні один атом F. Роль флуору в дизайні та розробці ліків не підлягає сумніву, в силу отримання людством нових даних про унікальні властивості органічних сполук, пов'язаних з наявністю в їх молекулах атомів цього найбільш електронегативного хімічного елементу, і про нові можливості, які відкриває використання флуоровмісних сполук в молекулярній біофізиці, медичній та аграрній практиці. Введення флуору в молекулу зазвичай супроводжується поліпшенням їх проникності через клітинні мембрани, покращення метаболічних шляхів, фармакокінетичних характеристик і внутрішньої ефективності отриманих за його участі лікоподібних сполук. [1]

Загалом, переваги введення флуору в молекули органічних лікоподібних сполук можна звести до наступних пунктів:

- Вплив на конформацію молекули;
- Зниження показника pK_a ;
- Підвищення проникності у клітинні мембран;
- Вплив на внутрішню активність, метаболічні шляхи та фармакокінетичні властивості.

Саме тому синтез флуор-заміщених сполук є перспективним та важливим для створення на їх основі нових фармпрепаратів та покращення вже існуючих.

Крім того, радіоактивний ізотоп ^{18}F був визнаний корисним позитрон-випромінюючим джерелом для використання в технологіях візуалізації *in vivo*, що потенційно має широке застосування у відкритті та розробці ліків, часто обмежене лише зручністю синтетичного доступу до мічених сполук. Флуор-18 є

одним з найзручніших атомів у застосуванні позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) завдяки сприятливому періоду напіврозпаду ізотопу ^{18}F (109.8 хвилин) у порівнянні з ^{11}C (20.4 хвилин) ^{124}I (4.2 діб).

Широке застосування флуору в дизайні лікарських засобів є потужним стимулом для розвитку нових синтетичних методологій, які забезпечують більш легкий доступ до широкого набору флуоровмісних сполук.[2]

Останнім часом флуор також знайшов інше застосування у розробці нових лікарських препаратів у поєднанні з ЯМР-скринінгом. Серед різних методів скринінгу на основі ^{19}F ЯМР використання флуоровмісних молекул у відкритті ліків на основі фрагментів (FBDD) є одним із найцінніших методів. Цей метод включає скринінг бібліотек флуорованих фрагментів, оцінку конкуренції між опрацьованими фрагментами та ідентифікацію позицій перспективних попадань. Спостерігаючи ЯМР-сигнали флуору як у ліганді, так і в білку-мішені, можна отримати корисну інформацію не лише про природу сайту зв'язування, але й про динаміку взаємодії ліганд-білок. [3]

Маючи ядерний спі́н $1/2$ і дуже близьку й високу інтенсивність у спектрах ядерного магнітного резонансу в порівнянні з протієм (^1H), а також достатньо довгий час релаксації для забезпечення надійних результатів інтегрування сигналів, ядра ^{19}F дають спектри ЯМР, які є дуже подібними до протонних спектрів, маючи при цьому додаткову перевагу - набагато ширший діапазон хімічних зсувів. Це означає, що в спектрах ^{19}F ЯМР зазвичай не спостерігається перекривання сигналів у сполуках, які містять багато флуоровмісних замісників, а отже, більшість спектрів буде відноситися до першого порядку. Крім того, оскільки при отриманні спектрів ЯМР флуору зазвичай не використовують пригнічення спі́н-спінової взаємодії з протонами (як, наприклад, у спектрах ЯМР ^{13}C), можна спостерігати не тільки спі́н-спіновий зв'язок між найближчими атомами флуору, але також і між ядрами флуору і протонами, що надає експериментаторам додаткову інформацію щодо будови досліджуваних молекул. [4]

Першим етапом даної роботи є синтез Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналю (рис. 1.1), який є вихідною сполукою для синтезу різноманітних флуоровмісних N-гетероциклів.

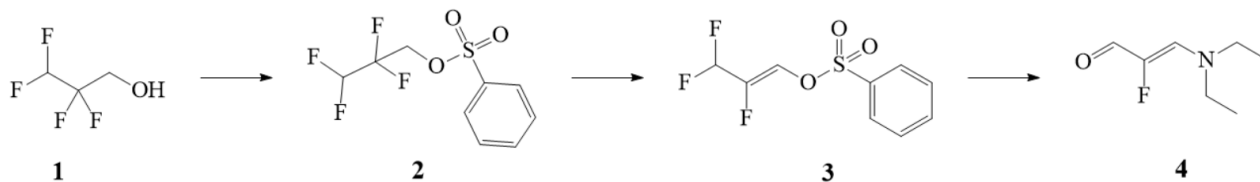


Рисунок В.1 Схема синтезу Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналю.

По фізичним властивостям ця речовина є маслянистою рідиною темнокоричневого кольору. Сполука досить стабільна, що можна пояснити через її існування у вигляді суперпозиції резонансних структур, що забезпечує високий ступінь делокалізації електронної густини в молекулі (рис. В.2):

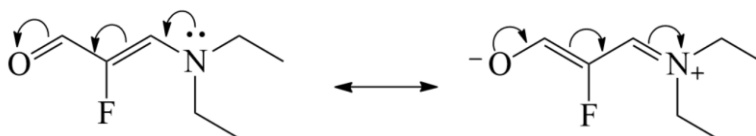


Рисунок В.2 Резонансні структури молекули Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналю.

Цінність цієї сполуки полягає в тому, що вона може бути використана для синтезу різноманітних флуор-заміщених гетероциклічних сполук через реакцію гетероциклізації з різними типами реагентів, а саме: з амідинами, амінопіразолами та похідними α -амінокислот, тощо (рис. В.3.).

В ході роботи були синтезовані сполуки з кожним з перелічених видів реагентів. Найбільшого успіху вдалося досягти зі сполуками, які вміщують амідінові фрагменти.

Також в роботі наведена інформація щодо перспектив використання флуор-органічних сполук в медицині та особливості ^{19}F ЯМР спектроскопії.

Рисунок В.3 Схема синтезу флуоровмісних N-гетероциклів на основі Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналю.

1. ФЛУОРООРГАНІЧНІ СПОЛУКИ В МЕДИЧНІЙ ХІМІЇ

Природна поширеність флуору (у вигляді флюориту, флуорапатиту та кліоліту) оцінюється майже на тому ж рівні, що й азоту (число Кларка). Але на сьогодні відомі лише 12 природних органічних флуоровмісних сполук. [5]

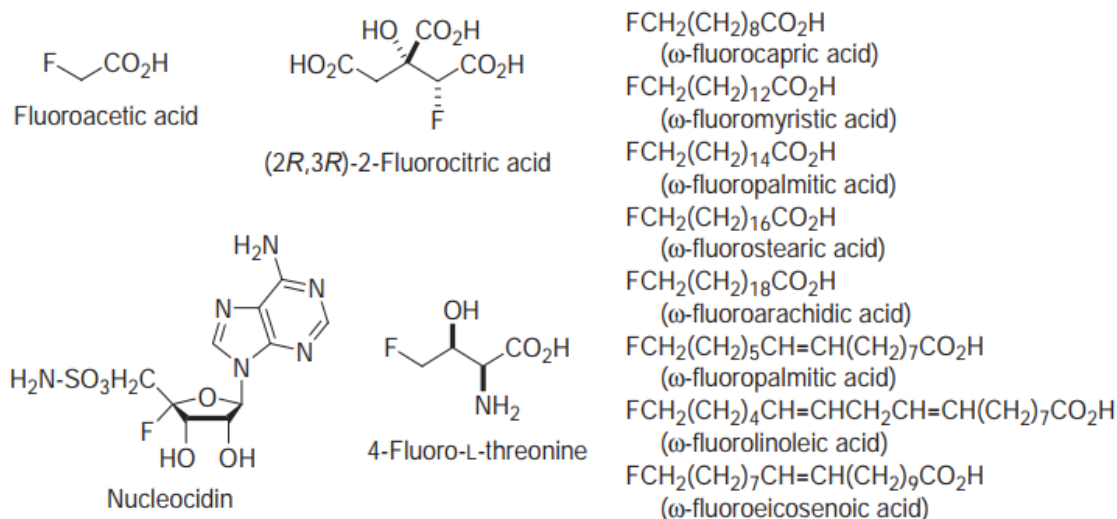


Рисунок 1.1 Виявлені в природних джерелах органічні флуоровмісні сполуки.

Незважаючи на таку досить незначну природну розповсюдженість, величезна кількість синтетичних флуоровмісних органічних сполук знаходить широке застосування в різних галузях, оскільки включення атома(ів) флуору або фторованої групи часто надає молекулам унікальні фізико-хімічні та біологічні властивості, яких неможливо досягти за допомогою жодного іншого хімічного елемента. Існує два яскравих приклади в галузі медичної хімії, коли введення лише одного атома флуору до молекул природних сполук привело до появи унікальних фармакологічних властивостей. Ще у 1950-х роках були відкриті, досліджені і впроваджені в медичну практику протизапальний препарат 9 α -флуорогідрокортизон та протираковий препарат 5-флуороурацил. [6]

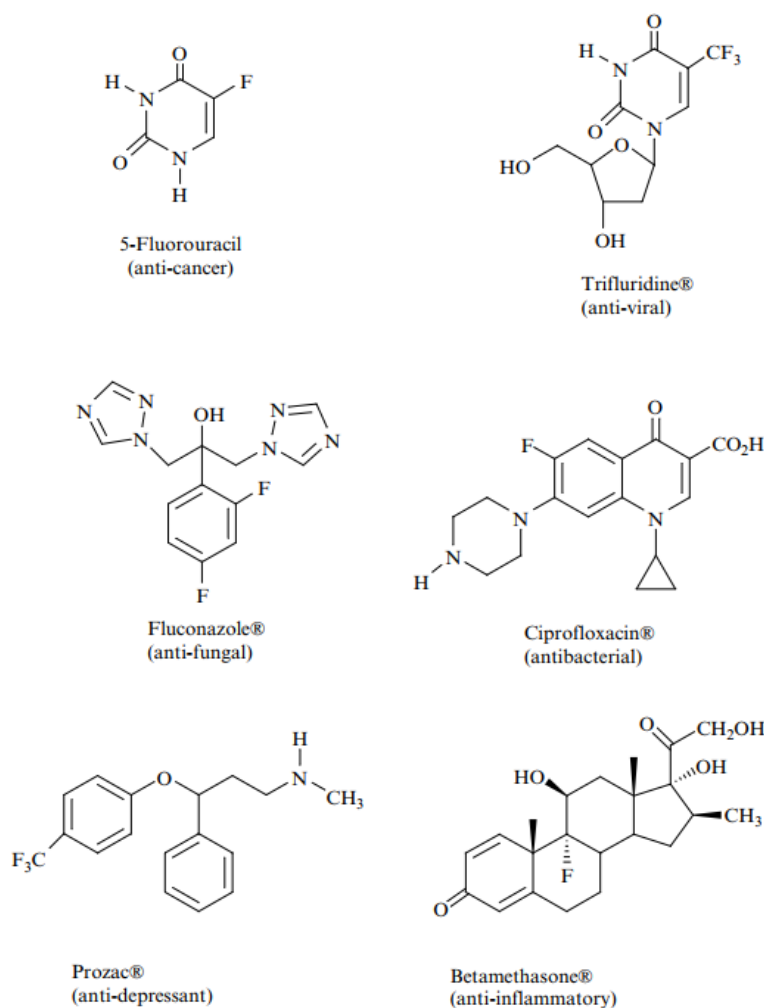


Рисунок 1.2 Деякі найбільш ефективні медичні флуоровмісні препарати.

Вже минуло понад півстоліття, і включення флуору до складу фармацевтичних препаратів для посилення їх фармакологічних властивостей стало стандартною практикою.

Лікарський засіб, який приймається перорально, повинен: а) всмоктуватися через кішківник у кров; б) пройти через ряд фосфоліпідних клітинних мембран, перш ніж досягти потрібного місця; в) зв'язатися і викликати бажаний ефект у відповідному місці фермента або рецептора. Після цього, препарат не повинен метаболізуватися надто швидко та/або утворювати при цьому токсичні побічні продукти. Включення флуору в біологічно активну молекулу може модулювати всі ці функції, а також спричиняти очевидні ефекти підвищення кислотності, або зниження основності відповідних близьких функціональних груп завдяки високій електронегативності флуору.

Окремий атом флуору або більш складний трифлуорметильний замісник, як правило, підвищують ліпофільність ароматичного субстрату і, таким чином, збільшують швидкість транспортування лікарського засобу до активного центру. [7] Іншим фактором може бути зміна кислотності препарату після флуорування, яка підвищує його розчинність. Наприклад, введення флуору в С-6 частину молекули антибактеріального препарату групи флуорхінолонів (Ciproflaxint® Bayer) збільшує швидкість його проникнення в клітину до 70 разів. [8]

Крім того, ізотоп флуор-18 має період напіврозпаду 109 хвилин і розпадається шляхом випромінювання позитронів, тому молекули, які містять цей ізотоп, можна відстежувати за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ). Цей метод особливо корисний для неінвазивного дослідження метаболічних процесів *in vivo*. [9] Наприклад, 2-флуорозедозиглюкоза транспортується в клітині так само, як і звичайна глюкоза, але після швидкого фосфорилування подальший метаболізм інгібується флуором, це ефективно затримує радіоактивну мічену молекулу в клітині. Поглинання флуору-18 дає прямий показник швидкості метаболізму глюкози в досліджуваній частині організму. Неінвазивний моніторинг терапевтичних засобів також може здійснюватися за допомогою флуор-19 магнітно-резонансної томографії (МРТ); незначний природний фон флуору і висока чутливість ¹⁹F ЯМР-спектроскопії відкрили можливість моніторингу дії препарату *in vivo* та відстеження метаболічних шляхів флуоровмісних препаратів.

Величезні успіхи флуоровмісних препаратів продовжують стимулювати дослідження флуору в медичній хімії з метою створення нових ліків.

2. ОСОБЛИВОСТІ ^{19}F ЯМР СПЕКТРОСКОПІЇ

2.1 Загальні закономірності спектрів ^{19}F

Ядро ^{19}F , як і ^1H має спин $\frac{1}{2}$. Природний вміст ізотопу ^{19}F – 100%, магнітний момент його ядра досить великий. Тому чутливість методу ЯМР на ядрах атомів флуору-19 лише трохи (десь в 1.2 рази) поступається чутливості ЯМР-спектроскопії на протонах. З точки зору апаратного оформлення методика вимірювання спектрів на атомах флуору не відрізняється від методики протонного магнітного резонансу. Практично на всіх спектрометрах можна вимірювати ЯМР ^1H та ^{19}F від одного й того ж зразка без зміни детектора, лише варіюючи деякі параметри його налаштування. Це пов'язано з тим, що резонансна частота ядер ^{19}F лише на 6% менше відповідної характеристики протонів.

Внутрішнім еталонам для вимірювання спектрів ядерного магнітного резонансу на флуорі є флуоротрихлорометан (CFCl_3). Його сигнал був прийнятий за 0 м.ч. Данна сполука зручна тим, що дає сигнал в області, де майже не знаходяться інші сигнали ^{19}F . Однак, на відміну від стандарту спектрів ^1H та ^{13}C , тетраметилсилану, сигнал CFCl_3 розташований в діапазоні найслабшого поля, а не в найсильнішому. Тому більшість хімічних зсувів, які виміряні відносно CFCl_3 , мають від'ємні значення. [10]

2.2 Хімічний зсув флуору

Вимірювана резонансна частота будь-якого ЯМР-активного ядра характерним чином залежить від електронного оточення цього ядра. Ефективна напруженість магнітного поля (B_{eff}), яку відчуває ядро атома, що має магнітний момент, відрізняється від накладеного ззовні поля (B_0) наступним чином:

$$B_{\text{eff}} = B_0 - \sigma B_0 \quad (2.1)$$

де σ – безрозмірна величина, названа константою екранування.

Ця константа складається з трьох складових:

$$\sigma = \sigma_{\text{dia}} + \sigma_{\text{para}} + \sigma^i \quad (2.2)$$

Діамагнітна складова, σ_{dia} , відповідає протилежно спрямованому полю, яке виникає внаслідок дії накладеного ззовні магнітного поля на електронну хмару, що оточує ядро. У цьому випадку ближчі до ядра електрони дають більшу ступінь екранування, ніж віддалені.

Парамагнітна складова, σ_{para} , походить від збудження р-електронів зовнішнім полем, і її вплив протилежний впливу діамагнітного екранування. Складова σ^i походить від впливу сусідніх груп, які можуть збільшувати або зменшувати поле на ядрі. На σ також можуть впливати міжмолекулярні ефекти, в більшості випадків, від взаємодії з розчинником. У випадку протонних спектрів присутні тільки s-орбіталі. Таким чином, важливим є лише σ_{dia} , тоді як, на відміну від нього, парамагнітний член σ_{para} є домінуючим у визначенні відносного екранування ядер флуору. Таким чином, «звичайні» інтуїтивно зрозумілі уявлення щодо закономірностей екранування, яку більшість хіміків набули під час роботи зі спектрами ^1H ЯМР, у більшості випадків не застосовуються, коли йдеться про прогнозування відносних хімічних зсувів у ^{19}F ЯМР. Наприклад, ядро фтору в $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ є трохи більше екранованим ($\delta\text{F} = -220$ м.ч.), ніж у $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{F}$ ($\delta\text{F} = -212$ м.ч.).

Існують й інші помітні відмінності між спектрами ЯМР на ядрах флуору і ЯМР на протонах. Наприклад, вплив анізотропних магнітних полів, таких як ті, що генеруються кільцевими електронними струмами у ароматичних угрупованнях, є відносно менш важливим для флуору, ніж для протонного ЯМР. Таким чином, діапазони варіації хімічного зсуву атома флуору при подвійному зв'язку та введеного у бензольне кільце, практично повністю перекриваються. Також слід зазначити значно більшу чутливість одиночних вуглецевих F-

замісників до оточення, ніж вуглецевих CF_2 або CF_3 -замісників. Хімічні зсуви одного флуору, які охоплюють вінільні, арильні та насичені аліфатичні замісники флуору, знаходяться в діапазоні від -70 м.ч. до 238 м.ч., тоді як аналогічний діапазон для груп CF_2 становить від -80 до -130 м.ч., а для групи CF_3 він є ще меншим, від -52 до -87 м.ч.. Загалом, за інших рівних умов, флуор трифлуорометильної групи є менш чутливим до внутрішньомолекулярних донорно-акцепторних взаємодій, ніж флуор CF_2H або $\text{R-CF}_2\text{-R}'$ групи, які, в свою чергу, проявляють до них меншу чутливість захищеними, ніж однофлуорний замісник. [11]

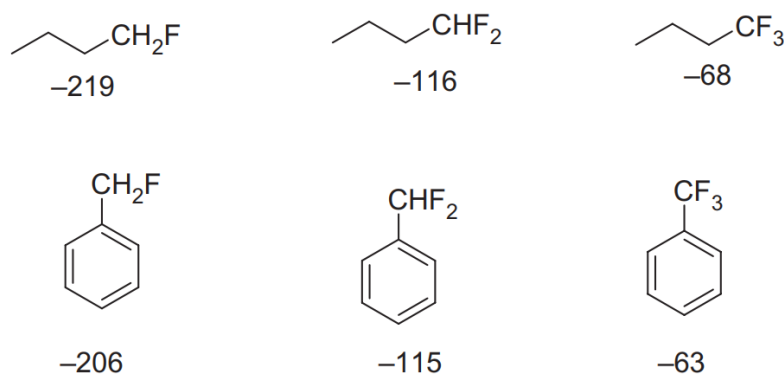


Рисунок 2.1 Хімічні зсуви різних флуоровмісних функціональних груп в аліфатичних та ароматичних молекулах.

2.3 Вплив розчинника на положення сигналів ядер флуору-19 в спектрах ЯМР.

Для найпоширеніших розчинників, які використовуються для отримання ЯМР-спектрів, а саме CDCl_3 , DMSO-d_6 , ацетону- d_6 та інших, варіації положення сигналів ядер флуору-19 зазвичай не спостерігається, як видно з даних табл. 3.1 для спектрів ряду флуоровмісних сполук у різних розчинниках. Варіація хімічного зсуву флуору-19 не перевищує ± 1 м.ч. (ppm). [12]

Таблиця 2.1 Хімічні зсуви деяких флуорорганічних сполук в різних розчинниках.

Compound	CDCl_3 δ	$\text{DMSO}-d_6$ δ	$\text{Acetone}-d_6$ δ	$\text{Benzene}-d_6$ δ	CD_3OD δ
CF_3CHClBr	-76.5	-75.1	-76.3	-76.6	-77.5
$\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$	-139.2	-140.4	-141.1	-139.7	-141.8
	-127.4	-127.1	-128.5	-127.8	-129.4
fluorobenzene	-113.6	-113.1	-114.2	-113.3	-115.2
1-fluorooctane	-218.5	-216.8	-218.4	-218.2	-219.7

Таким чином, в цій роботі при наведенні положення сигналів ^{19}F не буде згадуватися конкретний розчинник, хоча більшість спектрів була виміряна у CDCl_3 .

2.4 Спін-спінова взаємодія в спектрах ядерного магнітного резонансу на ядрах флуору-19

Більшість спектрів ЯМР на ядрах флуору-19 є спектрами першого порядку (тобто таких, в яких сусідні мультиплетні сигнали не перекриваються). Правила формування розщеплення в них є подібними, і це означає, що, оскільки ядра флуору-19 і протію мають спінове число $I=1/2$, характер розщеплення сигналів, яке обумовлено гетероядерною спін-спіновою взаємодією, буде відповідати правилу $(n+1)$. Таким чином, сигнали у спектрі ^{19}F ЯМР будуть демонструвати мультиплетність, яка обумовлена як спін-спіновим зв'язком між сусідніми нееквівалентними атомами флуору, так зв'язком між ядрами протію та флуору.

Гомоядерні константи спін-спінового зв'язку (ССВ) між атомами флуору зазвичай є відносно великими у порівнянні з відповідними константами атомів водню, при цьому гемінальні константи зазвичай змінюються в межах 100-290 Гц, але сильно залежать від хімічного оточення конкретних атомів флуору.

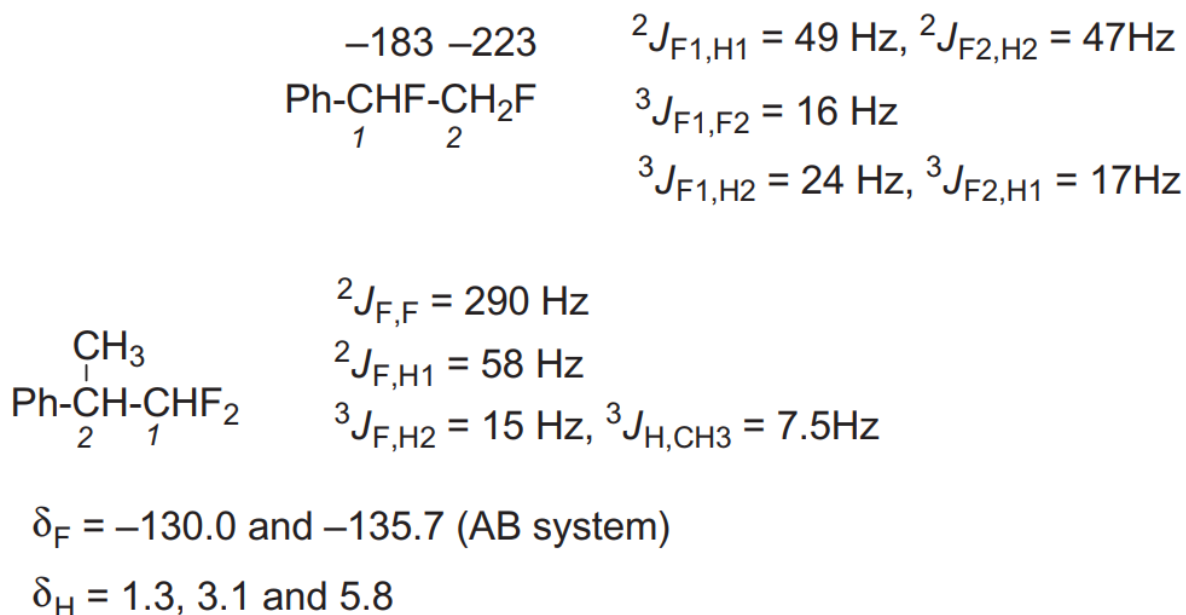


Рисунок 2.2 Приклади констант спін-спінової взаємодії F-F та H-F.

Константи ССВ між атомами флуору і протію у насичених сполуках також є достатньо великими, і залежать від того, чи ми маємо справу з одним фтором, групою CF_2 або групою CF_3 . Константи зв'язку між атомами, які розділені двома ординарними зв'язками для одного флуору знаходяться в діапазоні 47-55 Гц, тоді як для групи CF_2H вони є трохи більшими і становлять близько 57 Гц. Константи ССВ між атомами, які розділяють три ковалентні зв'язками, демонструють ще більшу варіацію, причому найсильнішими є константи зв'язку між віцинальними F і H, які спостерігаються для одного флуорвмісного замісника: 21-27 Гц. На противагу цьому, діапазон для констант ССВ з групою CF_2 знаходиться в межах 14-22 Гц, а віцинальний зв'язок атома H з групою CF_3 зазвичай становить лише 7-11 Гц.

3. СИНТЕЗ Z-3-(ДИЕТИЛАМІНО)-2-ФЛУОРОПРОПЕНАЛЯ

Загальна схема синтезу цільової вихідної молекули приведена на рисунку В.1 і включає декілька послідовних стадій.

3.1 Синтез 2,2,3,3-тетрафлуоропропіл бензолсульфоната

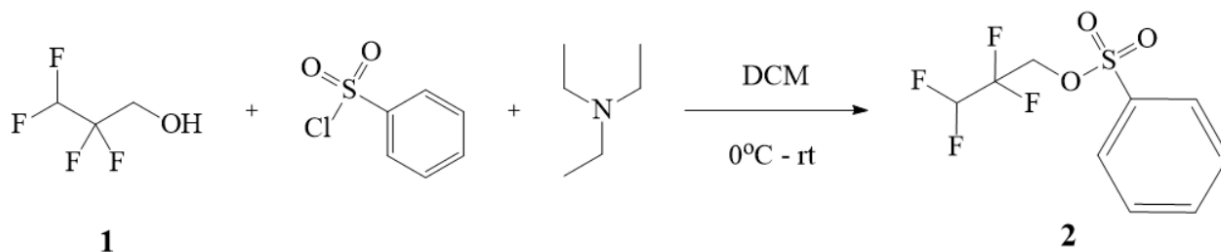


Рисунок 3.1 Схема синтезу 2,2,3,3-тетрафлуоропропіл бензолсульфоната.

Для синтезу 2,2,3,3-тетрафлуоропропіл бензолсульфоната використовували комерційно доступну речовину 2,2,3,3-тетрафлуоропропан-1-ол (1), який був ідентифікований за його спектром протонного магнітного резонансу, який також підтверджує його достатню чистоту (відсутність домішок).

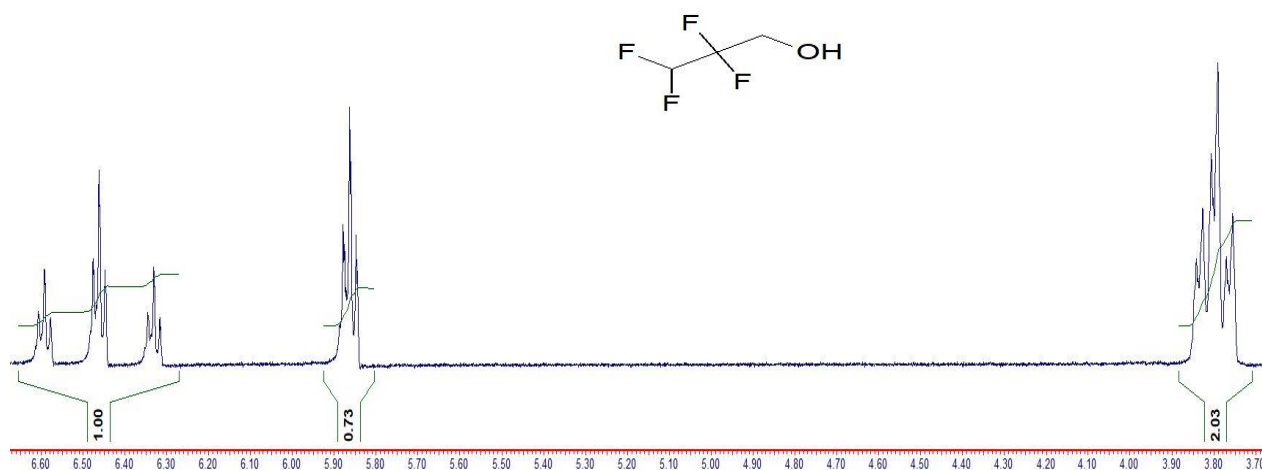


Рисунок 3.2 ¹H ЯМР спектр 2,2,3,3-тетрафлуоропропан-1-ола.

Методика синтезу: Речовина (1) (300 г, 2.273 моль) та Et₃N (тріетиламін) (380 мл, 2.72 моль) розчиняли в 2.5 л сухого DCM (дихлорметан) та охолоджували до 0°C. Потім через крапельну воронку повільно прикапували бензолсульфоніл хлорид (305 мл, 2.39 моль) та залишали реакційну суміш (надалі – РС) перемішуватися протягом ночі з повільним доведенням до кімнатної температури. На наступний день РС промивали водою (4x700мл) через екстракційну воронку, сушили органічну фазу за допомогою безводного Na₂SO₄, фільтрували та випаровували під вакуумом з отриманням 585 г речовини (2), яку використовували в наступних перетвореннях без додаткового очищення. Вихід ~ 94%.

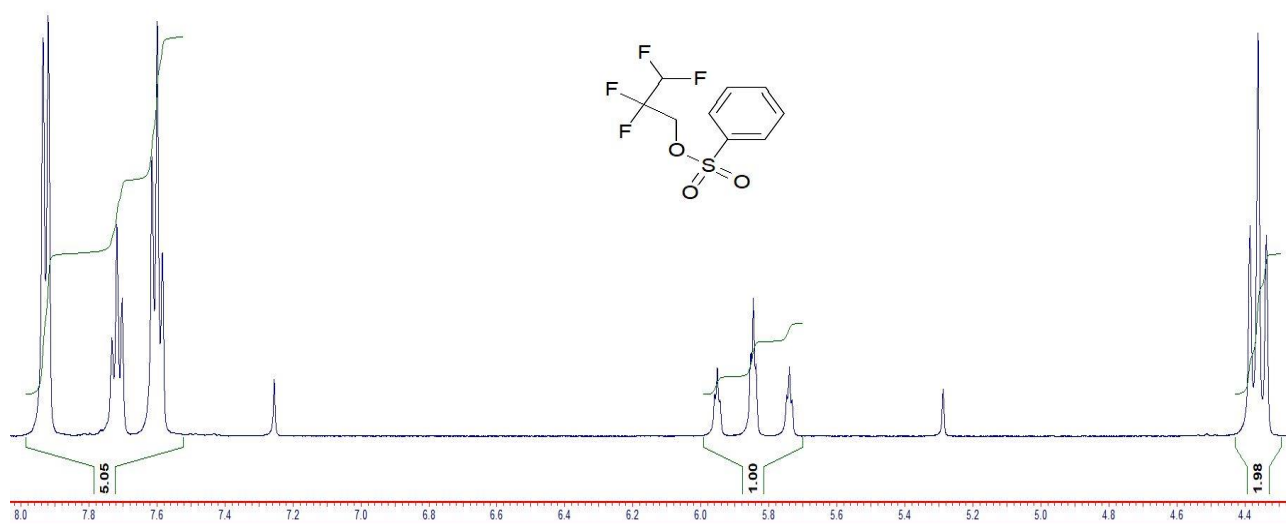


Рисунок 3.3 ¹H ЯМР спектр 2,2,3,3-тетрафлуоропропіл бензолсульфоната.

3.2 Синтез 2,3,3-трифлуоропроп-1-ен-1-іл бензолсульфоната

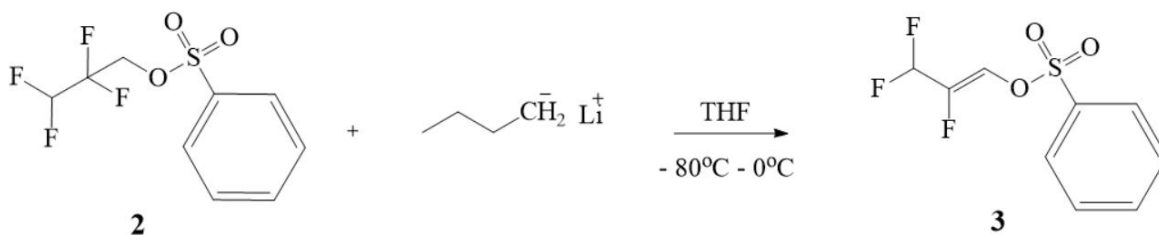


Рисунок 3.4 Схема синтезу 2,3,3-трифлуоропроп-1-ен-1-іл бензолсульфоната.

Методика синтезу: 95 г сполуки (2) розчиняємо в 1 л сухого THF (тетрагідрофуран), створюємо інертну атмосферу за допомогою аргону, та охолоджуємо розчин до -80°C використовуючи рідкий азот. До суміші через крапельну воронку повільно додаємо nBuLi (2.5 М розчин в гексані, 300 мл, 2.2 екв.) впродовж 40 хв. Через 15 хв. перемішування, починаємо додавати до РС воду (200 мл) через крапельну воронку. Після того як температура РС підніметься до 0°C, суміш випаровується під вакуумом, щоб позбутися більшої частини розчинника. Після цього заливаємо речовину DCM (2 л) та промиваємо водою (3x700мл), сушимо від води з Na₂SO₄, та випаровуємо розчинник під вакуумом, з отриманням ~ 80 г сполуки (3), яку можна використовувати в наступних перетвореннях без додаткового очищення.

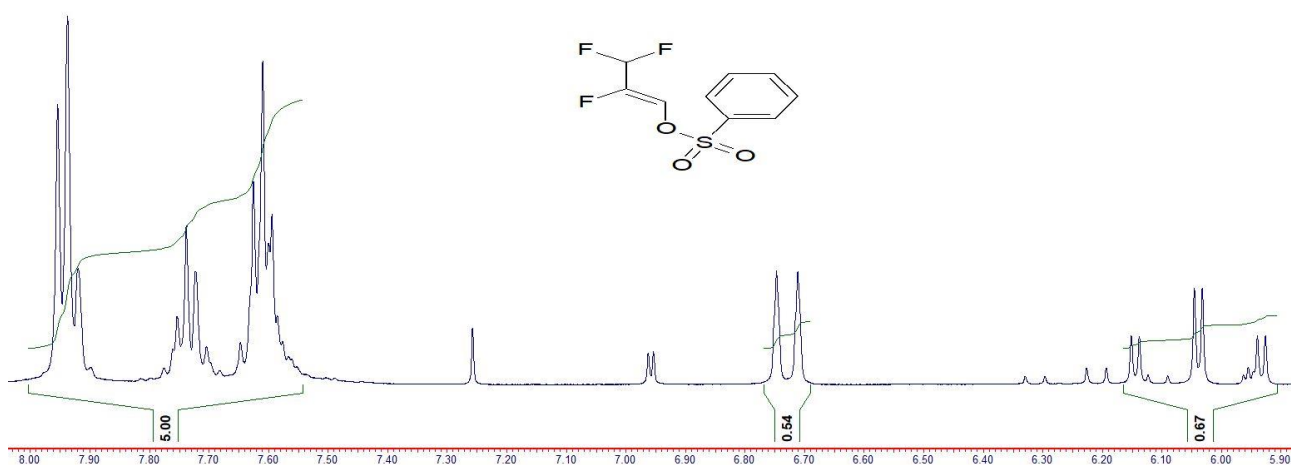


Рисунок 3.5 ¹H ЯМР спектр 2,3,3-трифлуоропроп-1-ен-1-іл бензолсульфоната.

3.3 Синтез Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналю

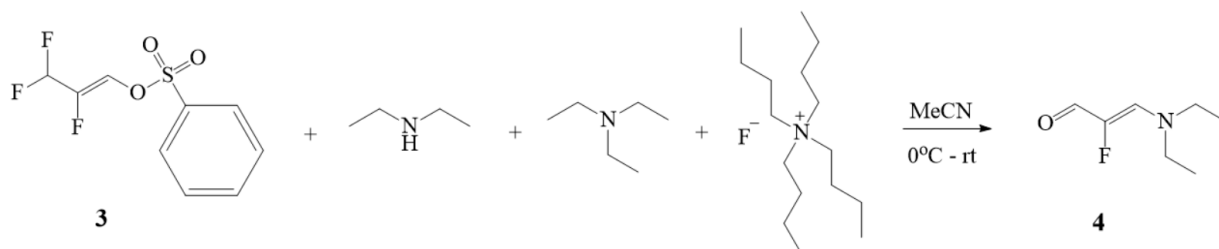


Рисунок 3.6 Схема синтезу Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналю.

Методика синтезу: речовина (3) 320 г розчиняється в 2.5 л MeCN (ацетонітрил) та охолоджується до 0°C. Потім додаємо Et₂NH (145 мл, 1.1 екв.), Et₃N (213мл, 1.2 екв.) та TBAF (тетрабутіламоній фторид) (100 мл, ~0.1 екв.), після чого PC залишається з поступовим підйомом температури до кімнатної протягом ночі. Зранку PC випаровується під вакуумом від більшої частини MeCN, розбавляється DCM (2.5 л), та промивається водою (4x700мл) в екстракційній воронці. Після сушки за допомогою безводного Na₂SO₄ та випаровування розчинника отримаємо 280 г суміші.

Для очищення цільового продукту (4) від домішок використовували метод хроматографії, елюент – EtOAc (етилацетат), R_f продукту – 0.4. Після очищення та сушки від залишків розчинника, отримали 80 г речовини (4) з чистотою > 95%.

Вихід продукту (4) відносно речовини (1) складає ~ 30%.

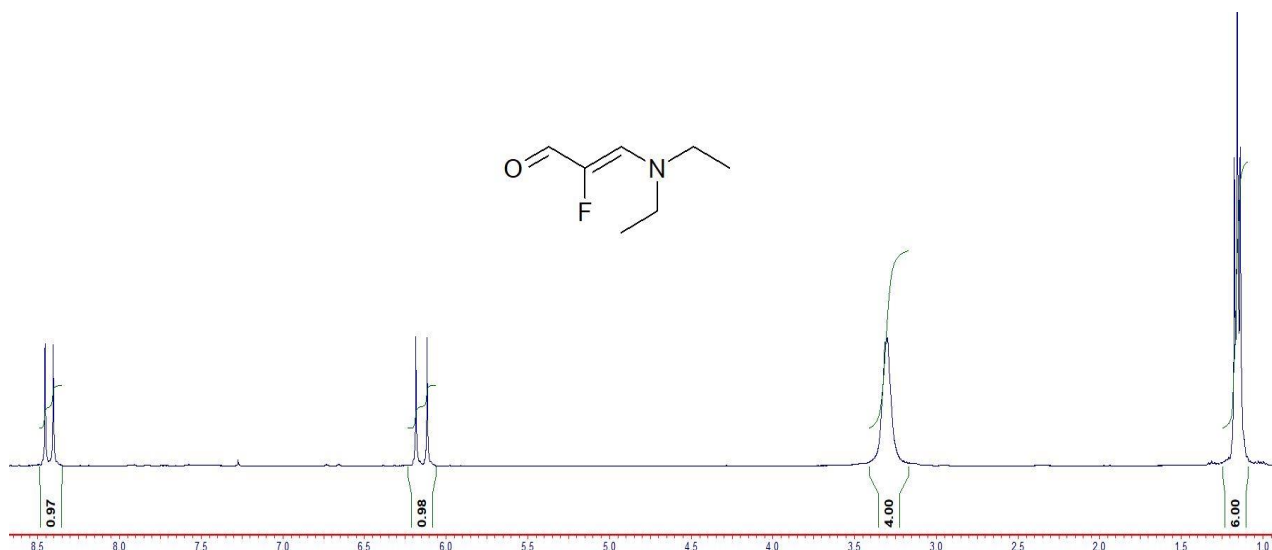


Рисунок 3.7 ^1H ЯМР спектр Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналю.

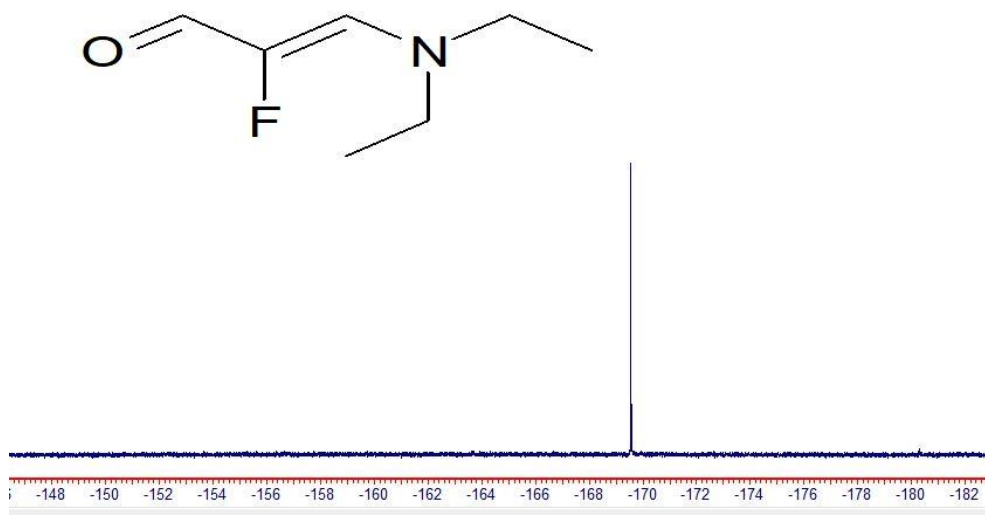


Рисунок 3.8 ^{19}F ЯМР спектр Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналю.

4. СИНТЕЗ ФЛУОРО-ЗАМІЩЕНИХ N-ГЕТЕРОЦИКЛІВ

4.1 Синтез 5-флуоро-2-(піперидин-4-іл)піримідин трифлуороацетата

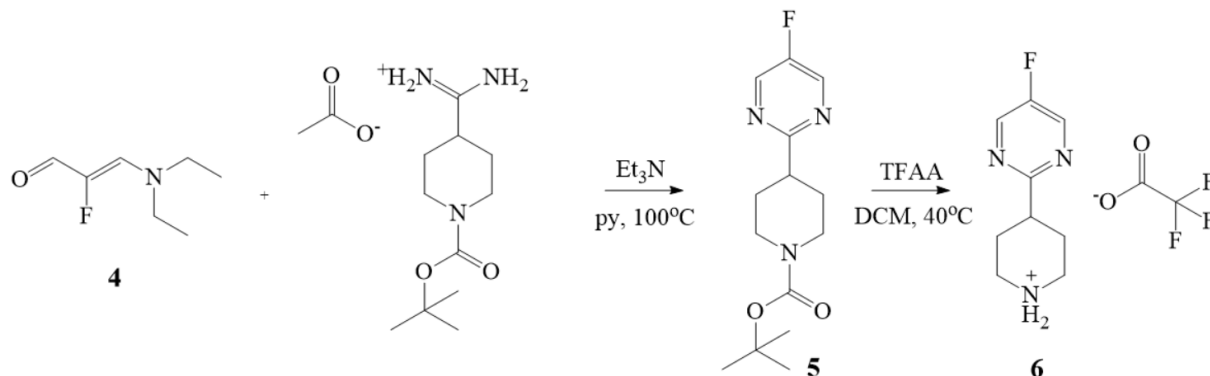


Рисунок 4.1 Схема синтезу 5-флуоро-2-(піперидин-4-іл)піримідин трифлуороацетата.

Методика синтезу: Сполуку (4) (3г, 0.0207моль) і трет-бутил-4-карбамімідоїл-піперидин-1-карбоксилат ацетат (6.5 г, 0.0227моль) розчиняємо в піридині (30 мл), додаємо до суміші Et₃N (3 мл) та перемішуємо 10 годин при температурі 100°C. Після охолодження до кімнатної температури, упарюємо розчинник під вакуумом. Очищення речовини проводили за допомогою хроматографії, елюент – гексан/етилацетат (7:3). Отримали 4.7 г речовини (5). Вихід – 82%.

Чисту речовину (5) 4.7 г розчиняємо в DCM, додаємо TFAA (тріфлуороцтова кислота) (5 мл) та перемішуємо 3 години за температури 40°C. Потім упарюємо суміш під вакуумом, затираємо в МТВЕ (трет-бутил метиловий етер), фільтруємо, промиваємо фільтрат додатково МТВЕ, сушимо під вакуумом з отриманням 4.2 г сполуки (6). Вихід – 85%.

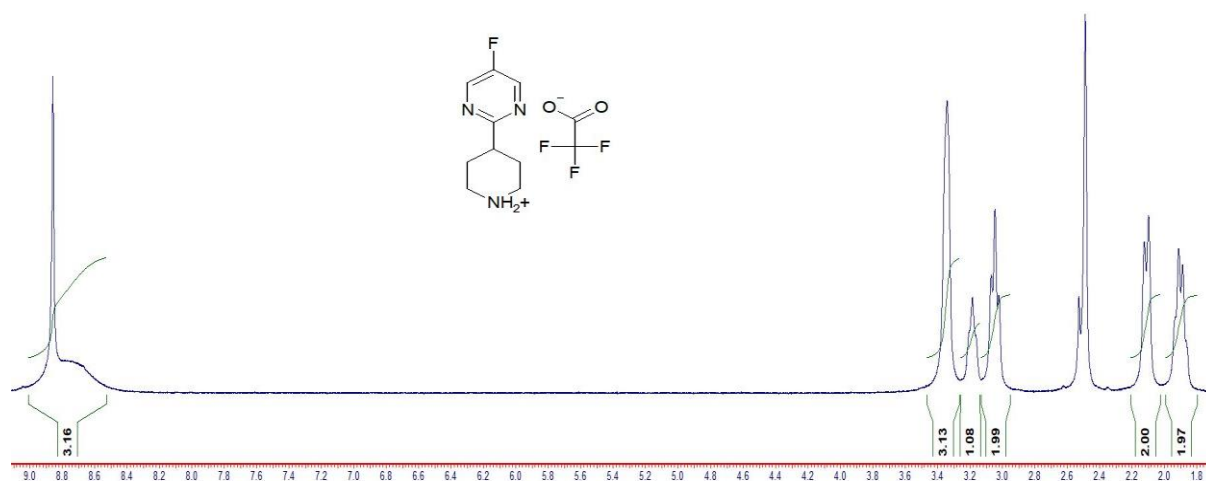


Рисунок 4.2 ^1H ЯМР спектр 5-флуоро-2-(піперидин-4-іл)піримідин трифлуороацетата.

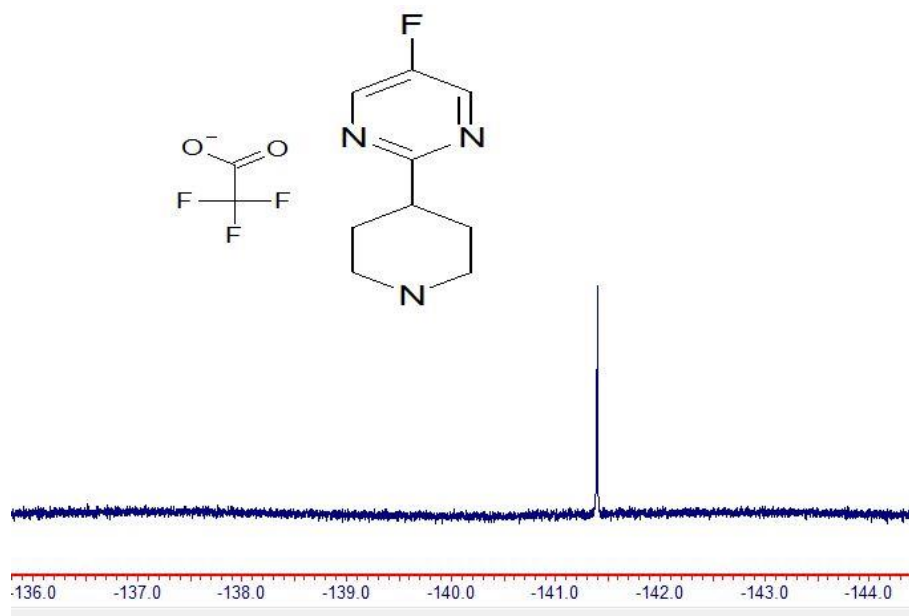


Рисунок 4.3 ^{19}F ЯМР спектр 5-флуоро-2-(піперидин-4-іл)піримідин трифлуороацетата.

4.2 Синтез 2-(азетидин-3-іл)-5-флуоропіримідин трифлуороацетата

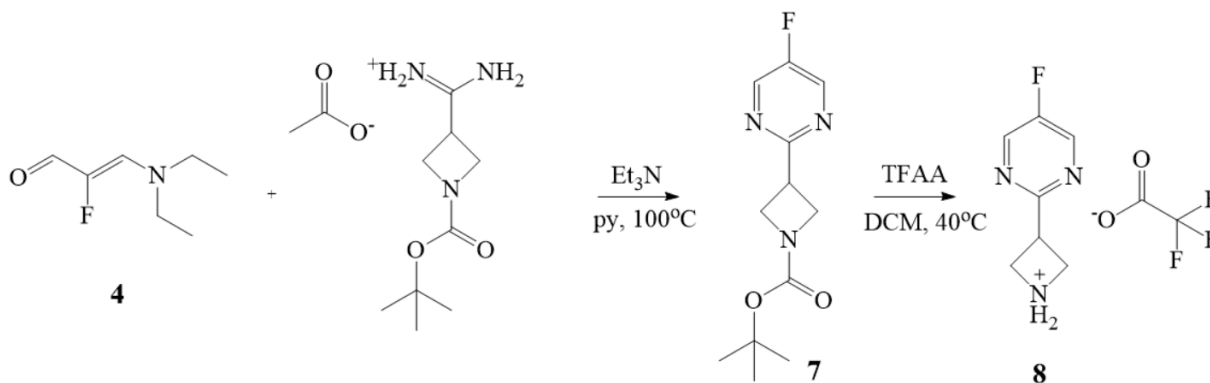


Рисунок 4.4 Схема синтезу 2-(азетидин-3-іл)-5-флуоропіримідин трифлуороацетата

Методика синтезу: Сполуку (4) (3 г, 0.0207 моль) і трет-бутил 3-карбамімідоїл-азетидін-1-карбоксилат ацетат (5.9 г, 0.0227 моль) розчиняємо в піридині (30 мл), додаємо до суміші Et₃N (3 мл) та перемішуємо 10 годин при температурі 100°C. Після охолодження до кімнатної температури, упарюємо розчинник під вакуумом. Очищення речовини проводили за допомогою хроматографії елюент – гексан/етилацетат (7:3). Отримали 3.6 г речовини (7). Вихід – 70%.

Речовину (7) розчиняємо в DCM (40 мл), додаємо TFAA (3 мл) та перемішуємо 3 години за температури 40°C. Потім упарюємо суміш під вакуумом, затираємо в МТВЕ, фільтруємо, промиваємо фільтрат додатково МТВЕ, та сушимо під вакуумом з отриманням 3 г сполуки (8). Вихід – 79%.

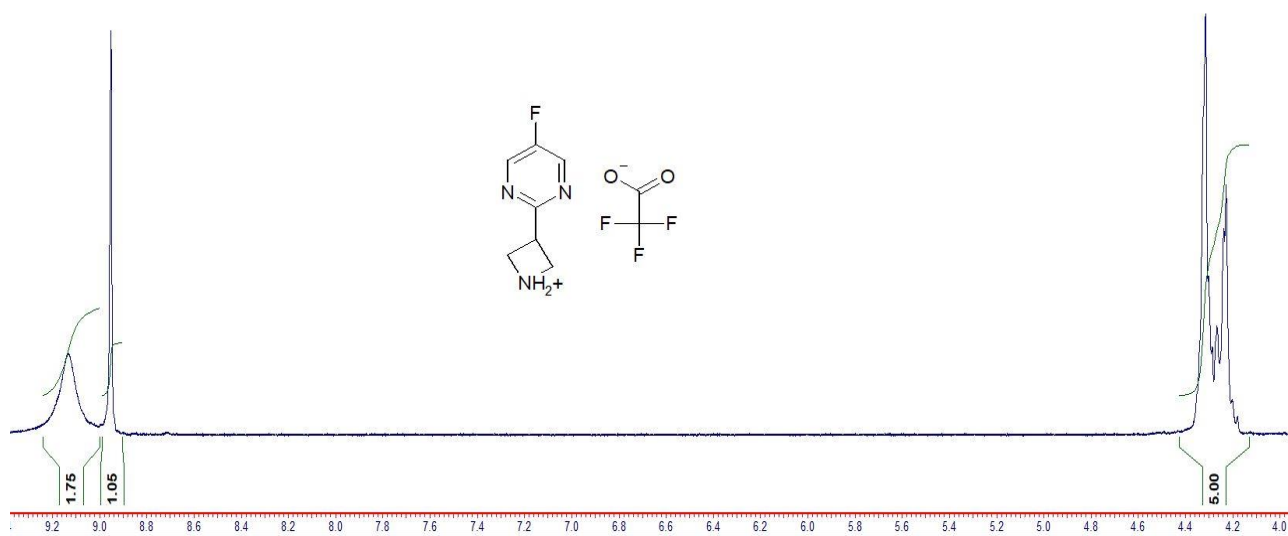


Рисунок 4.5 ^1H ЯМР спектр 2-(азетидин-3-іл)-5-флуоропіримідин трифлуороацетата.

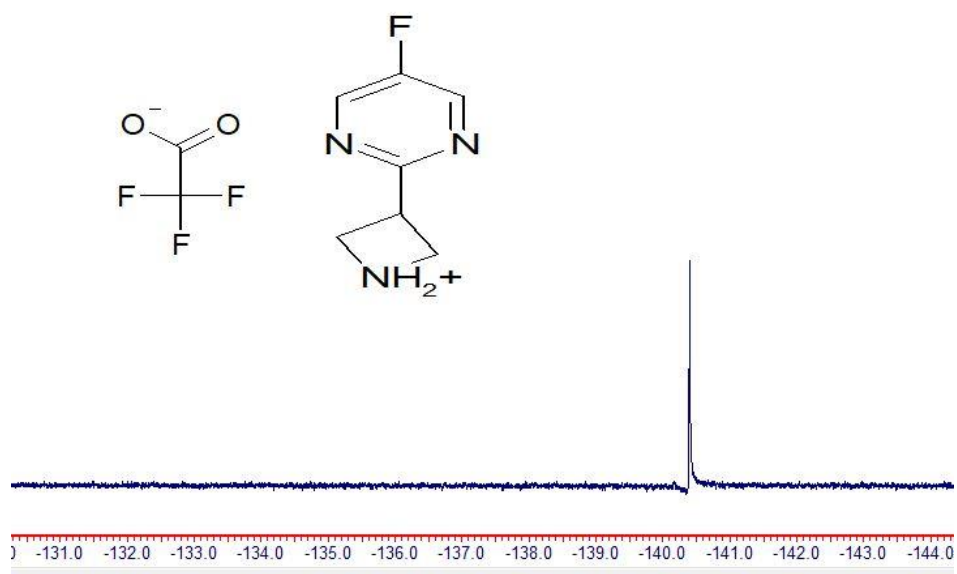


Рисунок 4.6 ^{19}F ЯМР спектр 2-(азетидин-3-іл)-5-флуоропіримідин трифлуороацетата.

4.3 Синтез 4-флуоро-1-метил-1Н-піррол-2-карбоксільної кислоти

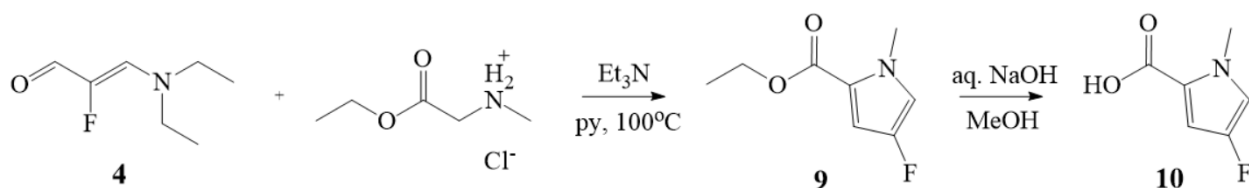


Рисунок 4.7 Схема синтезу 4-флуоро-1-метил-1Н-піррол-2-карбоксільної кислоти.

Методика синтезу: Сполуку (4) (3 г, 0.0207 моль) і етил-2-(метиламіно)ацетат гідрохлорид (3.8 г, 0.0248 моль) розчиняємо в піридині (30 мл), додаємо до суміші Et_3N (3 мл) та перемішуємо 10 годин при температурі 100°C . Після охолодження до кімнатної температури, упарюємо розчинник під вакуумом. Очищення речовини проводили за допомогою хроматографії, елюент – гексан/етилацетат (7:3). Отримали 1.7 г речовини (9). Вихід – 40%.

Чисту речовину (9) (1.7 г, 0.0083 моль) розчиняємо в 20 мл MeOH та додаємо до суміші 20 мл водного NaOH (3 М). Витримуємо при 40°C протягом ночі, після цього упарюємо розчинник під вакуумом. Екстрагуємо за допомогою MTBE з води (3x10 мл); підкислюємо воду до $\text{pH} < 5$ (1М HCl), та екстрагуємо ще раз MTBE (3x10 мл). Органічну фракцію після другої екстракції сушимо з Na_2SO_4 , та упарюємо під вакуумом, з отриманням 1 г чистої речовини (10). Вихід – 85%.

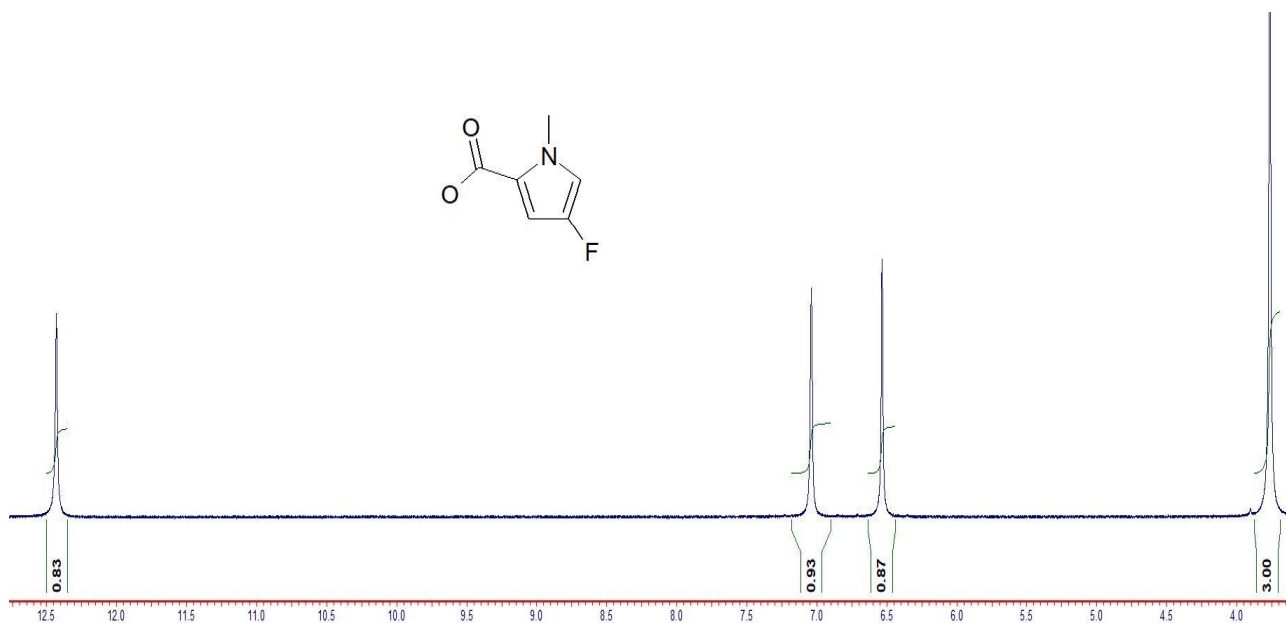


Рисунок 4.8 Спектр ^1H ЯМР 4-флуоро-1-метил-1Н-піррол-2-карбоксильної кислоти.

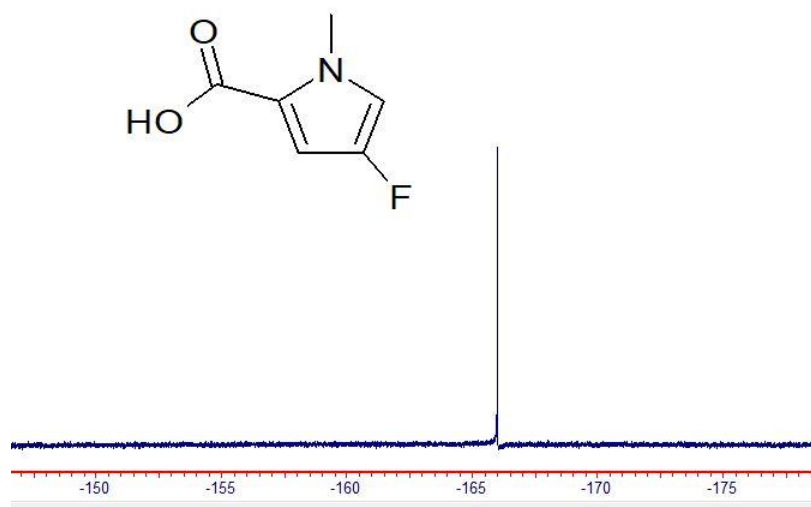


Рисунок 4.9 Спектр ^{19}F ЯМР 4-флуоро-1-метил-1Н-піррол-2-карбоксильної кислоти.

4.4 Синтез 5-флуоропіримідин-2-аміна

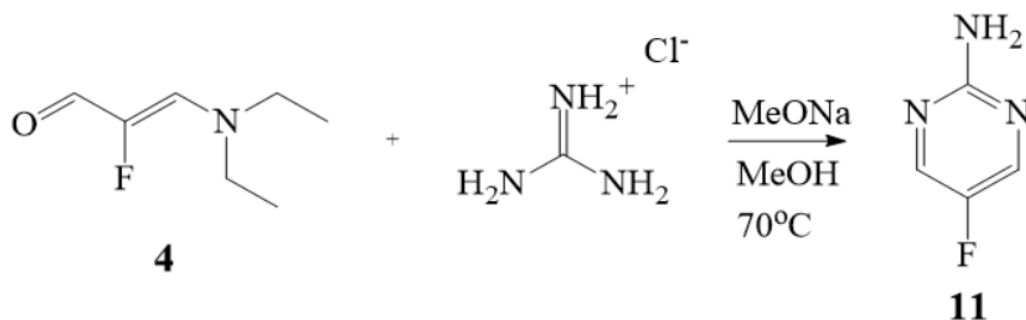
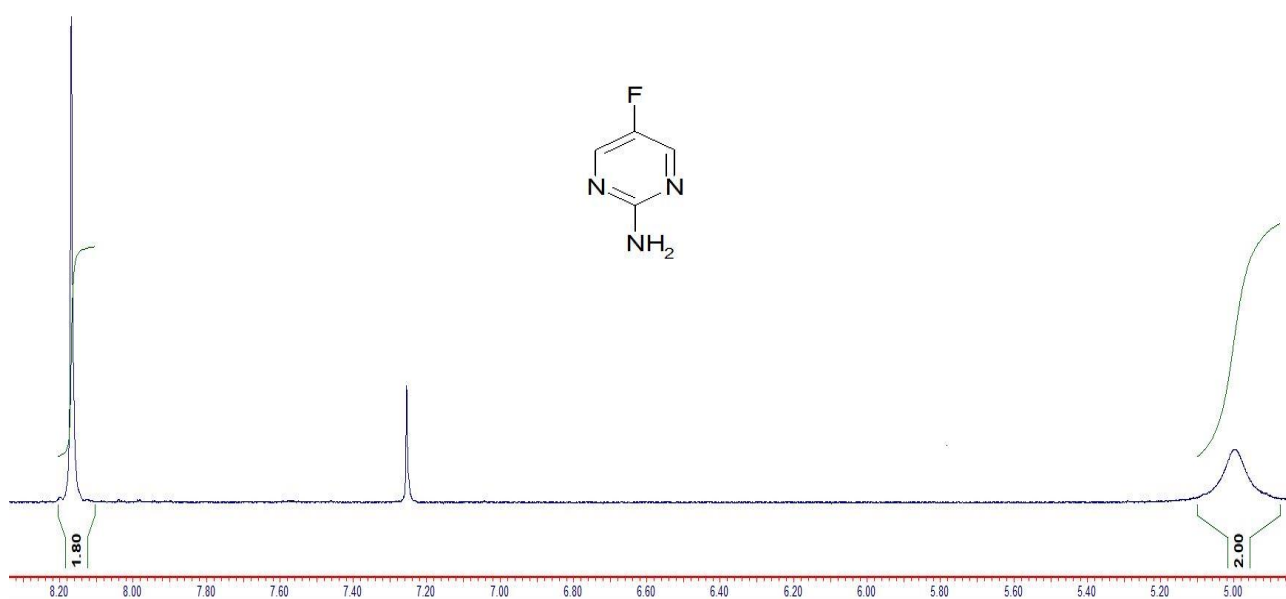


Рисунок 4.10 Схема синтезу 5-флуоропіримідин-2-аміна.

Методика синтезу: Сполуку (4) (3 г, 0.0207 моль) та гуанідин гідрохлорид (2.4 г, 0.025 моль) розчиняємо в 50 мл MeOH, додаємо до суміші MeONa (метилат натрію, 3.35 г, 0.062 моль) та залишаємо перемішуватися 8 годин при температурі 70°C. Після упарювання розчинника, суміш очищали за допомогою хроматографічної колонки, елюент – DCM-MeOH (9:1). Отримали 1.05 г чистої речовини (11). Вихід – 45%.

Рисунок 4.11 Спектр ^1H ЯМР 5-флуоропіримідин-2-аміна.

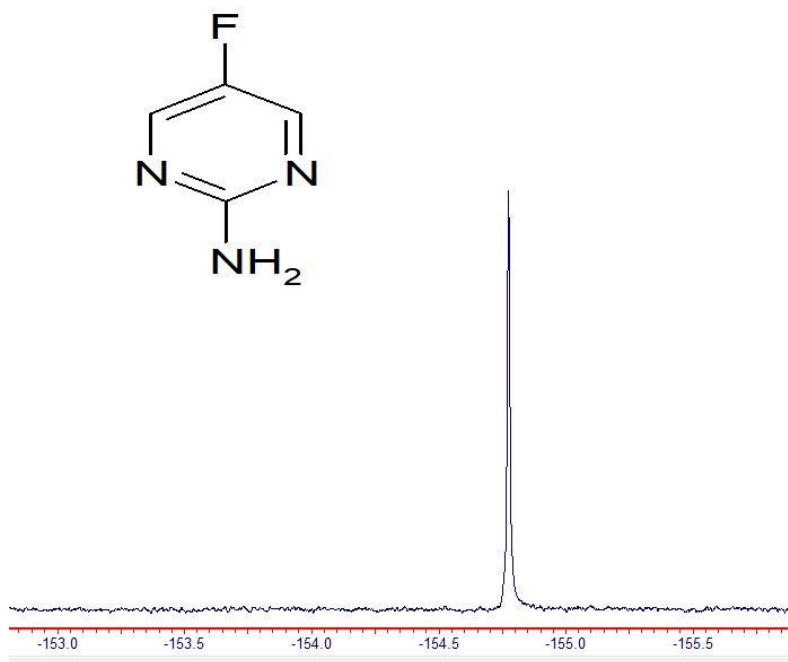


Рисунок 4.12 Спектр ^{19}F ЯМР 5-флуоропіримідин-2-аміна.

4.5 Синтез 5-флуоро-2,2'- біпіримідину

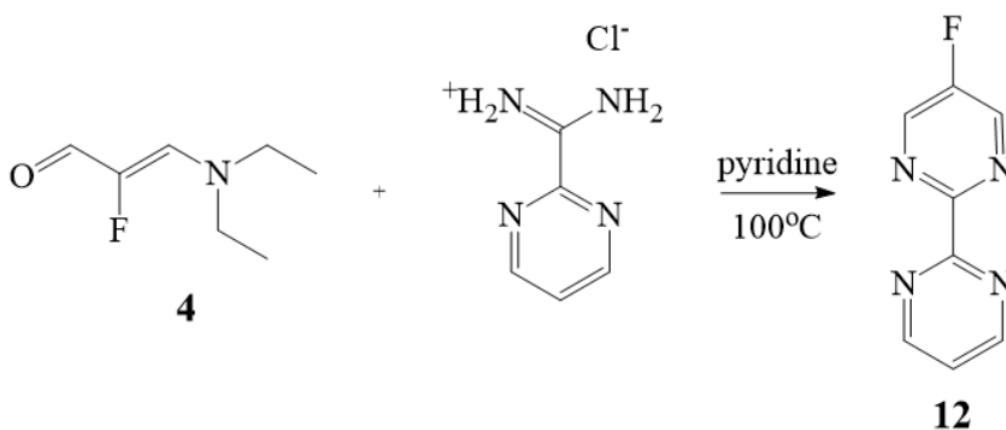


Рисунок 4.13 Схема синтезу 5-флуоро-2,2'- біпіримідину

Методика синтезу: Сполуку (4) (3 г, 0.0207 моль) та піримідин-2-карбоксіамід гідрохлорид (3.9 г, 0.025 моль) розчиняємо в 50 мл піридину та витримуємо при 100°C 10 годин. Після охолодження, упарюємо розчинник під

вакуумом та проводимо очистку речовини за допомогою хроматографії, елюент – етилацетат. Отримали 2.2 г чистої речовини (12). Вихід – 60%.

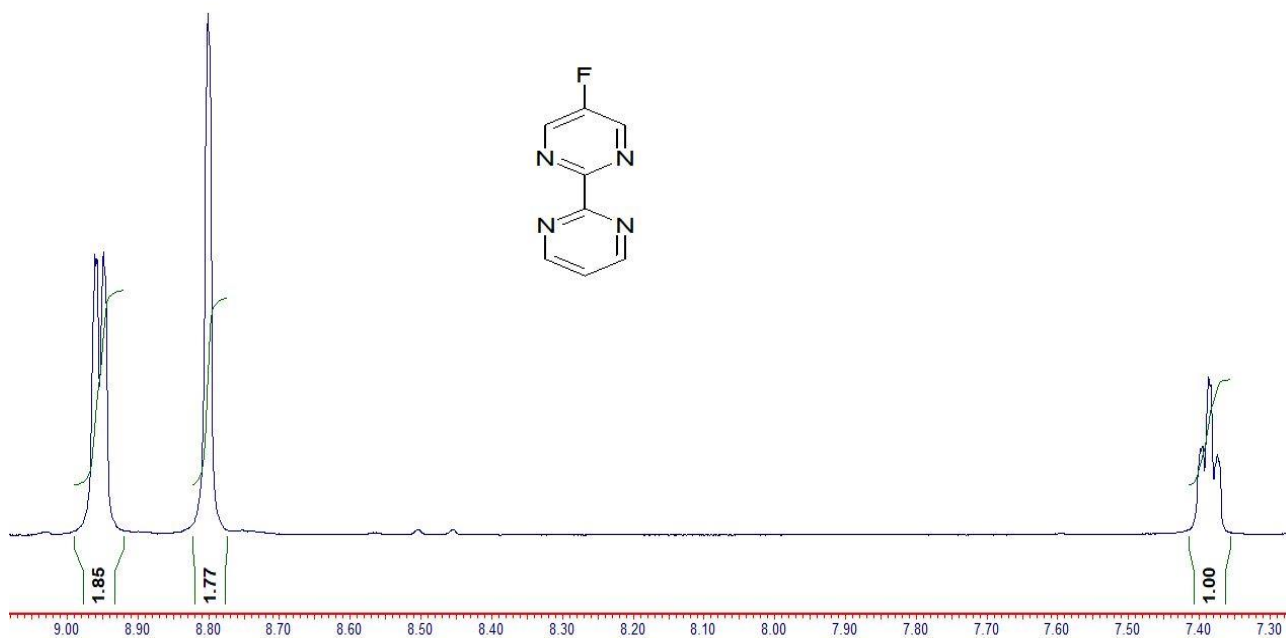


Рисунок 4.14 Спектр ^1H ЯМР 5-флуоро-2,2'-біпіримідину.

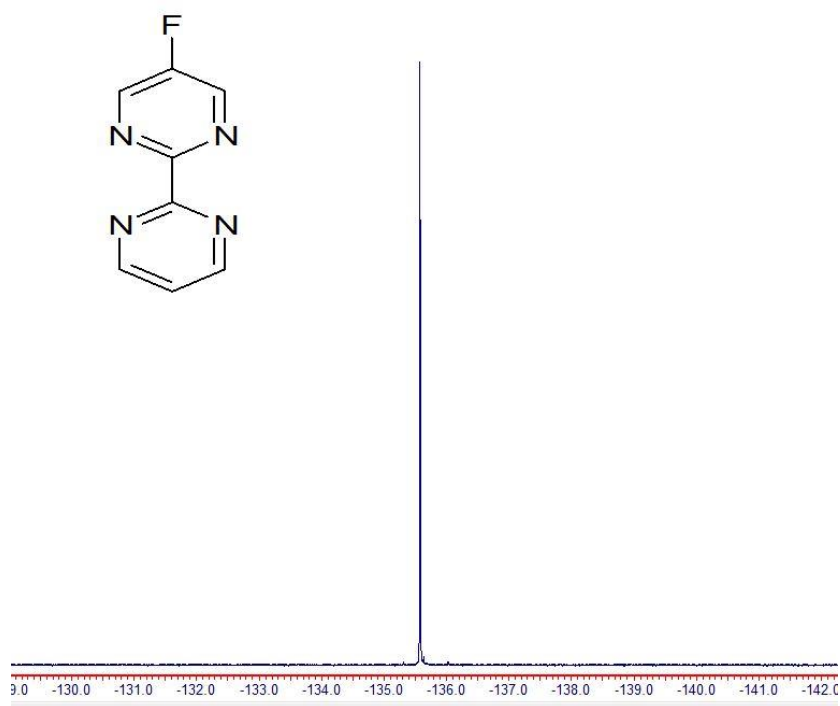


Рисунок 4.15 Спектр ^{19}F ЯМР 5-флуоро-2,2'-біпіримідину.

4.6 Синтез 3-бromo-6-флуоропіразоло[1,5-a]піримідину

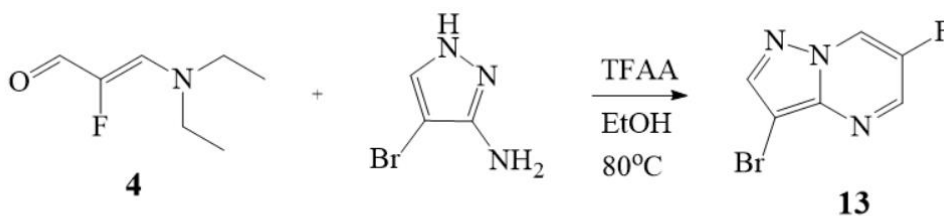


Рисунок 4.16 Схема синтезу 3-бromo-6-флуоропіразоло[1,5-a]піримідину.

Методика синтезу: Сполуку (4) (3 г, 0.0207 моль) та 4-бromo-1H-піразол-3-амін (3.6 г, 0.023 моль) розчиняємо в 60 мл EtOH (етанол), додаємо 3 мл TFAA та витримуємо при 80°C 10 годин. Після охолодження, упарюємо розчинник під вакуумом та проводимо очистку речовини за допомогою хроматографії, елюент гексан-етилацетат (8: 2). Отримали 3.3г чистої речовини (13). Вихід – 75%.

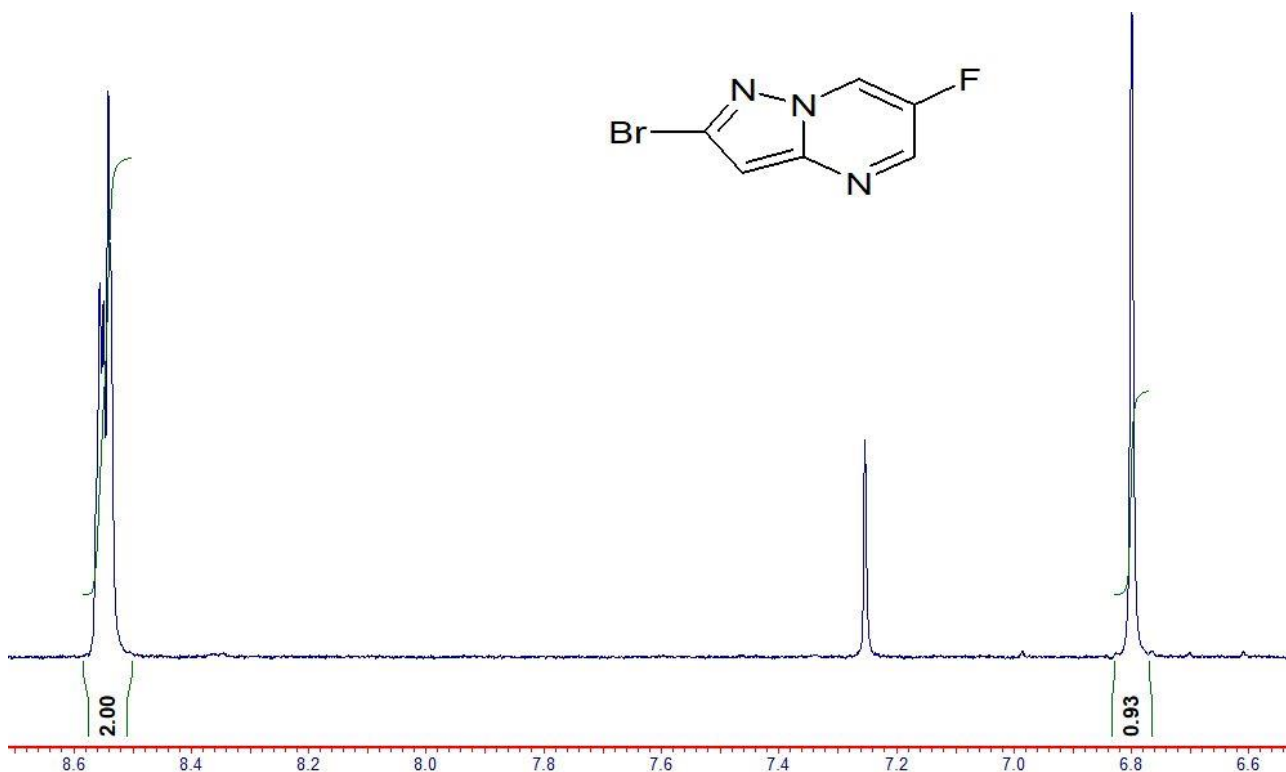


Рисунок 4.17 Спектр ¹H ЯМР 3-бromo-6-флуоропіразоло[1,5-a]піримідину.

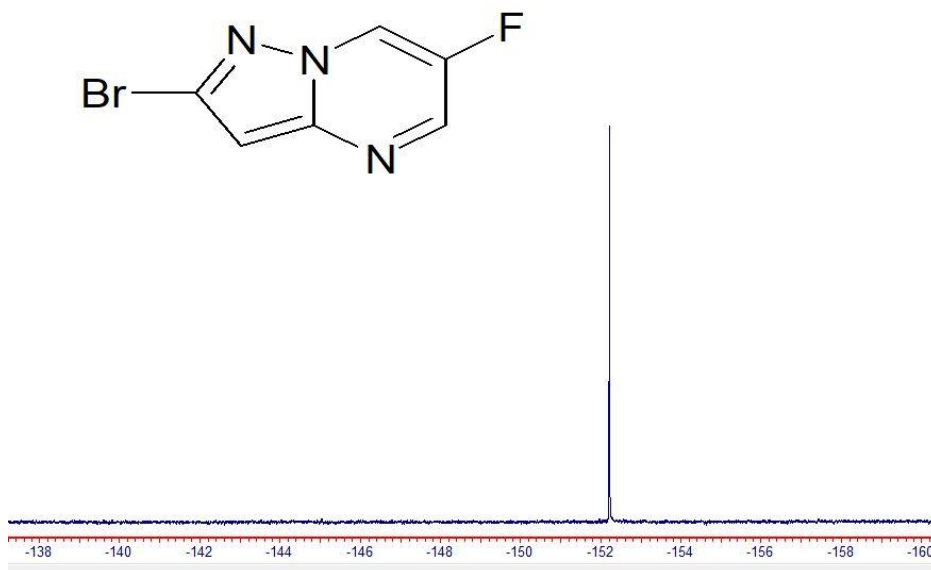


Рисунок 4.18 Спектр ^{19}F ЯМР 3-бромо-6-флуоропіразоло[1,5-а]піримідину.

4.7 Синтез 2-бромо-6-флуоропіразоло[1,5-а]піримідину

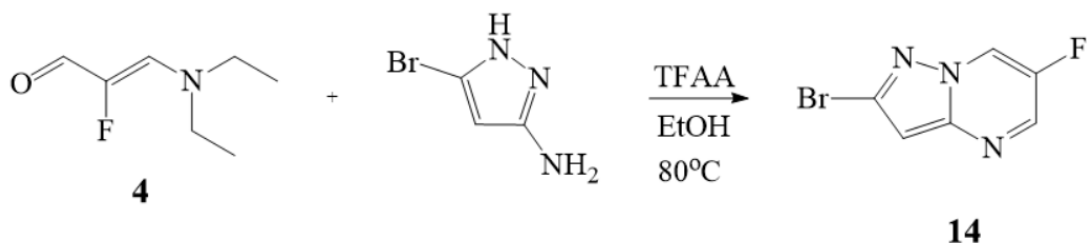


Рисунок 4.19 Схема синтезу 2-бромо-6-флуоропіразоло[1,5-а]піримідину.

Методика синтезу: Сполуку (4) (3г, 0.0207 моль) та 3-бромо-1Н-піразол-5-амін (3.6 г; 0.023 моль) розчиняємо в 60 мл EtOH, додаємо 3 мл TFAA та витримуємо при 80°C 10 годин. Після охолодження, упарюємо розчинник під вакуумом та проводимо очистку речовини за допомогою хроматографії, елюент гексан/етилацетат (8:2). Отримали 3.1 г чистої речовини (14). Вихід – 70%.

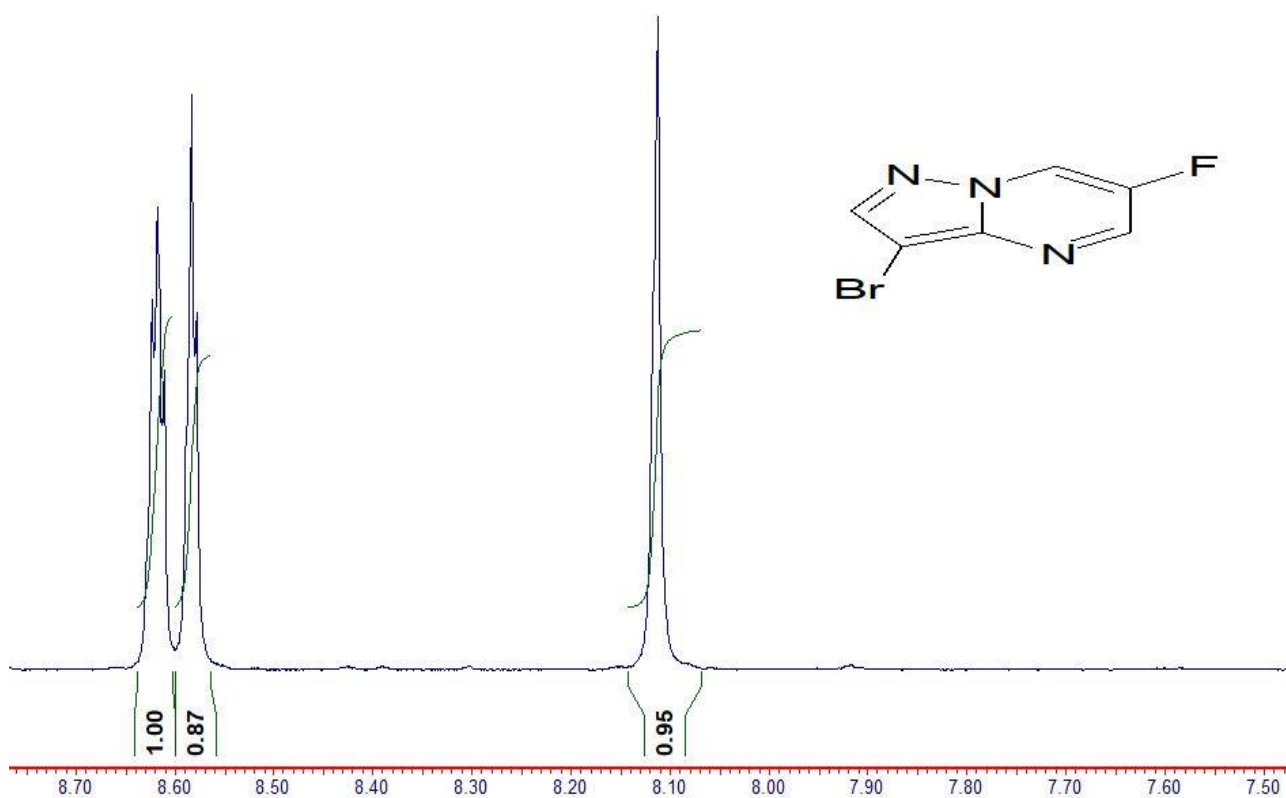


Рисунок 4.20 Спектр ¹H ЯМР 2-бromo-6-флуоропіразоло[1,5-а]піримідину.

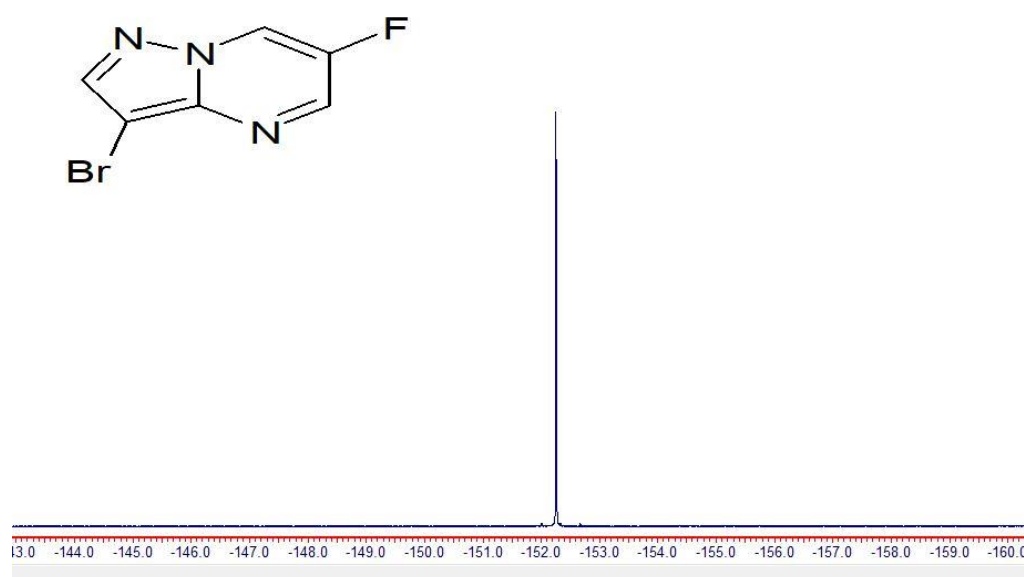


Рисунок 4.21 Спектр ¹⁹F ЯМР 2-бromo-6-флуоропіразоло[1,5-а]піримідину.

Загальний механізм реакції гетероциклізації, яка приводить до утворення гетероциклічних флуоровмісних продуктів можна представити наступною

схемою, на прикладі взаємодії Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналю з 5-амінопіразолом:

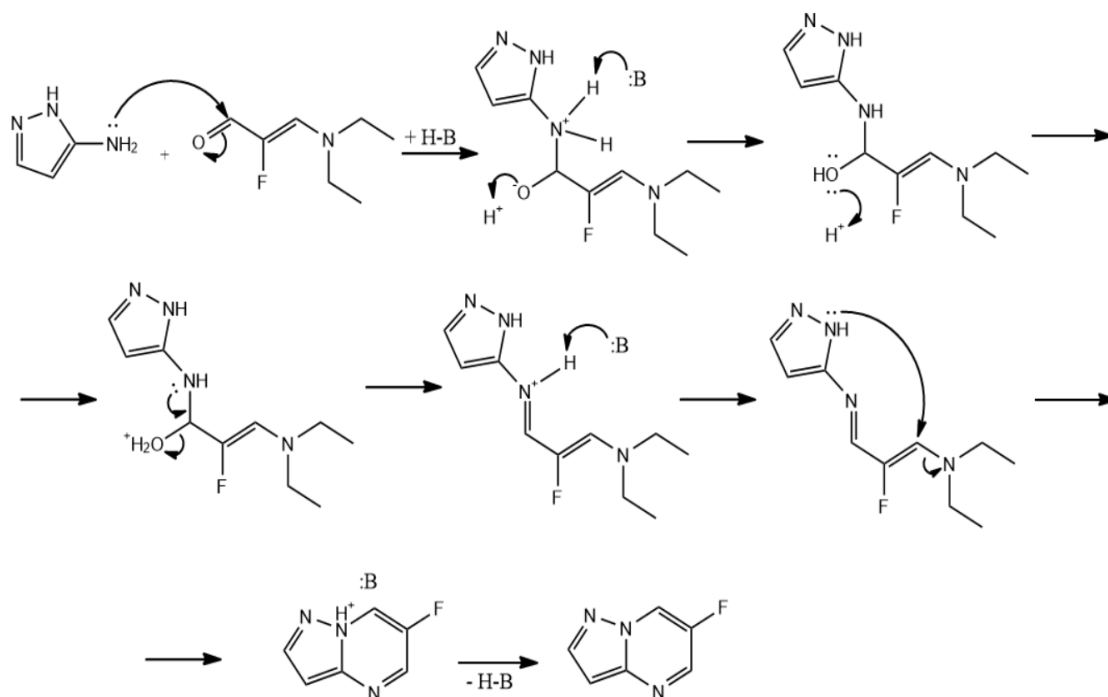


Рисунок 4.22 Загальний механізм реакції гетероциклізації за участі Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналю та 5-амінопіразолу.

Умови синтезу отриманих в роботі сполук, та хімічні виходи представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 Умови синтезу та виходи синтезованих гетероциклічних продуктів.

<i>Сполука</i>	<i>Умови</i>	<i>Вихід продукту</i>
5-флуоро-2-(піперидин-4-іл) піримідин трифлуороацетат (6)	Pyridine, Et ₃ N +100°C	70%*
2-(азетидин-3-іл)-5-флуоропіримідин трифлуороацетат (8)	Pyridine, Et ₃ N +100°C	55%*
4-флуоро-1-метил-1Н-піррол-2-карбоксильна кислота (10)	Pyridine, Et ₃ N +100°C	34%*
5-флуоропіримідин-2-амін (11)	MeOH, MeONa +70°C	45%
5-флуоро-2,2'-біпіримідин (12)	Pyridine +100°C	60%
3-бromo-6-флуоропіразоло [1,5-а]піримідин (13)	EtOH, TFAA +80°C	75%
2-бromo-6-флуоропіразоло [1,5-а]піримідин (14)	EtOH, TFAA +80°C	70%

* Вихід продукту відносно речовини (4).

ВИСНОВКИ

В ході цієї роботи було синтезовано вихідну сполуку, Z-3-(диетиламіно)-2-флуоропропеналь, на основі якої проведено синтез серії флуоро-заміщених досі невідомих N-гетероциклічних сполук. Будову синтезованих продуктів доведено за допомогою методу спектроскопії ядерного магнітного резонансу. Зразки отриманих сполук передані у спеціалізовану дослідницьку групу ООО Укроргсинтез для встановлення їх біологічної активності.



Автор висловлює щирю подяку ООО Укроргсинтез (м. Київ) за надання реагентів, проведення спектральних досліджень та створення умов для успішного виконання даної кваліфікаційної роботи.

Окрема подяка керівнику групи Ріпенко В.В.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mityuk A.P., Kiriakov O.M., Tiutiunnyk V.V., Lebed P.S., Grabchuk G.P., Rusanov E.B., Volochnyuk D.M., Ryabukhin S.V. Trifluoromethyl Vinamidinium Salt as a Promising Precursor for Fused β -Trifluoromethyl Pyridines. *J. Org. Chem.* **2023**, 88 (5), 2961-2972. doi: [10.1021/acs.joc.2c02684](https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02684)
2. 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. doi: [10.1021/acs.jmedchem.5b00258](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258)
3. Norton R.S., Leung E.W.W., Chandrashekar I.R., MacRaid, C.A. Applications of ^{19}F -NMR in Fragment-Based Drug Discovery. *Molecules*. **2016**, 21 (7), 860. doi: [10.3390/molecules21070860](https://doi.org/10.3390/molecules21070860)
4. Dolbier W.R.Jr. Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists. *John Wiley & Sons, Inc.* **2009**. doi: [10.1002/9780470483404](https://doi.org/10.1002/9780470483404)
5. O'Hagan D., Harper D.B. Fluorine-containing natural products. *Journal of Fluorine Chemistry*. **1999**; Vol. 100, pp 127-133. doi: [10.1016/S0022-1139\(99\)00201-8](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(99)00201-8)
6. Ojima. I. Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. *Blackwell Publishing Ltd.* **2009**. doi: [10.1002/9781444312096](https://doi.org/10.1002/9781444312096)
7. Chambers R.D. Fluorine in Organic Chemistry. *Blackwell Publishing Lt.* **2004**. doi: [10.1002/9781444305371](https://doi.org/10.1002/9781444305371)
8. Dolbier W. R., Sellers Jr. S.F. Thermal isomerizations of cis- and trans-2,2-difluoro-3-methyl-1-vinylcyclopropane *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1-4. doi: [10.1021/jo00340a001](https://doi.org/10.1021/jo00340a001)
9. Kilbourn M.R. Fluorine-18 Labeling of Radiopharmaceuticals. *National Academy Press.* **1990**. 160 p. doi: [10.17226/20467](https://doi.org/10.17226/20467)
10. Gribble G.W., Keavy D.J., Olson E.R., Rae I.D., Staffa A., Herr T.E., Ferraro M.B., Contreras R.H. Fluorine deshielding in the proximity of a methyl group.

An experimental and theoretical study. *Magnetic Resonance in Chemistry*. **1991**; Vol. 29, 422-432.

11. Dolbier W.R. Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists. *John Wiley & Sons, Inc.* **2016**. doi: [10.1002/9781118831106](https://doi.org/10.1002/9781118831106)
12. Brey W.S., Brey M.L. In Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance. *John Wiley & Sons, Inc.* **1996**; Vol. 3, 2063–2071.