

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

Кафедра органічної хімії

УДК 541.35

 *До захисту допускаю*
Завідувач кафедри
д.х.н., проф. А.О. Дорошенко
«___» _____ 2024 р.

СИНТЕЗ АЛЬФА-ФЛУОРО-ЦИКЛОПРОПАНІВ



Кваліфікаційна робота магістра
II курсу хімічного факультету
**ЧЕРЕДНІЧЕНКА ДАНИЛИ
ВАДИМОВИЧА**

Науковий керівник, д.х.н. проф.,



А.О. Дорошенко

Харків – 2024

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота викладена на 60 сторінках, містить два розділи, а саме, огляд літератури та експериментальну частину, 50 рисунків, 1 таблицю, додатки. Список літератури налічує 39 першоджерел.

Об'єкт роботи: синтетичні підходи до отримання потенційних лікарських засобів, молекули яких містять трьохчленний карбоцикл та атом фтору як замісник у альфа-положенні до нього.

Мета роботи: синтез альфа-флуоро-циклопропанів

Кваліфікаційна робота присвячена синтетичному пошуку потенційних біологічно активних лікоподібних сполук, що вміщують циклопропановий фрагмент та атом флуору в альфа-положенні до нього. Проведен аналіз літератури з методів синтезу та практичного застосування циклопропан-вмісних лікоподібних сполук, та їх флуоровмісних аналоїв. Також були розглянуті загальні підходи щодо введення атомів флуору в молекули цільових сполук. В експериментальній частині роботи наведено синтез альфа-флуоро-циклопропанів та їх різноманітних похідних.

Ключові слова: циклопропан, флуор, альфа-флуоро-циклопропан, реакція Хорнера

ABSTRACT

The qualification work is presented on 60 pages, contains two sections, namely a literature review and an experimental part, 50 figures and 1 table. The list of references includes 39 primary sources.

Object of the work: synthetic approaches to obtaining potential drugs, the molecules of which contain a three-membered carbocycle and a fluorine atom as a substituent in the alpha position to it.

Purpose of the work: synthesis of alpha-fluoro-cyclopropanes

The qualification work is devoted to the synthetic search for potential biologically active drug-like compounds containing a cyclopropane fragment and a fluorine atom in the alpha position to it. An analysis of the literature on methods of synthesis and practical application of cyclopropane-containing drug-like compounds and their fluorine-containing analogues was conducted. General approaches to the introduction of fluorine atoms into the molecules of target compounds were also considered. The experimental part of the work presents the synthesis of alpha-fluorocyclopropanes and their various derivatives.

Keywords: cyclopropane, fluorine, alpha-fluoro-cyclopropane, Horner reaction

ЗМІСТ

Вступ.....	5
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	6
1.1 Циклопропан в медичних препаратах.....	6
1.2 Флуор в медичних препаратах.....	14
1.3 Методи отримання циклопропанів.....	19
1.3 Синтез циклопропанів через діазосполуки	22
1.4 Методи введення флуору в органічні молекули	25
1.5. Реакція Хорнера як метод циклопропанування	27
2 ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА	33
ВИСНОВКИ.....	54
ЛИТЕРАТУРА	55
ДОДАТКИ.....	60

Вступ

Циклопропан є першим і найменшим за розміром представником класу аліциклічних вуглеводнів. Висока ступень напруженості цієї молекули робить її унікальним представником насичених сполук, для якого властивими є не тільки реакції заміщення, але й приєднання.

Незважаючи на високий рівень напруженості, відомо досить багато методів синтезу циклопропанових систем, наприклад, приєднання карбену до подвійного зв'язку, синтези з застосуванням металоорганічних сполук / внутрішньомолекулярні аналоги реакції Вюрца, синтези на основі малонового естеру, тощо.

Перше і найпростіше медичне застосування циклопропану, інгаляційний наркоз, на даний момент вже втратило своє колишнє значення, але як складова частина більших за розміром молекул, трьохчленний насичений цикл дуже часто використовується у різних ліках, відоме застосування його похідних для терапії Covid-19, Гепатита-С, ВІЛ/СНІДу, інших важких захворювань вірусної природи. Але в більшості сучасних медичних застосувань, молекули лікарських засобів містять незаміщену циклопропанову субодиноцю, без замісників, наприклад, таких як флуор або метильна група.

Важлива роль флуору як замісника в молекулах лікоподібних сполук, на даний момент не заперечується спеціалістами медичної хімії. Атоми цього хімічного елементу в більшості випадків надають молекулам лікарських засобів особливих властивостей або підсилюють їх вже наявну біологічну активність.

Метою даного дослідження було поєднання фармакофонних властивостей циклопропанової субодиноці та атома флуору в алфа-положенні до неї. Подібні сполуки не є легкодоступними у синтезі, але мають великі перспективи практичного застосування як новітні потенційні лікарські засоби.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Циклопропан в медичних препаратах

В 2016 році вийшло широке дослідження за назвою «Циклопропильний фрагмент - універсальний гравець, який часто з'являється в доклінічних/клінічних молекулах лікарських препаратів». У дослідженні розповідається про вплив циклопропильного фрагмента на властивості біологічно активних молекул. Циклопропанове кільце є винятковим серед різних карбоциклів як за своїми властивостями, так і за реакційною здатністю через його незвичайний «бананоподібний» зв'язок С-С та високу напруженість кільця (оцінену приблизно в 27,5 ккал/моль). [1] Його хімічна реакційна здатність в певному ступені нагадує аналогічну характеристику олефінового подвійного зв'язку. По суті, обидві групи взаємодіють із сусідніми π -електронними системами та π -електронними центрами. [2] Ординарний зв'язок С-С у циклопропані має певні ознаки подвійного зв'язку $C=C$ з точки зору реакцій приєднання. Зв'язки С-С у циклопропановому кільці мають більше p -характер, тоді як його зв'язки С-Н мають більше s -характер. [3] Зв'язки С-Н у циклопропановому кільці коротші та міцніші (106 ккал/моль) порівняно зі зв'язками С-Н в етані (101 ккал/моль). [4] На підставі цього спостереження очікується отримання метаболічно стабільної похідної при заміні метильної групи циклопропановим фрагментом. Ця остання властивість виникає, оскільки відрив протона від циклопропанового кільця був би більш складним, ніж від метильної групи, яка потрібна для перебігу окисного метаболізму. Оскільки три атому вуглецю циклопропанового кільця знаходяться в одній площині, зв'язки СН змушені залишатися затіненими, роблячи менш ліпофільне циклопропанове кільце прекрасним сурогатом для гідрофобного фенільного кільця. Більш того, формальний валентний кут 60° в циклопропані, утворений атомами вуглецю є суттєвим відхиленням від стандартного значення 109.5° для sp^3 -гібридизованих

атомів карбону в аліфатичних ланцюгах. Ця різниця валентних кутів була свого часу покладена в основу теорії напруженості малих циклів Байера, яка в подальшому була дещо пом'якшена концепцією «бананоподібних» зв'язків циклопропановому кільці. Додаткова напруга виникає через крутильну деформацію, що є наслідком копланарного розташування атомів С, яке змушує зв'язки СН знаходитись в перманентній затіненій конформації. Циклопропанове кільце служить донором π -електронів. [5] Циклопропіловий синтон, що несе ізоціанатну групу, може бути легко перетворений на аналоги циклопропілсечовини, які є інгібіторами кінази. Циклопропановий каркас може також сприяти порушенню загальної планарності через підвищений характер sp^3 та тривимірності, що сприяють некопланарності, меншій щільності кристалічної упаковки, низькій температурі плавлення та вищій розчинності у воді. [4]

Фармакофорна привабливість циклопропану зосереджена, головним чином, на використанні циклопропільної кільцевої системи у формі замісника, циклопропанового кільця, аннелюваного до інших циклів, спіроциклопропанового фрагмента, а також хірального каркаса 1,2-дизаміщеного або 1,2,3-тризаміщеного циклопропану, які сприяють численним особливостям його застосування, біодоступності, періоду напіврозпаду, мікросомальної стабільності, проникності до мозку, адаптації до мінливого сайту зв'язування цільових білків, розчинності у воді та ентропійно сприятливого зв'язування, а також зниження ліпофільності, метаболічної відповідності, нецільової фармакології та ентропійного штрафу на фактори зв'язування. Це навіть при простому переліченні вищезгаданих факторів доводить, що циклопропанвмісна лікоподібна молекула буде терапевтично корисною. Деякі помітні фармацевтичні властивості, на які впливає циклопропанове кільце, включають внутрішню ліпофільність, метаболічну стабільність, зміну pK_a та зв'язування з цільовими білками. Ліпофільність лікоподібної сполуки можна знизити, замінивши ізопропілну ($clogP \sim 1,5$) та фенільну ($clogP \sim 2,0$) групи менш ліпофільною та

ізоостеричною циклопропільною ($\text{clogP} \sim 1,2$) групою. Аналогічним чином, підвищення метаболічної стабільності може бути досягнуто за допомогою (а) заміни N-етильної групи, яка піддається окисленню, опосередкованому CYP450, на метаболічно стабільну N-циклопропільну групу [6], (b) спіроциклопропанування в положенні α -C амідного зв'язку гліцину, що запобігатиме гідролізу амідного угруповання та (c) заміни метаболічно лабільного бензильного атома вуглецю на спіроциклопропан. Крім того, замикання E/Z-ізомеризованого нециклічного алкенового зв'язку в циклопропанове кільце може привести до геометрично стабільних ізомерів для *in vivo* дослідження. [7] Циклопропанове кільце може бути використане для усунення реакційноздатної групи акцептора Міхаеля (α, β -ненасичена карбонільна функціональність) у формі конденсованої циклопропілкарбонільної групи. [8] рКа бензиламінової частини в молекулах лікарських засобів також може бути змінена спіроциклопропільним заміщенням у бензильного вуглецю для модуляції проникності центральної нервової системи (ЦНС). [9] 1,2-дизаміщене/1,2,3-тризаміщене циклопропанове кільце може служити хіральним каркасом для проектування бічних замісників у сприятливі сайти зв'язування цільових білків. [10] Гемінальдиметильні/гемінальдифлуоридні та метиленові групи були замінені біоізоостеричним спіроциклопропільним кільцем у медико-хімічних дослідженнях. Конформаційне обмеження шляхом включення циклопропанового кільця може сприяти біоактивній конформації. [11] Вражає, що вісім із 200 найбільш продаваних препаратів, схвалених FDA США, містять циклопропільне кільце.

Подальший аналіз 100 кращих кільцевих систем, представлених у базі даних лікарських засобів FDA Orange Book 2012 року, показав, що система циклопропанового кільця мала частотне значення 28 та ранговий порядок 10. [12] Станом на травень 2016 було випущено не менше 46 препаратів, які містять циклопропанове кільце, що досить близько до такого у флуоровмісних

препаратів схвалених FDA (пошук у базі даних DrugBank v4.5). В даний час існує близько 65 унікальних циклопропанвмісних сполук, які знаходяться на різних стадіях клінічних випробувань, і близько 55 знаходяться на доклінічних стадіях (на основі пошуку в базі даних DrugBank v4.531 та прикладів, описаних у цій статті). Деякі з терапевтичних областей, де циклопропанове кільце відіграло вирішальну роль, включають, крім іншого, рак, СНІД, інфекції вірусу гепатиту С, бактеріальні інфекції, гіперліпідемію, діабет, розлади ЦНС, астму, запалення, серцево-судинні захворювання, захворювання кісток. У сукупності стає зрозумілим, що циклопропанова кільцева система позитивно впливає на біологічну дію препаратів, схвалених FDA для широкого спектра захворювань людини. Таким чином,, кількість циклопропіловмісних препаратів продовжуватиме зростати. Ці факти вказують на одну з провідних ролей sp^3 -гібридизованої тривуглецевої кільцевої системи в сучасних дослідженнях з відкриття нових ліків. У цій перспективі буде обговорюватися роль циклопропанового фрагменту як детермінанти терапевтичної активності препаратів, які вже схвалені FDA США або в даний час проходять доклінічну та/або клінічну оцінку. Хоча ця перспектива, в першу чергу, підкреслює прямий/єдиний внесок циклопропільного кільця у вплив на цільову активність, специфічність мети, фізико-хімічні та фармакокінетичні (ФК) властивості, слід виявляти обережність, оскільки є кілька прикладів, де роль циклопропільного кільця об'єднана з додатковими молекулярними факторами. Це складне завдання: докладно з'ясувати, яким чином циклопропанове кільце сприяло еволюції клінічних кандидатів на лікарські препарати. [13]

Хорошим прикладом різниці активності препаратів з циклопропільним фрагментом та іншими фрагментами може бути новий інгібітор кінази, що має назву Траметініб. Сам Траметініб, який продається під торговою маркою Mekinist, серед іншого, є протираковим препаратом, що використовується для

лікування меланоми та гліоми. Це препарат-інгібітор MEK з протираковою активністю. Він також інгібує MEK1 і MEK2.

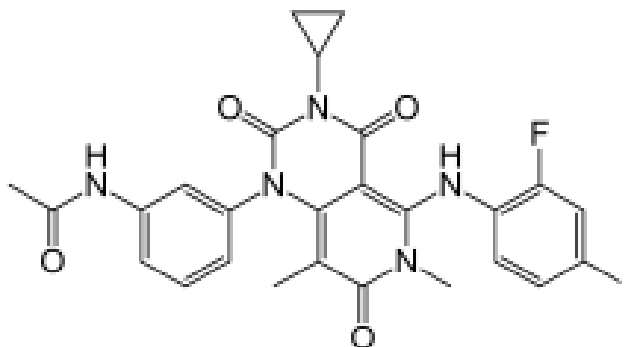


Рисунок 1.1 Структура препарату Траметиніб

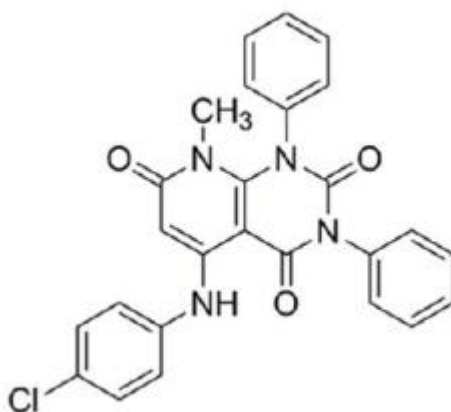


Рисунок 1.2 Попередник Траметинібу

Попередником Траметинібу був інший інгібітор кіназ (тривіальної назви ця речовина не має). Він мав більш високу гідрофобність, що сильно знижувало біологічну доступність препарату. Після проведених досліджень було ухвалено рішення про заміну бензольного кільця на менш ліпофільний циклопропільний фрагмент. Це дослідження в кінцевому підсумку вийшло на сполуку «Траметиніб», яка показала значно знижену гідрофобність та покращену клітинну активність приблизно в 490 і 1700 разів відповідно проти клітинної лінії ниркової аденокарциноми ACHN та клітинної лінії колоректальної аденокарциноми HT-29 [13].

Далі хорошим прикладом застосування циклопропільного кільця може бути препарат Ленватиніб

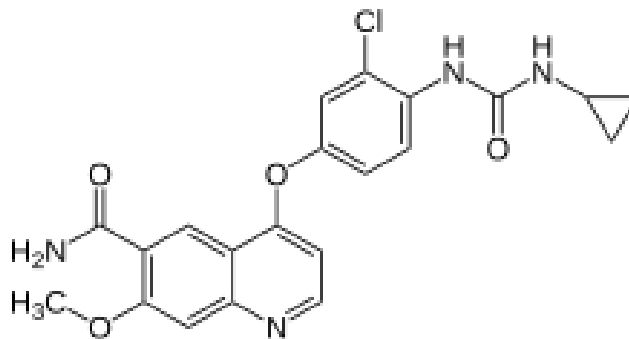


Рисунок 1.3 Структура препарату Ленватиніб

Ленватиніб, що випускається під торговою маркою Lenvima, є протираковим препаратом для лікування деяких видів раку щитовидної залози, а також інших видів раку. Він був розроблений Eisai Co. і діє як інгібітор множинних кіназ проти кіназ VEGFR1, VEGFR2 і VEGFR3 [14]. Лікарський засіб Ленватиніб є перорально активним мультикіназним інгібітором, який впливає на рецептори судинного ендотеліального фактора росту (VEGFR1-3), рецептори фактора росту фібробластів (FGFR1-4), рецептор тромбоцитарного фактора росту α (PDGFR α), Kit кінази. Він був схвалений FDA США у 2015 році для лікування пацієнтів з диференційованим раком щитовидної залози. [13]

Обговорювана хімічна сполука має циклопропілсечовинний фрагмент з шарнірно-зв'язаним 4,6,7-тризаміщеним хіноліновим кільцем. Аналіз кінетики взаємодії з VEGFR2 показав, що Ленватиніб мав високу константу швидкості асоціації та повільну константу дисоціації, тим самим збільшуючи кількість часу, протягом якого він є зв'язаним з VEGFR2. [15] Рентгенівські дослідження сокристалів показали, що молекула Левантинібу зв'язується з VEGFR2 у конформації DFG-in, що полегшується наявністю невеликого за розміром циклопропанового замісника.

Так само циклопропільне кільце зустрічається в таких препаратах як Зосухідар.

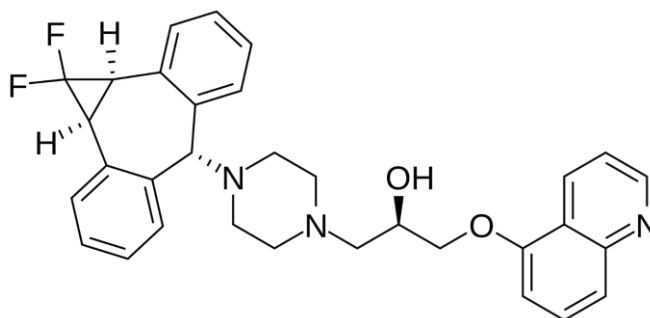
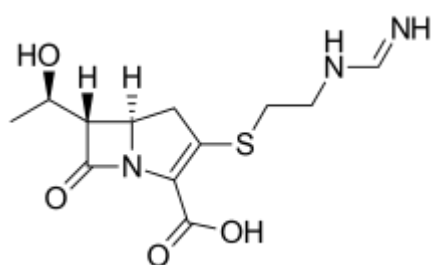
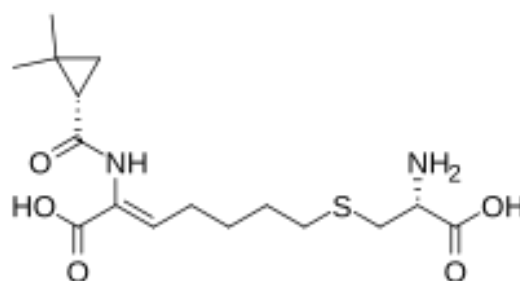


Рисунок 1.4 Структура препарату Зосухідар

Зосухідар є експериментальним протипухлинним препаратом. Інші препарати з аналогічним механізмом дії включають Тарікухідар і Ланікухідар. Р-глікопротеїни є трансмембранними білками, які виводять чужорідні речовини з клітин залежно від АТФ. Ракові клітини, що надекспресують Р-глікопротеїни, здатні виводити терапевтичні молекули ще до того, як вони досягнуть своєї мети, що фактично робить рак стійким до кількох препаратів. Зосухідар інгібує Р-глікопротеїни, тим самим інгібуючи ефлюксийний насос і відновлюючи чутливість до хіміотерапевтичних агентів. [16]

Рисунок 1.5 Структура препарату
ІміпенемРисунок 1.6 Структура препарату
Циластатин

Інгібітор DHP-I (Циластатин) є похідною цистеїну і високоафінним оборотним інгібітором ниркового ферменту дегідропептидази-I (DHP-I), яка відповідає за гідролітичну деградацію β -лактамного кільця, присутнього в антибактеріальному препараті (Іміпенем). Таким чином, Іміпенем у поєднанні з Циластатином (продається як Прімаксин) сприяє збільшенню стабільності діючої сполуки Іміпенему *in vivo* та продовжує антибактеріальну дію, запобігаючи

метаболізму Іміпенему до неактивних сполук. Іміпенем швидко метаболізується в нирках ферментом DHP-I, який знижує рівень препарату в сечі нижче за мінімальну інгібуючу концентрацію певних бактерій, що викликають інфекції сечовивідних шляхів. Бірнбаум та його колеги вирішили цю проблему, розробивши пептидні сполуки, що вміщують дегідро (олефіновий) зв'язок, щоб імітувати подвійний зв'язок присутній в п'ятичленному кільці з метою розробки конкурентного інгібітора DHP-I, який міг би використовуватися в поєднанні з Іміпенемом для зниження його метаболічного розкладу, з метою продовження його антибактеріальної дії. Ці зусилля привели до відкриття циклопропілвмісної сполуки Циластатину, яка, за винятком дегідрозв'язку, а також карбоксильної та аміногруп, які безпосередньо приєднані до дегідрозв'язку, відрізняється від Іміпенему. Координація N-кінцевої аміногрупи з Zn1 є важливою для гідролізу пептидних субстратів. Аналогічно, гідроксильна група Іміпенема координується Zn1 і піддається гідролізу. Оскільки Циластатин містить циклопропілну групу замість аміногрупи дипептидних субстратів та гідроксильної групи, як в Іміпенемі, він не координується з Zn1 і, таким чином, може інгібувати активність ферменту. На основі даних рентгенівської кристалографії та комп'ютерного моделювання було зроблено висновок про те, що існує відштовхування між циклопропілним кільцем та Zn1 в активному центрі DHP-I. Більш того, циклопропільна група вступає в гідрофобну взаємодію з бічним ланцюгом Tyr68, тим самим запобігаючи виходу групи, що йде з перехідного стану. Як було сказано раніше, відштовхування змушує карбонільну групу Циластатину трохи відсуватися і, таким чином, бути захищеною від нуклеофільної атаки. Загалом наведені вище спостереження пояснюють, чому сполука Циластатин є інгібітором DHP-I, а не субстратом. [17]

Ще одним прикладом використання циклопропану в біологічно активній молекулі може бути Мілнаципран.

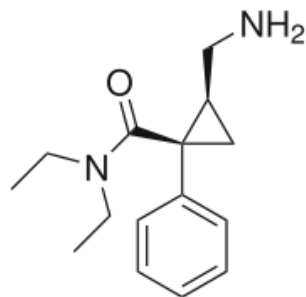


Рисунок 1.7 Структура препарату Мілнаципран

Мілнаципран – лікарський засіб, антидепресант групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну. Має більш виражену норадренергічну, ніж серотонінергічну активність, в малих дозах ближчий по фармакологічному профілю до ребоксетину (чистого СІОЗН), ніж до СІОЗСН. Не має седативних властивостей; для милнаципрана характерний сильно виражений стимулюючий, енергійний ефект, що зближує його з такими антидепресантами, як Іміпрамін. Використовується для лікування хворих з депресією, що супроводжується загальмованістю, гіперсомнією, апатією та тугою.

Як було показано вище, циклопропільний фрагмент використовується у великій кількості біоактивних молекул. Які, у свою чергу, є лікарськими засобами широкого спектру активності при терапії хвороб.

1.2 Флуор в медичних препаратах

Цінність флуорвмісних малих молекул з фармацевтичною ефективністю і висока важливість включення флуору в ці молекули є беззаперечними. Щороку нові фармацевтичні препарати, що містять флуор, отримують схвалення FDA і виводяться на ринок; це постійна тенденція, яка спостерігається протягом останніх 20 років. У 2021 році FDA схвалило для використання дев'ять препаратів, що містять флуор, це свідчить про зростання актуальності включення флуору в медичні дослідження [18]. Розробка, синтез та тестування медичних флуорвмісних сполук бурхливо розвивалися за останні два десятиліття, що

привело до численних публікацій та патентів. Використання атома флуору та флуорвмісних функціональних груп у фармацевтичних препаратах є дуже привабливим для медичної сфери з низки причин. По-перше, атом флуору є другою найменшою «функціональною групою» з радіусом Ван-дер-Ваальса $1,47 \text{ \AA}$ [19]. Оскільки розмір флуору знаходиться між розміром атома водню ($1,20 \text{ \AA}$) і атома кисню ($1,47 \text{ \AA}$), його часто використовують як біоізостер цих атомів. Було висловлено припущення, що трифлуорметильна група можна порівняно з ізопропільною групою, хоча її Ван-дер-Ваальсів об'єм є набагато меншим ($-\text{CF}_3$: $39,8 \text{ \AA}^3$ проти $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$: $56,2 \text{ \AA}^3$) [19]. Той факт, що замісник $-\text{CF}_3$ має обертальну симетрію навколо зв'язку вуглець-вуглець, тоді як ізопропільна група не має обертальної симетрії, допомагає пояснити цю невідповідність. Висока електронегативність флуору, 4,0 за шкалою Полінга, дає йому інші переваги порівняно з атомами та функціональними групами аналогічного розміру при включенні до малих молекул. Зв'язок C-F вважається найсильнішим зв'язком в органічній хімії через різницю електронегативності двох атомів. Крім того, висока електронегативність флуору суттєво змінює дипольний момент усієї молекули. Іншою молекулярною властивістю, на яку впливає електронегативність атома флуору, є величина pK_a [20]. Кислотність флуорованих молекул збільшується через індуктивні ефекти, пов'язані з високою електронегативністю флуору [21].

Крім того, переваги, що виникають від включення одного або декількох атомів флуору в сполуку, часто включають зміни біорозподілу препарату і зв'язування препарату з рецептором, а також підвищення його ефективності [22]. Значною перевагою, виявленою при введенні флуору в препарати та агенти візуалізації, є можливість модулювати ліпофільність шляхом додавання або видалення атомів флуору з молекули в медичних та біомедичних додатках візуалізації. Налаштування ліпофільності допомагає сполукам швидше та легше всмоктуватися та транспортуватися *in vivo*. Це відбувається через більшу

ліпофільність зв'язку C-F в порівнянні зі зв'язком C-H. Оскільки атом флуору є найменшим галогеном, він (а також флуоровані метильні групи) поміщається в рецепторні кишені та сприяє блокуванню ділянок метаболічного окислення більшою мірою, ніж інші галогени [23]. Електронегативність та ліпофільні властивості атомів флуору, включених у молекули лікарських сполук, мають сильний вплив на те, яким чином організм реагує на лікарські засоби, за такими механізмами як швидкість виведення, шлях біорозподілу та загальна токсичність молекули.

Численні фармацевтичні препарати містять флуор, включаючи шість прикладів, показаних на рисунку 1.8: аторвастатин (Lipitor) **1**, розувастатин (Crestor) **2**, есциталопрам (Lexapro) **3**, флутиказон (Flonase®) **4**, аскімініб (Qulipta®) **5**.

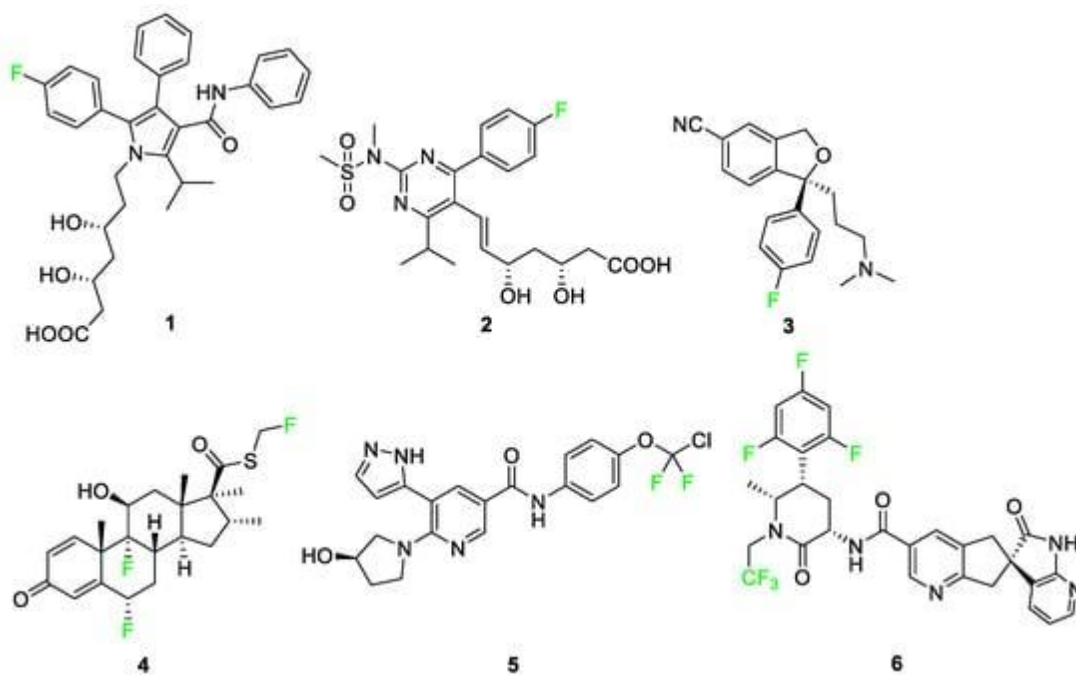


Рисунок 1.8 Приклади схвалених флуоровмісних препаратів

Наведені вище препарати лікують високий рівень холестерину, депресію, тривожні розлади, алергічний риніт, хронічний мієлоїдний лейкоз (CML) та мігрень відповідно. Ці шість препаратів використовуються пацієнтами всіх

демографічних груп, і їх функції стосуються мільйонів людей у всьому світі; проте ці сполуки є лише частиною фармацевтичних препаратів, які містять принаймні один атом флуору. У цьому розділі будуть докладно описані та класифіковані фармацевтичні сполуки, при цьому особлива увага буде приділена особливостям сполук, що містять атоми флуору, виділеним на рисунку 1.8.

Аторвастатин **1** та розувастатин **2** є статиновими препаратами, що використовуються для лікування пацієнтів з високим рівнем холестерину. Розувастатин **2** був розроблений з метою замінити великі, складні функціональні групи на простіші ахіральніші альтернативи. Додавання піримідинового кільця в порівнянні з іншими синтетичними статинами, такими як аторвастатин **1** покращує активність з інгібування цільової редуктази. Група р-флуорфенілу в цій молекулі не тільки посилює її біологічну активність, а й дезактивує кільце проти монооксигенази P450.

Есциталопрам **3** - селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну, що використовується для лікування тяжкої депресії та тривожних розладів. Препарат впливає на переносник серотоніну та полегшує зворотне захоплення серотоніну в нейрони для швидкої антидепресивної дії. Було проведено дослідження зв'язування переносника 5-HT (SERT) для визначення спорідненості до двох потенційних сайтів зв'язування та селективності замісника. Дослідження показало, що похідним есциталопраму, які містять флуор в ароматичній частині, а також нітрильні групи, були властивими дворазове зниження швидкості дисоціації та високий внесок у алостеричну активність.

Флутиказон **4** використовується для полегшення назальних симптомів, таких як чхання, свербіж та нежить, спричинених алергією. Недавні дослідження використовували цю сполуку у поєднанні з іншими лікарськими засобами для покращення її дії проти алергічного риніту. Крім того, флутиказон поєднується із сальметеролом та призначається одночасно з препаратом під назвою Адвайр для лікування астми, а також інших обструктивних захворювань дихальних

шляхів. Флутиказон **4**, який містить атом флуору, що відтягує електрони, продемонстрував велику місцеву активність порівняно з іншими аналогами та підвищені глюкокортикоїдні та мінералокортикоїдні ефекти.

Асцимініб **5** є активним інгредієнтом, що використовується при лікуванні ХМЛ, він містить хіральний центр та дифлуорований фрагмент в різних частинах молекули. ХМЛ є захворюванням, пов'язаним з надлишковим продукуванням лейкоцитів у кістковому мозку, яке виникає через мутацію білка BCR-ABL. Це призводить до аномальних сигнальних шляхів, а також до утворення та зростання лейкозних клітин. Ці типи інгібіторів тирозинкінази працюють шляхом зв'язування з сайтом АТФ BCR-ABL, тим самим переводячи захворювання в контрольований стан під час лікування. Атоми флуору в асцимінібі **5** взаємодіють з карбонільним вуглецем лейцину-359 кишені активного центру, роблячи положення атомів флуору вигідним для поліпшення біологічної активності всього білок-лігандного комплексу.

Atogepant **6** - пероральний антагоніст рецептора пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP), який допомагає в лікуванні мігрені. Введення фрагмента 1,3,5-трифлуорбензолу замість нефлуорованого бензольного кільця приводить до чотириразового збільшення спорідненості atogepant **6** порівняно з його аналогом з нефлуорованим бензольним кільцем. [24]

Як видно на малюнку 1.9, фулвестрант (Фазлодекс) **8** використовує заміну N-етильної функціональної групи на пентафлуоретильну частину [25]. ICI 164,384 **7**, вихідний попередник, був розроблений для лікування раку молочної залози, зокрема для боротьби з негативними побічними ефектами модулятора рецепторів тамоксифену, які збільшували ризик метастазування асоційованих пухлин. Вихідна молекула не виявила високих рівнів активності під час тестування *in vivo*.

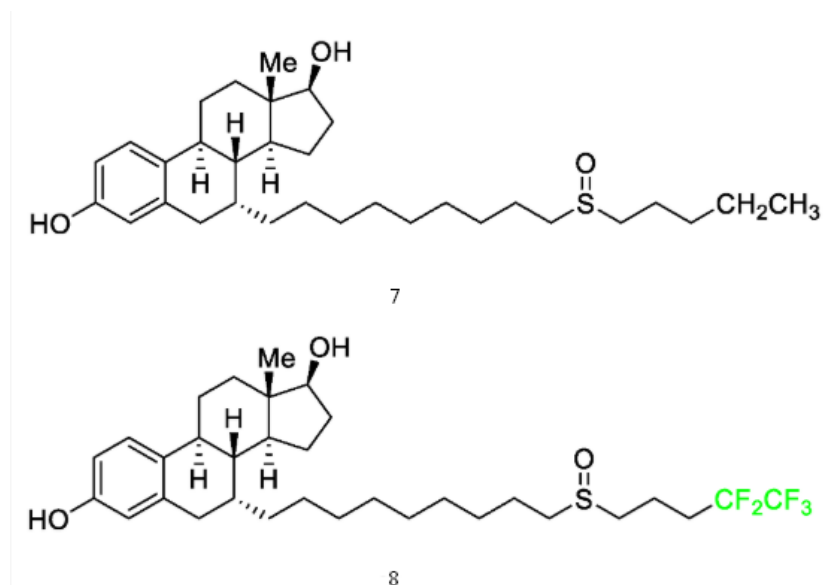


Рисунок 1.9 Вихідна молекула **7** і схвалений FDA похідний лікарський засіб, фулвестрант **8**

Введення групи $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ на першому етапі 12-стадійного синтезу сполуки **8** привело до п'ятикратного збільшення власної активності порівняно з вихідною молекулою **7** [25]. Додавання термінальної пентафлуоретильної групи замість етильної кінцевої частини вуглецевого ланцюга збільшує міцність зв'язків та робить сполуку більш стабільною, а також сприяє утворенню водневих зв'язків з рецептором, тим самим збільшуючи метаболічну стабільність під час зв'язування з рецептором естрогену (ER).

Як було продемонстровано вище, флуор є дуже важливим атомом у складі різних біоактивних молекул. Які у свою чергу виконують різні функції в тілі людини.

1.3 Методи отримання циклопропанів

В органічній хімії існує 3 класичних підходи до синтезу циклопропільного кільця.

1. Синтез по Корі-Чайковському

Реакція Корі-Чайковського використовується для синтезу епоксидів, азіридинів та циклопропанів.



Рисунок 1.10 Іліди сульфуру, що використовуються в реакції Корі-Чайковського

В даний час цей метод став одним із найпоширеніших підходів у синтезі циклопропанів завдяки доступності та дешевизні реагенту Корі-Чайковського.

При використанні субстратів з хіральними фрагментами або ненасичених сполук з хіральними замісниками реакція може проходити стереоселективно з утворенням відповідних оптично активних циклопропанів.

Далі аддукт, що утворюється в цьому процесі, реагує з іонами за нуклеофільним механізмом, відповідно, утворюючи продукти 1,4-приєднання, які після відщеплення диметилсульфоксиду і циклізації приводять до похідних циклопропану. Обговорювана реакція в присутності гуанідинової основи в ацетонітрилі дає з високими виходами відповідні циклопропани у вигляді виключно транс-ізомерів

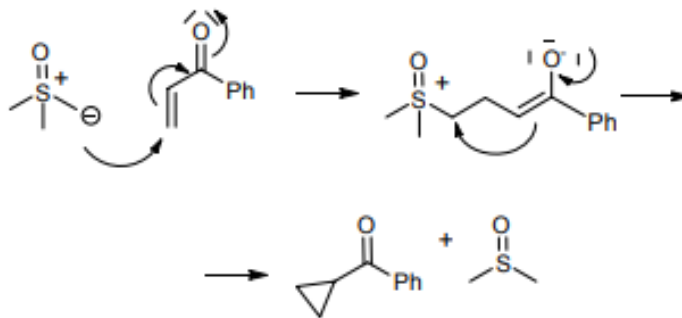


Рисунок 1.11 Механізм Реакції Корі-Чайковського

Досить часто ця реакція проводиться в таких розчинниках, як ТГФ або ДМСО, або в їх сумішах. Як основу прийнято використовувати гідрид натрію або третбутилат калію. Великою перевагою реакції є легке виділення продукту, яке у

свою чергу полягає у простій екстракції. Мінусом реакції Корі-Чайковського є те, що реакція не йде на стерично утруднених подвійних зв'язках. Це робить неможливим її застосування для синтезу альфа-флуорциклопропанів. Так само реакція не є достатньо діастереоселективною, тому що після неї виділяється суміш цис- і транс-ізомерів, які потрібно розділяти за допомогою хроматографії, що іноді буває дуже проблематичним.

2. Реакція Сіммонса-Сміта

Одним із найбільш поширених лабораторних способів прямого циклопропанування алкенів та їх похідних є реакція Сіммонса-Сміта. Реакція являє собою взаємодію за подвійним зв'язком ненасичених сполук з діїодметаном та активованим цинковим пилом (найчастіше з цинкмідною парою) з утворенням відповідних циклопропанів.

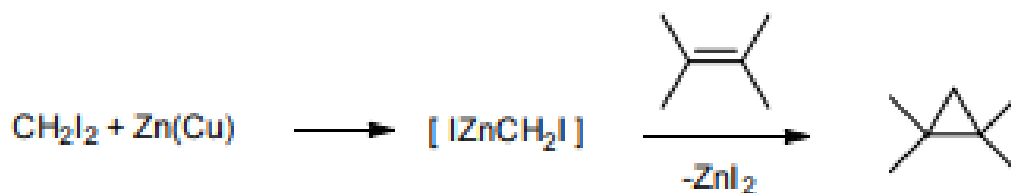


Рисунок 1.12 Реакція Сіммонса-Сміта

Передбачається, що активною частинкою цієї реакції є комплекс карбена з йодидом цинку — йодид іодметилцинку IZnCH_2I , який і переносить метиленову групу на подвійний зв'язок [27]. На користь такого механізму свідчить той факт, що перенесення метилenu з ICH_2ZnI відбувається стереоспецифічно без утворення побічних продуктів впровадження за C-H зв'язками алкену, що виключає участь у реакції вільного метилenu, при цьому агент метилenuвання має електрофільну природу. Для синтезу ДАЦ використовуються модифіковані методики реакції Сіммонса-Сміта через дуже низькі виходи цільових продуктів у класичному варіанті методу. Тим не менш, для модифікованих методик спостерігаються ті самі особливості і закономірності, які характерні для

класичного варіанту. Так, хоча швидкість взаємодії CH_2I_2 з цинком істотно залежить від природи розчинника, зменшуючись у ряді диметоксиетан > тетрагідрофуран > етер [26], саме останній з них забезпечує найбільшу селективність процесу і є найкращим розчинником. В останні роки було більш докладно вивчено вплив розчинника в реакції Симмонса-Сміта і було показано, що найкращим розчинником є циклопентилметиловий етер, що став доступним в даний час [28]. При цьому за рахунок підвищення температури до 50°C швидкість реакції збільшується у 10 разів у порівнянні з реакцією в ефірі. Іншим часто використовуваним розчинником є диметоксиетан, тоді як тетрагідрофуран дає набагато гірші результати.

Оскільки реактив Симмонса-Сміта проявляє себе в реакції з ненасиченими сполуками як слабкий електрофіл, введення в молекулу субстрату електронегативних замісників суттєво гальмує реакцію. Внаслідок цього ненасичені сполуки з електроноакцепторними замісниками (наприклад, COOR) зазвичай менш активні в цій реакції, ніж вуглеводні, і дають відповідні циклопропани з виходами не вище 25%. У разі ненасичених кетонів ($\text{C}(\text{O})\text{R}$) кетогрупа має помітно менший гальмуючий вплив, і в результаті вдається отримати відповідні циклопропанові аддукти з виходами до 80-90% [29]. Істотно прискорити цю реакцію і підвищити виходи продуктів (до кількісних 90-95%) можна при використанні, по-перше, додаткових каталізаторів цієї реакції, зокрема, сполук нікелю, і, по-друге, діетилцинка замість цинк-мідної пари.

1.3 Синтез циклопропанів через діазосполуки

Реакція діазокарбонільних сполук з алкенами, які містять електронодонорні замісники, є одним з найбільш універсальних та широко використовуваних загальних методів синтезу циклопропанів.

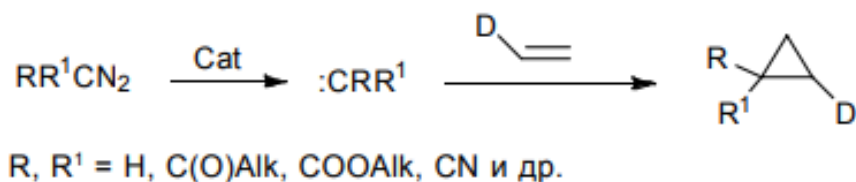


Рисунок 1.13 Схема синтезу похідних циклопропану через діазосполуки

Реакція проходить за участі каталізаторів на основі сполук перехідних металів і у випадку хіральних лігандів дозволяє одержувати оптично активні циклопропани. У синтезі ДАЦ найбільше значення мають алкілдіазоацетати та діазомалонати. Безперечними перевагами цього є доступність і стабільність вихідних діазосполук, простота проведення реакцій. Карбени з електронодефіцитними замісниками, що утворюються в цьому процесі, легко вступають у реакцію з електронодонорними алкенами, гладко приводячи до цільових продуктів з високими виходами. Ця реакція має промислове значення, зокрема використовується у виробництві піретроїдів, лікарських засобів та інших продуктів тонкого органічного синтезу. Останнім часом цей метод був реалізований у безперервній проточній системі, що також дозволяє широко використовувати його у промислових масштабах [30]

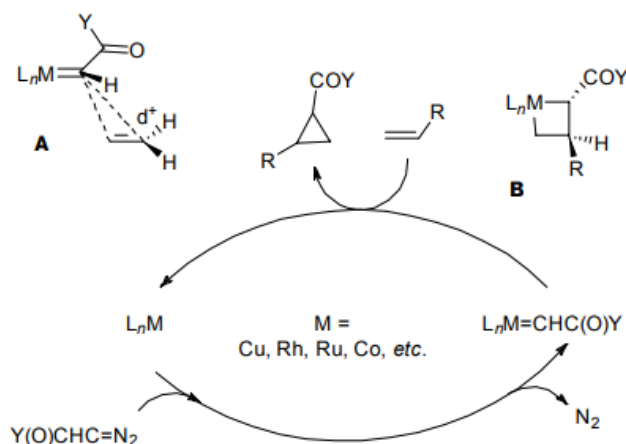


Рисунок 1.14 Каталітичний цикл циклопропанування діазосполуками через проміжне утворення метало-карбенового комплексу.

В даний час відомий широкий перелік сполук перехідних металів, які каталізують розкладання діазопохідні з утворенням циклопропанів. Зокрема, це сполуки Cu, Rh, Ru, Co, Fe, Os, Pd, Pt, Cr, Ag та інші. При цьому каталізатори на основі Rh, Ru, Co, Cu є найбільш ефективними в реакціях циклопропанування алкенів з електронодонорними замісниками. У більшості цих випадків механізм метал-каталізованого розкладання (Cu, Rh, Ru, Os) діазокарбонільних сполук передбачає початкове утворення метало-карбенового комплексу А (але не циклобутанового комплексу В, рисунок 1.14). Ця схема пояснює також і діастереоселективність, яка є типовою для подібних реакцій, в яких утворюються переважно транс-ізомери циклопропану через стеричні перешкоди у вихідних сполуках.

У той же час, у разі каталізу сполуками паладію реакція проходить через початкове утворення комплексу сполуки паладію з алкеном, який далі взаємодіє з діазосполукою (рисунок 1.14). Сполуки паладію ефективно каталізують циклопропанування лише алкенів, які добре координуються з паладієм [31]. Ця схема пояснює також причину того, чому паладієві комплекси з хіральними лігандами (на відміну від аналогічних сполук міді або родію) не приводять до оптично активних циклопропанів.

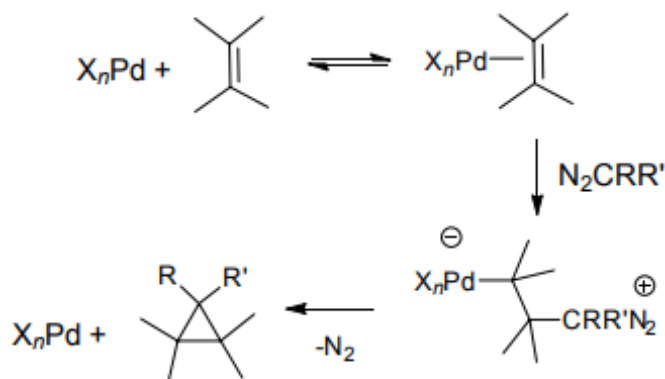


Рисунок 1.15 Каталітичний цикл циклопропанування діазосполуками за участю комплексів паладію.

Таким чином, для синтезу циклопропанових похідних у реакціях з алкілдіазоацетатами широко використовують сполуки міді, зокрема розчинні хелати та комплекси міді (наприклад, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ або $\text{CuCl}\cdot\text{P}(\text{OR})_3$). Крім того, застосовують і інші сполуки перехідних металів, насамперед $\text{Rh}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$, а також іммобілізовані хіральні каталізатори на основі родію [32].

1.4 Методи введення флуору в органічні молекули

Флуор, як було сказано в 2 розділі, є дуже важливим для біологічно активних молекул. Тому, треба розуміти, якими методами потрібно користуватися, щоб ввести флуор в молекулу. Існує велика кількість реакцій, за допомогою яких можна ввести це здійснювати.

Класичною реакцією флуорування може бути реакція Рупперта-Пракаша

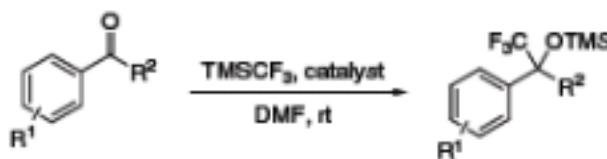


Рисунок 1.16 Реакція реагенту Рупперта-Пракаша з карбонільними сполуками

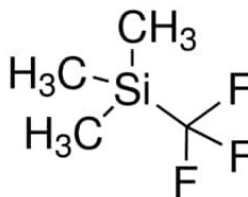


Рисунок 1.17 Реагент Рупперта-Пракаша

Також за допомогою цього реагенту можна впроваджувати угруповання CF_3 або CF_2 за допомогою мідного каплінгу. Це досить часто використовується для синтезу різноманітних CF_3 або CF_2 похідних ароматичного ряду.

Також хорошим прикладом може бути флуорування спиртів, кетонів, альдегідів з допомогою флуоросодержащих модифікацій DASTа.

Відома низка флуоруючих реагентів, які містять SF₃-групу.

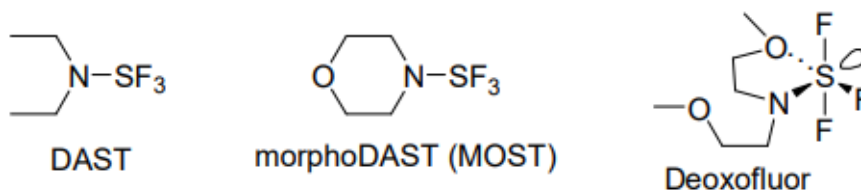


Рисунок 1.18 Структури DAST, Morph-Dast, Deoxofluor.

Механізм взаємодії цих флуоруючих реагентів є приблизно однаковим:

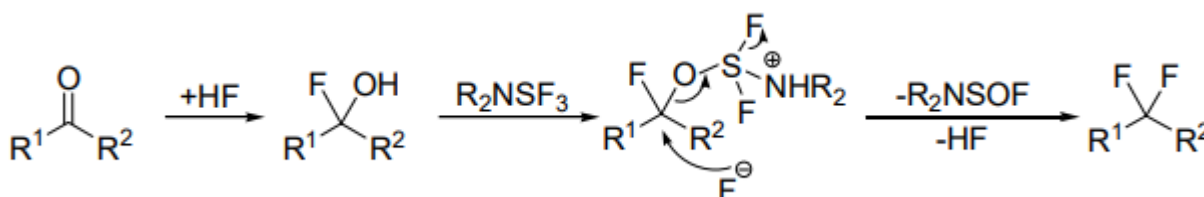


Рисунок 1.18 Механізм флуорування реактивами типу DAST

Також відомі їх більш активніші аналоги, такі як XtalFluor-M і XtalFluor-E. Вони також діють за загальним механізмом, наведеним на рисунку 1.18.

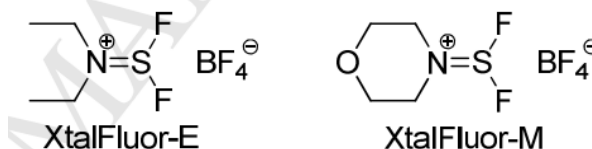


Рисунок 1.19 Стуртура XtalFluor-M та XtalFluor-E

Сучасні методи органічного синтезу дозволяють за допомогою реагенту Тогні вводити CF₃ або CF₂ групу в молекули C-H кислот.

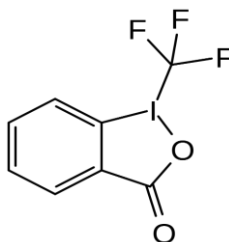


Рисунок 1.20 Структура реагенту Тогні

Також реагент Тогні використовують для алкілування спиртів (рис. 1.21).

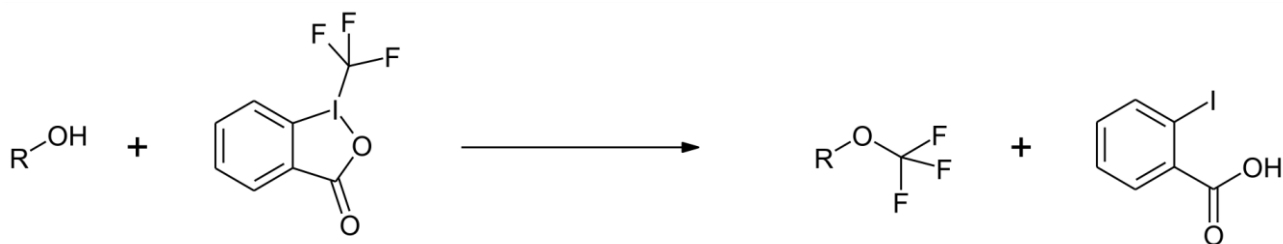


Рисунок 1.21 Реакція реагенту Тогни зі спиртами

Реагент Тогни, як добрий переносник CF_3 або CF_2 групи, може бути використаний для флуорування алкенів на мідних каталізаторах

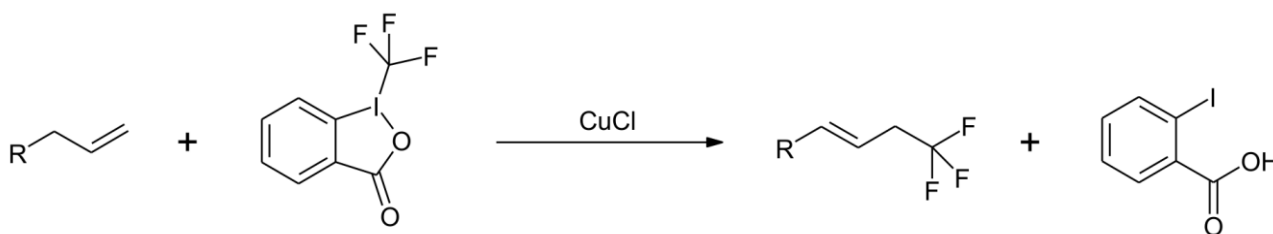


Рисунок 1.22 Флуорування алкенів за допомогою реактива Тогні

Вдалим методом введення флуору в молекулу може бути реакція Фінкельштейна - метод синтезу алкілйодидів або алкілфлуоридів, через взаємодію алкілхлоридів або алкілбромідів (так само в реакцію входять мезилати, тозилати або трифлати) з йодидами або флуоридами лужних металів.

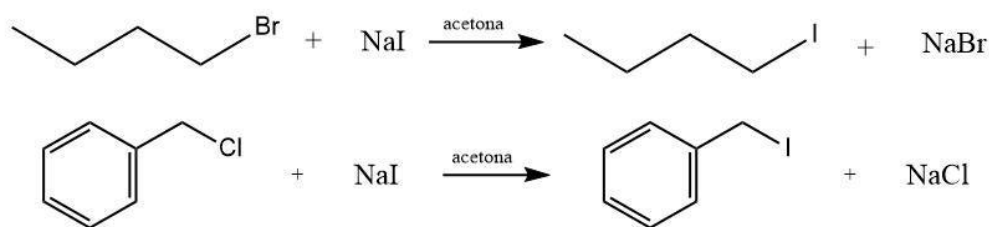


Рисунок 1.23 Приклад реакції Фінкельштейна для йодидів

1.5. Реакція Хорнера як метод циклопропанування

Першими циклопропанування епоксидів фосфонатними карбаніонами здійснили Водсворт та Еммонс у 1961 році [33]. Як основу вони використали NaNH_2 , як розчинник - DME при температурі $50-100^\circ\text{C}$ для різних вихідних сполук.

Стаття групи авторів [34] 2008-го року присвячена пошуку стереоселективного шляху синтезу транс-1,2 дизаміщених циклопропанів, як конформаційно обмежених, кінцево флуорованих будівельних блоків для медичної хімії. Однією з стадій синтезу було отримання циклопропанових естерів з епоксидів. Як зазначено в статті, циклопропанування Водсворта–Еммонса було обрано для приготування рацемічних сумішей **4a–d**, оскільки воно забезпечує прямий доступ до бажаних 1,2-дизаміщених циклопропанів транс-конфігурації з високими виходами за низької вартості. Отже, триетилфосфоноацетат був перетворений в Р-ілід за допомогою гідриду натрію і згодом прореагував з епоксидами **3a–d**.

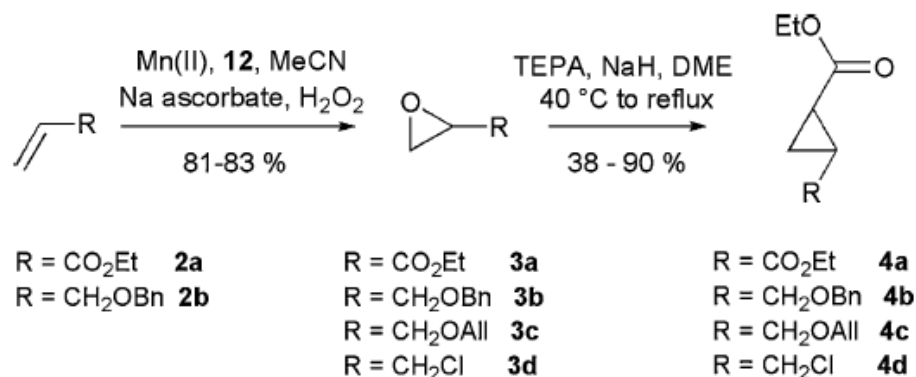


Рисунок 1.24 Схема синтезу циклопропілових естерів

Широке дослідження синтезу четвертинних циклопропілових естерів з кінцевих епоксидів, переважно з різнозаміщених оксиранів було опубліковано у 2010 році Крістофером Д. Брейем і Фабріціо Мініконе [35]. Авторами була опрацьована методика отримання циклопропанкарбоксилатів з оксіранів використанням заміщених триетилфосфонопропіонатів з n-BuLi в DME при нагріві до 130°C упродовж 20 годин. Виходи склали від 57 до 98% в залежності від природи замісника. В дослідженні було встановлено, що етиловий, пропіловий, бензиловий та алілзаміщений фосфонатні естери забезпечують чудові виходи для відповідного четвертинного циклопропанового стереоцентру.

Автори роблять висновок, що перевагами методу циклопропанування Водсворта–Еммонса є відсутність необхідності використання небезпечних прекурсорів (наприклад, діазосполук) або будь-яких коштовних металів чи лігандів, а також те, що тепер це один із найпростіших методів синтезу повністю вуглецевого стереоцентру.

В 2012 році була опублікована стаття Прадіпа Кумара зі співавторами [36], в якій було повідомлено про успішні спроби стереоселективного перетворення епоксиду в транс-циклопропілові естери та їх застосування для загального синтезу каскарилової кислоти, гренадаміду та L-(-)-CCG-II.

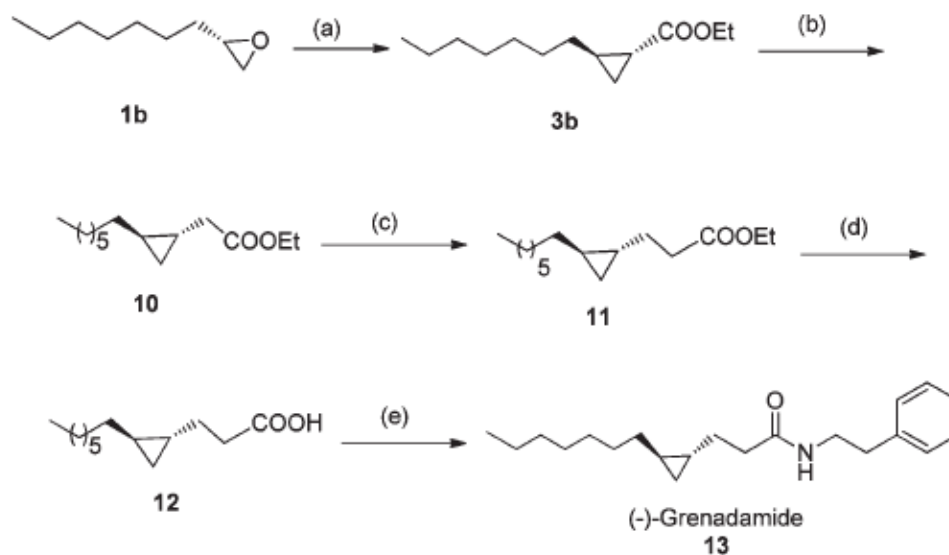


Рисунок 1.25 Схема синтезу (-)-Гренадаміду [36]

Реакцію з трьома різними субстратами вивчали з використанням триетилфосфоноацетату та NaH як основи. Потрібні транс-селективні циклопропанкарбоксилати були отримані з відмінним виходом і гарною енантіоселективністю. Автори зазначили, що оптимальними розчинниками для цієї реакції є толуен та DME. Також моніторинг реакції показав, що при 80°C більша частина епоксиду реагує приблизно за 12 годин, однак реакційна суміш при цьому містить близько 5–10% проміжних продуктів. Підвищення температури до 110°C приводило до розкладу проміжних продуктів, що залишилися. Два

еквіваленти фосфонату давали лише 60% вихід продукту, суттєве покращення виходу спостерігалось в присутності 4 еквівалентів фосфонату.

Наступною в хронології публікацією стала стаття П. Віанелло та співавторів [37] 2014 року, яка була присвячена синтезу, біологічній активності і механізму 1-заміщених похідних циклопропіламіну, які відносять до нового класу необоротних інгібіторів гістондеметилази KDM1A. Заміщенні 2-фенилциклопропил-1-аміни отримували наступним шляхом: спочатку реакцією Водсворта-Еммонса оксиду стирулу з відповідним фосфонатом отримували циклопропропіловий естер, який гідролізували LiOH до карбонових кислот, які потім були перетворені в похідні N-BOC згідно з перегрупованням Курціуса з дифенілфосфоразидатом у присутності триетиламіну та третбутанолу при 90°C. На останній стадії, гідроліз BOC захисної групи із соляною кислотою дав потрібні аміни.

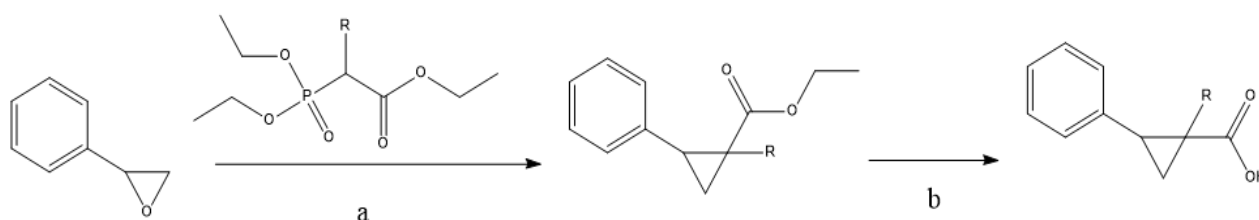


Рисунок 1.26 Схема отримання заміщених 2-фенилциклопропілових естерів.

Реагенти та умови: а) 1,2-диметоксиетан, n-BuLi, кімнатна температура, потім мікрохвильове опромінення при 130°C, 90 хвилин; (b) H₂O/THF (1:1), LiOH, мікрохвильове опромінення при 115°C.

У роботі [39] 2021-го року розглядається синтез циклопропанових жирних кислот, які зустрічаються в наземних рослинах і морських організмах та демонструють протиракову і протимікробну біоактивність. Однією з стадій синтезу майскулоєвої кислоти було циклопропанування епоксиду реакцією Хорнера в присутності NaN з отриманням транс-4,6-діалкілциклопропану.

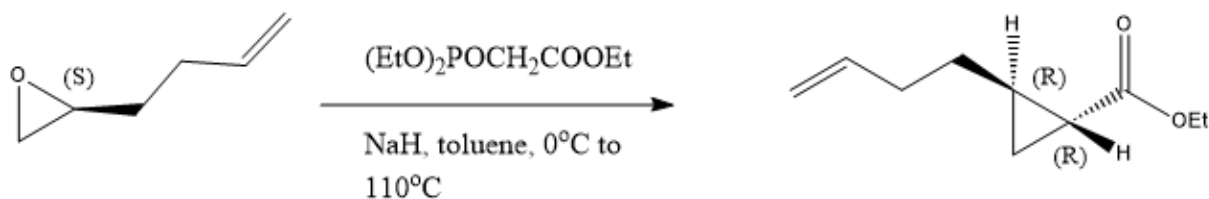


Рисунок 1.27 Схема синтезу транс-4,6-діалкілциклопропану

Механізм циклопропанування, що наводять Кравчук та співавтори у статті [38] здійснюється наступним чином: Циклопропанування ініціюється розкриттям епоксидного кільця (це сприяє утворенню аніону **1**), що приводить до α -оксиалкілфосфонатів **2**, які потім перетворюються на фосфати **3** шляхом 1,4-міграції фосфорильної функціональної групи від вуглецю до кисню. Подальше α -елімінування залишку фосфорної кислоти з останньої приводить до замикання циклопропанового циклу. Цей механізм також підтверджують автори статті «A general stereoselective method for the synthesis of cyclopropanecarboxylates. A new version of the homologous Horner–Wadsworth–Emmons reaction» [36].

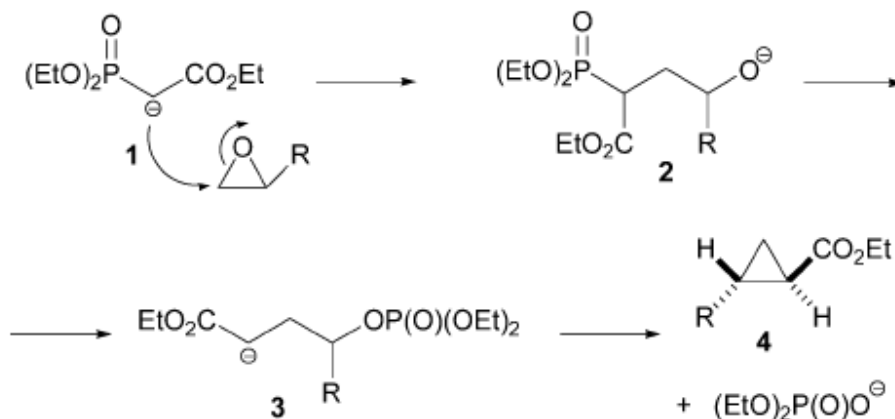


Рисунок 1.28 Механізм реакції циклопропанування епоксидів триетилфосфонопропіонатом [38]

Перше експериментальне дослідження механізму для 2-заміщених триетилфосфонопропіонатів наводять автори статті [38]. Вони зазначають, що для реакції епоксидів з аніоном 2-заміщених триетилфосфоноацетатів утворення

циклопропану відбувається через S_N2 -розкриття епоксидного кільця, перенесення $P(O)(OEt)_2$ до проміжного алкоксиду **4** з утворенням **5** і, нарешті, замикання циклу з втратою діетилфосфату.

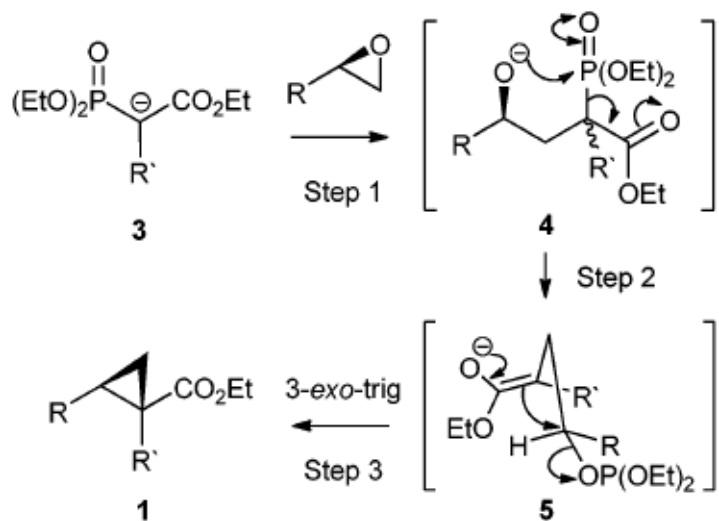


Рисунок 1.29 Механізм реакції циклопропанування епоксидів 2-заміщеними триетилфосфонопропіонатами

Таким чином, синтез флуоровмісних похідних циклопропану як «будівельних блоків» для розробки перспективних лікарських засобів є одним з актуальних завдань органічної хімії.

2 ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА

В практичній частині описані сполуки які були синтезовані в цій роботі по методу Хорнера. Вони розділені на 2 групи: перша група включала сполуки з подальшою функціоналізацією (рисунок 2.1). Друга група сполук подальшої функціоналізації не потребувала (рисунок 2.2).

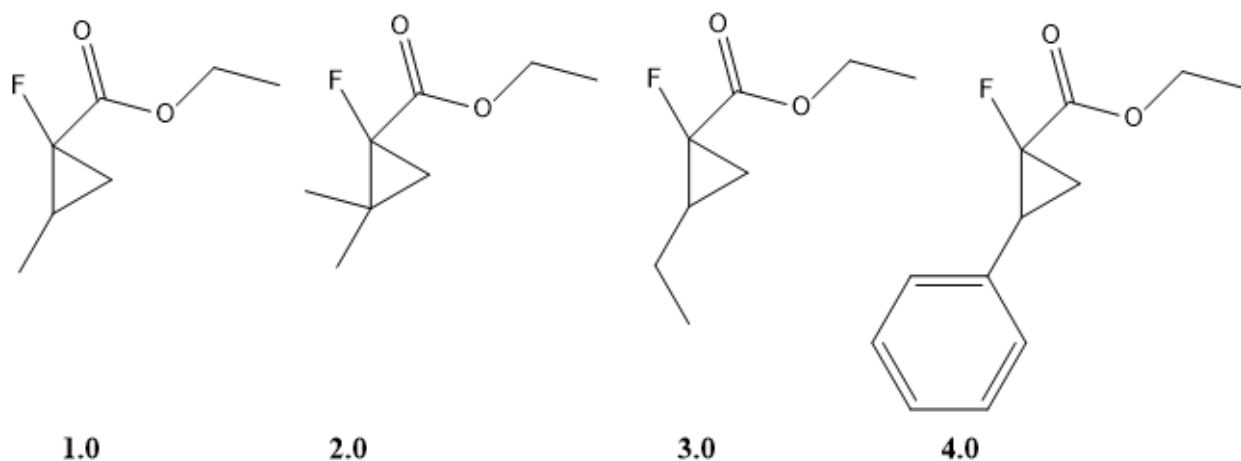


Рисунок 2.1 Сполуки з подальшою функціоналізацією по карбонільній групі

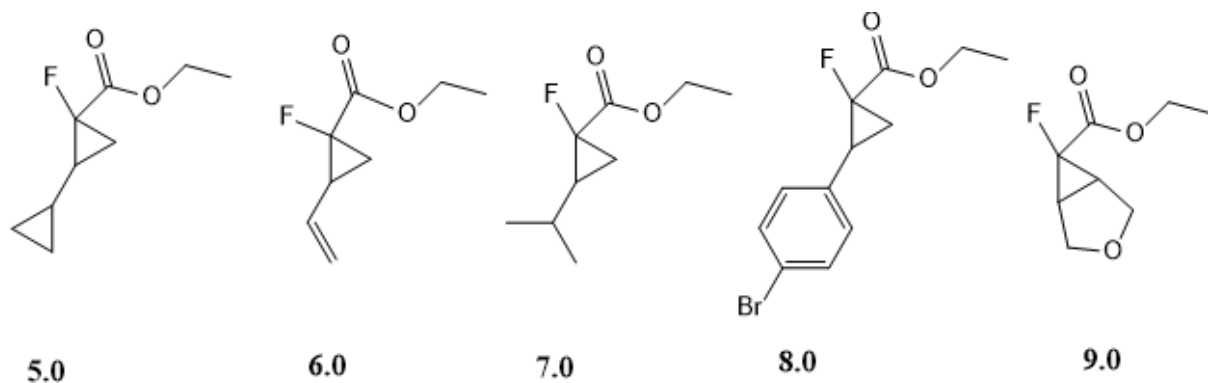


Рисунок 2.2 Сполуки без подальшої функціоналізації

Спочатку буде надано опис сполук 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 та їх подальшу функціоналізацію. Необхідність їх синтезу та функціоналізації обумовлена високим попитом на ринку органічних сполук.

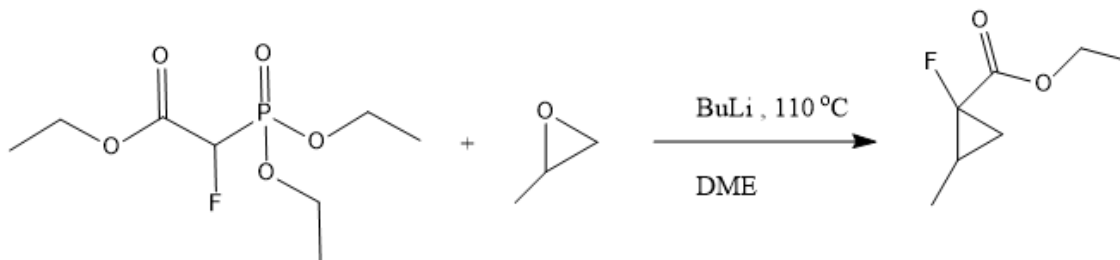


Рисунок 2.3 Схема синтезу естеру сполуки 1.1

Флуорвмісну сполуку Хорнера розчиняють в ДМЕ та при кімнатній температурі прикапують 1.2 еквіваленти булітлітію, після перемішують 1 годину. Далі прикапують епоксид, після чого перемішують 30 хвилин. Реакційну суміш кип'ятять впродовж 3 діб, охолоджують до кімнатної температури. Виливають на воду та п'ятикратно екстрагують пентаном. Органічні фази об'єднують, промивають водою 3 рази. Після упарюють на роторному випаровувачі при атмосферному тиску при 60°C. Після упарювання отримують чорну рідину, яку переганяють в вакуумі на мембранного насосу при 50°C. В результаті отримують чистий естер кислоти 1.1.



Рисунок 2.4 Синтез сполуки 1.1 гідролізом її естеру

Гідроліз естеру проводимо в системі ТГФ-вода 1:1. Порціонно додаємо 1.5 еквівалентів літій гідроксиду. Залишаємо до наступного дня. Далі упарюємо ТГФ. Доводимо рН розчину до 3, екстрагуємо МТБЕ 3 рази. Сушимо над натрій сульфатом та упарюємо на роторному випаровувачі.

Подальша функціоналізація полягає у відновленні кислоти до спирту.

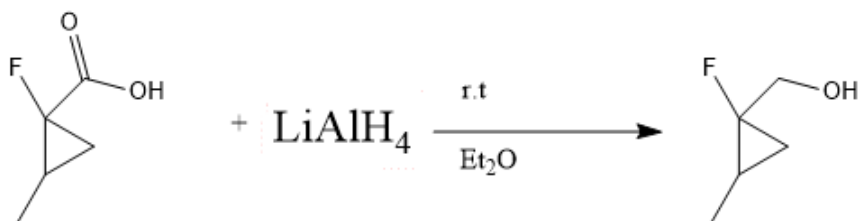


Рисунок 2.5. Відновлення кислоти 1.1 до спирту 1.2

Літій алюмогідрид суспензують у діетіловому етері (1г LiAlH_4 в 50 мл етеру). Після суспензування прикапують розчин кислоти у етері, охолоджуючи реакційну суміш рідким азотом. Після повного прикапування кислоти перемішують 2 години. Виділення продукту: реакційну суміш охолоджують до 0°C та повільно прикапують воду в кількості 1 екв. Далі прикапують 1 екв. 50% розчину гідроксиду натрію, перемішують 5-10 хвилин, потім прикапують 2 екв. води. Після перемішують 30 хвилин та фільтрують. Фільтрат сушать над магній сульфатом та упарюють на роторному випаровувачі при атмосферному тиску. Вихід чистого спирту становить 85 %. В подальшому на основі отриманого спирту синтезували відповідно бромід та мезилат.

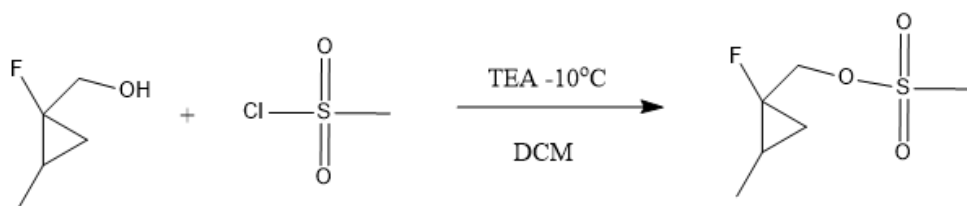


Рисунок 2.5. Синтез мезилату 1.16 на основі попередньо отриманого спирту

Спирт 1.1.а розчиняють у дихлорметані да приливають триетіламін (2 екв). Охолоджують до -10°C та прикапують мезилхлорід. Після цього реакційну суміш

перемішували 4 години. Для виділення продукту реакційну суміш виливали в насичений розчин гідрокарбонату натрію та екстрагували. Утворений розчин сушили над натрій сульфатом та упарювали при 35°C на роторному випаровувачі. Отримали рідину червоного кольору. Вихід реакції не був порахований.

Бромід 1.3 отримували за реакцією Аппеля. Трифенілфосфін (1.3 екв) розчиняли у дихлорметані, охолоджували до -5°C та прикапували 1.3 екв брома. Після чого перемішували 20 хвилин та прикапували 1.3 екв тріетиламіна. Потім перемішували 10 хвилин та прикапували спирт 1.1а, розчинений в дихлорметані. На наступний день реакційну суміш промивали розчином гідрокарбонату натрію та упарювали при атмосферному тиску. Осад, який випав, заливали гексаном та зтирали суміш трифенілфосфіна та трифенілфосфін оксиду. Після затирки фільтрували не розчинний залишок та упарювали гексан без вакууму. Чистий бромід 1.1в отримували після дистиляції. Вихід чистого продукту 50%.

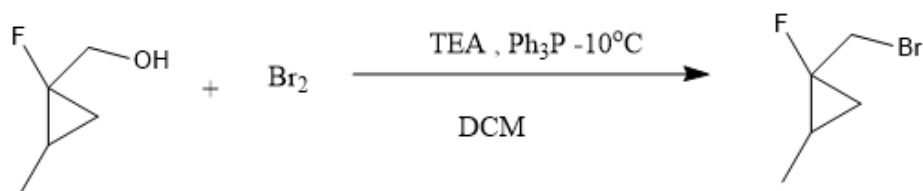


Рисунок 2.6 Синтез бромпохідної 1.3

На наступному етапі функціоналізації було заплановано отримання CH_2NH_2 похідної. Розглядалися варіанти нуклеофільного заміщення бромом в 1.1в на азидну групу з подальшим її відновленням його за методом Штаудінгера, або безпосередньо ввести бромпохідну в реакцію Гарбріеля з розкладанням проміжної фталімідної похідної гідразіном.

Для серій 1.1 та 2.1 було обрано метод Габріеля: фталімід калію та мезилат або бромід розчиняли в диметилформаміді та перемішували при 100°C впродовж

16 годин. Для виділення N-заміщеної фталімідної похідної реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та виливали на воду (в трьохкратному об'ємі відносно реакційної суміші). Екстрагували 3 рази, об'єднували органічні фази та промивали 3 рази водою для відмивання диметилформаміду. Після упарювання на роторному випаровувачі отримали жовтий осад, який використовували для наступній стадії без додаткового очищення. Вихід 60%.

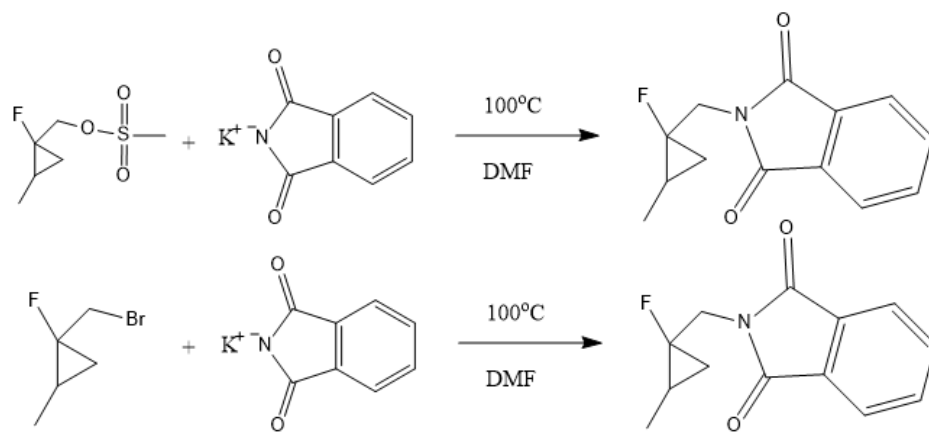


Рисунок 2.7 Сполуки 1.16 та 1.3 в реакції Габрієля

Далі ми знімали фталімідний захист гідразіном в етанолі.

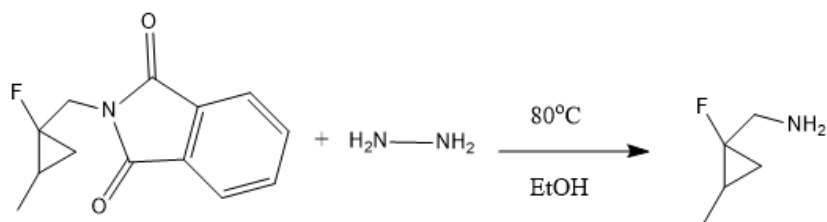


Рисунок 2.8. Гідрозиноліз фталімідної похідної

N-алкільовану фталімідну похідну розчиняли в етанолі у співвідношенні 1 до 30, приливали 5 екв. моногідрату гідразину. Кип'ятили протягом 4 годин, далі

реакційну суміш фільтрували та концентрували на роторному випаровувачі при атмосферному тиску. До отриманого розчину додавали розчин HCl в етері, перемішували протягом 30 хвилин. Білий осад, що випав, фільтрували і промивали 2 рази діетиловим етером. На виході отримали білий осад, 1.1г у формі гідрохлориду.

В подальших планах було проведення синтезу альдегіда м'яким окисненням спирту 1.2.

Випробовувались 2 варіанти, першим з яких було окиснення з TEMPO (2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)оксилом, стабільним вільним радикалом): спирт 1.1a розчиняли в дихлорметані та добавляли натрій ацетат (1.2 екв.), далі додавали 0.15 екв. TEMPO та охолоджували до -5°C . Та при такій температурі присипали 0.3 екв. ТССА. Реакційна суміш набувала червоного забарвлення після першої порції ТССА. Це свідчило про початок взаємодії. Далі присипали ТССА порціями протягом 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Фільтрували розчин, засипали поташом і перемішували ще протягом одної години. Відгоняли цільовий продукт з дихлорметаном при атмосферному тиску. В результаті отримали продукт окислення в суміші з дихлорметаном. Розділити цю суміш нам не вдалось.

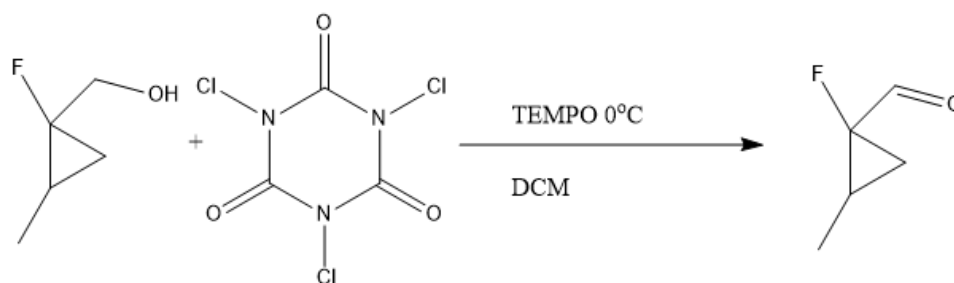


Рисунок 2.9 Спроба окислення спирту 1.2 в системі ТССА + TEMPO

Для проведення окислення спирту 1.2 як альтернативний варіант був обраний реактив Десс-Мартіна у не дуже часто застосованому розчиннику - в

діглімі: спирт 1.2 розчиняли у ди́глімі та охолоджували до 0°C. Далі порціями присипали 1.2 екв. реактива Десс-Мартіна на протязі 30 хвилин. Залишали перемішуватися впродовж ночі. На наступний день фільтрували реакційну суміш. Фільтрат засипали бікарбонатом натрію. Після закінчення бурхливої реакції оцтової кислоти та бікарбонату натрію відгоняли чистий альдегід у вакуумі мембраного насосу.

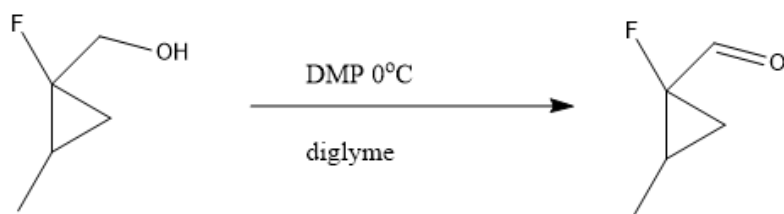


Рисунок 2.10 Окислення спирту 1.2 до альдегіду 1.4 реактивом Десс-Мартіна в ди́глімі

За аналогічними методиками була синтезована серія функціоналізованих похідних на основі сполуки 21..

Синтетичні підходи до сполуки 1.3 дещо відрізнялися, синтез відповідного аміну 1.3 г вдалося реалізувати через проміжне утворення ази́ду.

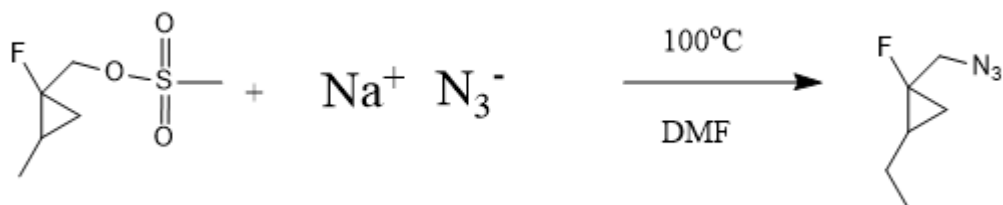


Рисунок 2.11 Синтез ази́ду на основі похідної 3.1

Отримавши мезилат по той же схемі, як і для сполуки 1.1, була здійснена успішна спроба перетворення його у азид: мезилат розчиняли в диметилформаміді та присипали азид натрію у кількості 2 екв. та 0.1 екв калій йодиду. Реакційну суміш нагрівали до 100°C впродовж ночі. На наступний день

реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, далі вилили у трьохкратний об'єм води та 3 рази екстрагували МТБЕ. Об'єднані органічні фази промили 3 рази водою та упарили на роторному випаровувачі при 30°C.

Після отриману жовту рідину без додаткового очищення ввели у реакцію відновлення літійалюмогідридом.

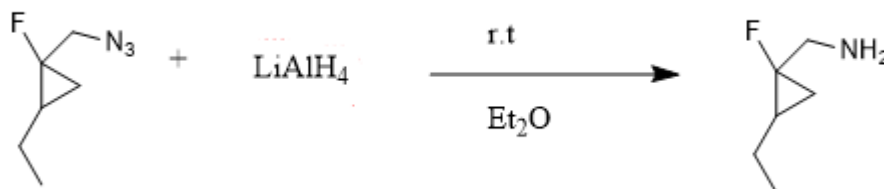


Рисунок 2.12 Відновлення азидопохідної серії 3.4 літійалюмогідридом

Застосовувалась така ж сама методика синтезу, як і у випадку відновлення кислоти до спирту. Але схема виділення була побудована інакше. Після того як був відфільтрований й алюмогель, до фільтрату було додано 2 екв. розчину HCl в етері. Після перемішування впродовж 30 хвилин осад було відфільтровано. Таким чином, за 3 стадії був отриманий чистий продукт в вигляді гідрохлориду з виходом 50%.

Сполука 4.1 дещо відрізнялася за своєю поведінкою. Після 1 стадії синтезу та перегонки ми не отримали чистого продукту. Було прийняте рішення додатково її очистити методом переосадження. Це привело до позитивного результату – отримання чистої речовини 4.1. Далі ми планували відновити її літій алюмогідридом як це робили у випадку всіх інших альфа-флуороциклопропанових похідних. Але і на цьому етапі була отримана суміш 2 речовин. Проведений аналіз ЯМР спектрів дозволив встановити будову побічного продукту:

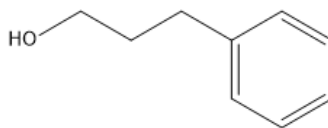
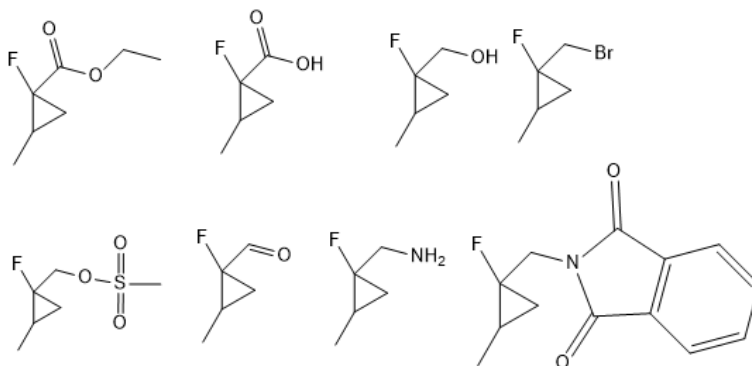


Рисунок 2.13 Будова побічного продукту реакції відновлення сполуки 4.1

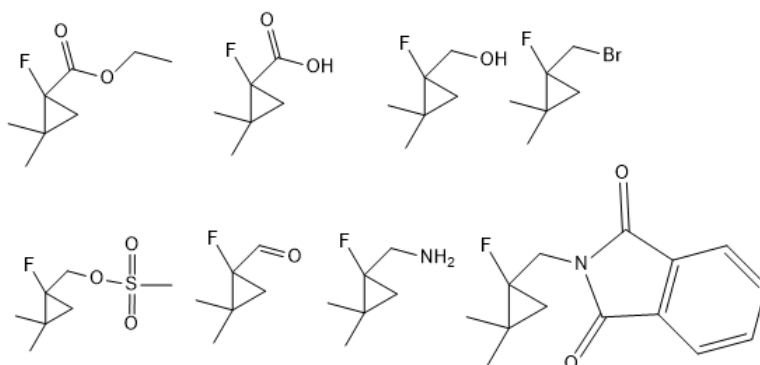
Ця побічна речовина вказувала на, те що відновлення за допомогою літій алюмогідриду в даному випадку не гарантує позитивного результату. Цільовий спирт чистили від побічної речовини фракційною перегонкою.

В подальшому він був окислений до альдегіду за Сверном: ДМСО 1.3 екв розчиняли у дихлорметані та охолоджували до -78°C . Після прикапували 1.3 екв оксаліл хлориду перемішували 15 хвилин той же температурі. Після цього прикапували спирт та перемішували реакційну суміш ще впродовж 20 хвилин. Далі прикапували 3 еквіваленти триетіламіну та перемішували 30 хвилин, поки реакційна суміш не нагріється до комнатної температури. Після цього додавали воду, промивали один раз водою та 2 рази насиченим водним розчином гідрокарбоната натрію. Після упарювання та перегонки був отриманий чистий альдегід з виходом 50 %.

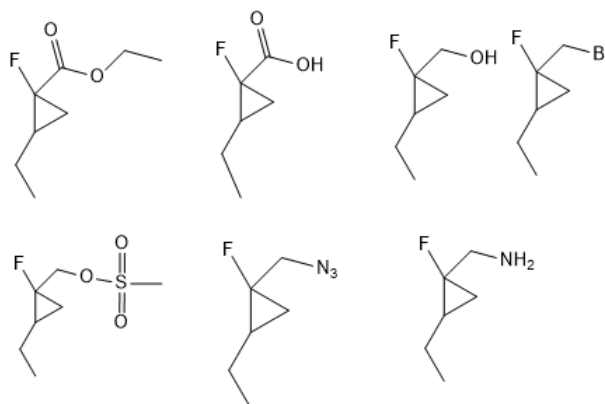
Таким чином, в першому блоці практичної частини на основі похідної метилциклопропану 1.1 були отримані наступні продукти:



На основі диметилциклопропану 2.1 були отримані наступні сполуки:

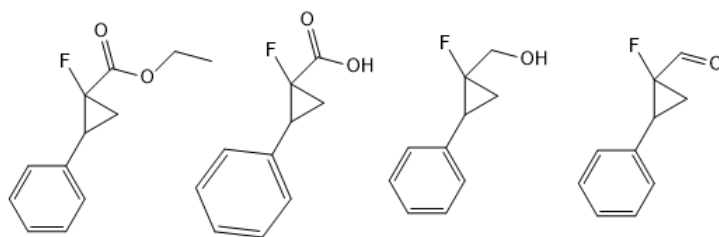


На основі етилциклопропану 3.1 були отримані наступні продукти:



Альдегід не був отриманий тому що за методикою з реактивом Десс-Мартіна він відгонявся не чистим, а з великою кількістю, домішок які мали близьку температуру кипіння до цільового альдегіду. Метод з ТССА теж не дав результату, бо спроба розділити суміш альдегіду з дихлорметаном була невдалою. Інші методи окиснення спирта в альдегід при виділенні потребують екстракції. А альфа-флуоро-циклопропанові аледгіди швидко розкладаються при контакті з водою. Тому формільна похідна цієї серії отримана не була.

На фенільної похідної 4.0 були отримані наступні продукти:



Всі синтезовані сполуки є рацемічними сумішами транс-ізомерів.

Разом із цим, застосовані нами синтетичні підходи дозволяють отримувати енантіомерно чисті транс-ізомери. Це залежить від вихідного епоксиду, який вводиться у реакцію Хорнера.

В ході синтезу цільових сполук даної роботи була також отримана енантіомерно чиста хіральна транс-кислота із застосуванням аналогічних синтетичних підходів, але на основі хірального епоксиду:

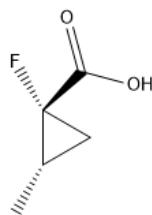
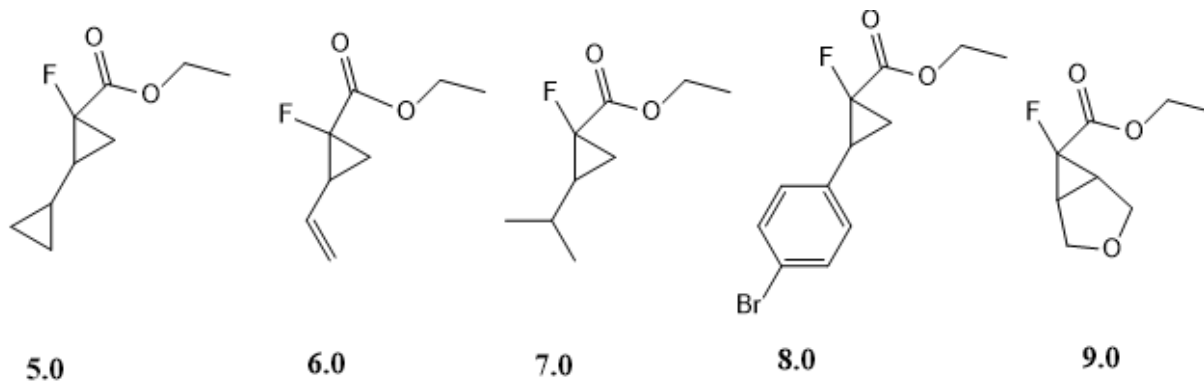


Рисунок 2.14 Енантіомерно чиста кислота 1.1

Другий розділ практичної частини буде присвячений низці цільових продуктів без їх подальшої функціоналізації:



Молекула 5.0 синтезувалась за тою же стандартною методикою, що і сполука 1.1. Але низка ускладнень мала місце на стадії отримання проміжного епоксиду.

На початкових етапах методом синтезу був обраний шлях через віділення циклопропіл-алкєну та його подальше окиснення з mCPBA. Перша стадія, а саме отримання алкєну, пройшла успішно – продукт був отриманий методом відгонки з реакційної суміші. Найбільшим ускладненням була його низька температура кипіння, 20°C.

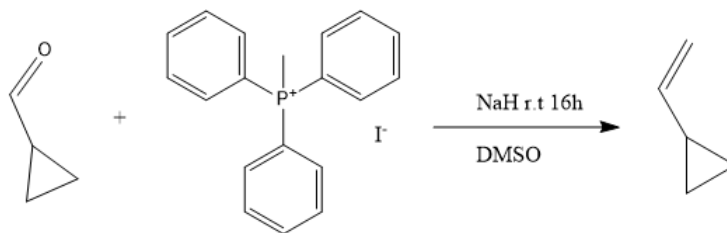


Рисунок 2.15 Синтез проміжного вінілциклопропану

Далі була здійснена спроба епоксидування вінілциклопропану mCPBA в дихлорбензолі. Але епоксидної похідної в результаті виділено не було. Це означало необхідність пошуку альтернативного підходу до отримання циклопропілоксірану.

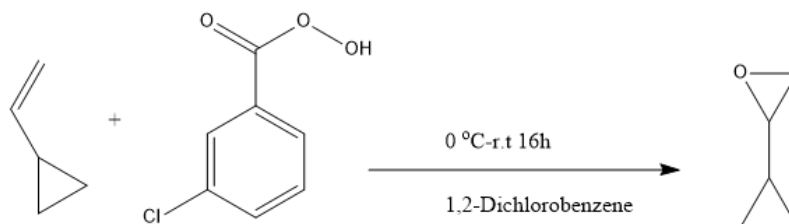


Рисунок 2.16 Невдала спроба прямого епоксидування вінілциклопропану

Перспективним шляхом синтезу цільового епоксиду виявилася хімічна модифікація альфа-бромпохідної метилциклопропілкетону, яка є комерційно доступною речовиною.

Першою стадією було відновлення кетону до спирта натрійборгідридом. Роботу з вихідною речовиною суттєво ускладнювали його властивості сильного лакриматора.

Бромпохідну метилциклопропілкетона розчиняли в метанолі та при 0°C маленькими порціями додавали натрійборгідрид (0.5 екв). Через 2 години реакційну суміш виливали на насичений розчин амоній хлориду та екстрагували МТВЕ. Після чого сушили над магній сульфатом та упарювали на роторному випаровувачі.

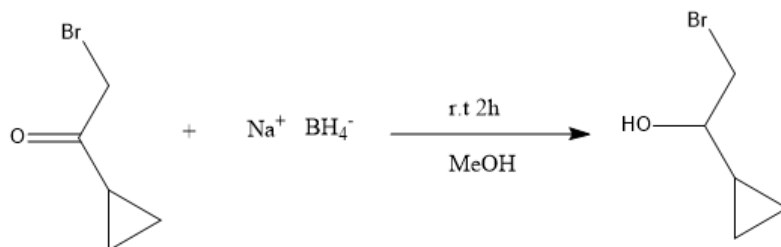


Рисунок 2.17 Відновлення бромпохідної метилциклопропілкетону NaBH₄

В подальшому епоксидний цикл був сформований при обробці отриманої гідроксильної бромпохідної гідридом натрію в ДМСО.

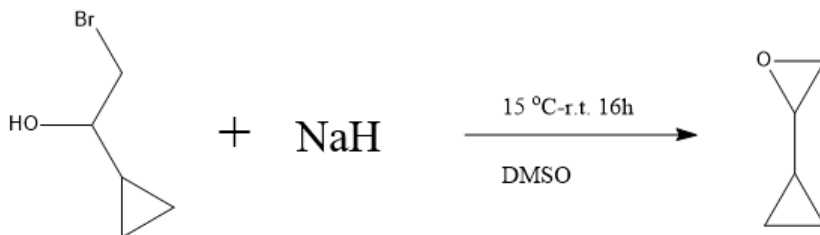


Рисунок 2.17 Замикання епоксидного циклу з використанням NaH

Гідрид натрію суспензували в ДМСО та зовнішнім охолодженням доводили температуру до 15°C. Далі починали дуже повільно прикапувати бромоспирт. Реакція відбувається дуже енергійно з виділенням великої кількості тепла, тому ретельне охолодження реакційної суміші було критичним в цьому випадку. Після повного прикапування бромопохідної реакційна суміш перемішувалася ще впродовж 16 годин, після чого циклопропілоксіран був виділений перегонкою. Була отримана зовсім невелика кількість цільового продукту, але її цілком вистачило для проведення наступних перетворень.

Наступною стадією була реакція Хорнера на циклопропілоксірані, в результаті чого бів виділений альфа-флуоро-циклопропан. Ідентифікація продукту була проведена за допомогою спектру ЯМР спектр (див Додаток).

Сполука 6.0 була отримана на основі комерційно доступного епоксиду. Реактив Хорнера був розчинений в діоксані, після чого до нього прикапували розчин літій сілазану (1.5 екв), перемішували при кімнатній температурі годину та прикапували вінілоксіран. Після повного додавання реагентів суміш перемішували 30 хвилин, потім кип'ятили протягом 2 діб. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в розбавлений розчин HCl. Екстагували пентаном, екстракт промивали 3 рази водою та упарювали при атмосферному тиску. Продуктом реакції була жовту рідину, ідентифікація якою здійснювалася за допомогою спектроскопаї ЯМР

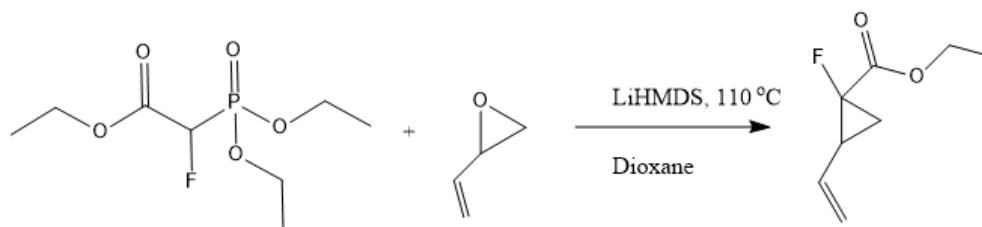


Рисунок 2.18 Синтез сполуки 6.0

Перед отриманням сполуки 7.0 був проведений тестовий дослід за стандартною методикою, аналогічною випадку сполуки 1.1. Однак, у ЯМР спектрі виділеного продукту класичних сигналів для цього класу речовин не спостерігалися. Це свідчило про невдачу у застосуванні вже випробованих раніше синтетичних підходів.

Проведений додатковий літературний пошук вивів на роботу [36], де було описано підвищення виходу цільового продукту при застосування 4 кратного надлишку фосфонату. Таким чином, для синтезу сполуки 7.0 ми застосували наступне співвідношення реагентів: 2 еквіваленти фосфонату та 2.2 еквіваленти бутиллітію на 1 еквівалент епоксиду. Умови реакції витримувались такими ж самими як і у випадку отримання сполуки 1.1. ЯМР спектр виділеного продукту повністю відповідав структурі сполуки 7.0. Таким чином, вперше була показана можливість синтезу похідних альфа-флуоро-циклопропану зі стеричними утрудненнями. Подібні сполуки досі отримані не були..

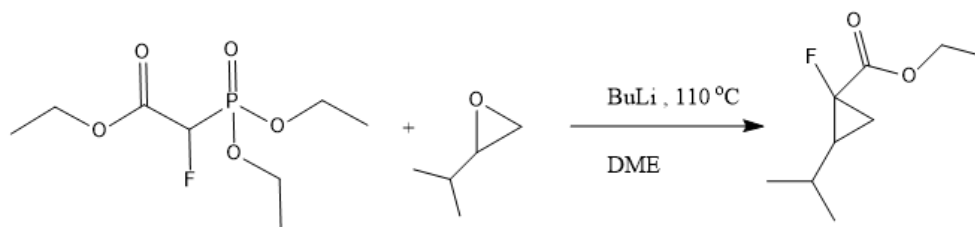


Рисунок 2.19 Синтез раніше невідомої альфа-флуоро-похідної циклопропану з суттєвими стеричними утрудненнями в молекулі

Сполука 8.0 становить суттєвий науковий і практичний інтерес як біфункціональна похідна альфа-флуоро-циклопропану. Синтез цієї речовини відкриває шлях до отримання різноманітних арильних аналогів досліджуваної системи.

1 еквівалент реактиву Хорнера розчиняли в діоксані та прикапували до нього 1.1 еквівалент бутиллітію, після цього суміш перемішували годину при

кімнатній температурі, та далі прикапували розчин вихідного епоксиду THF. Перемішування продовжували ще годину, після чого кипя'тили впродовж 2 діб. Для виділення продукту реакційну суміш охолоджували та виливали в розбавлений розчин HCl. Екстагували МТВЕ, екстракт промивали 3 рази водою і упарювали на роторному випаровувачі. Отримали чорну маслянисту рідину, спектр ЯМР якої свідчив про наявність в ній цільового продукту 8.0.

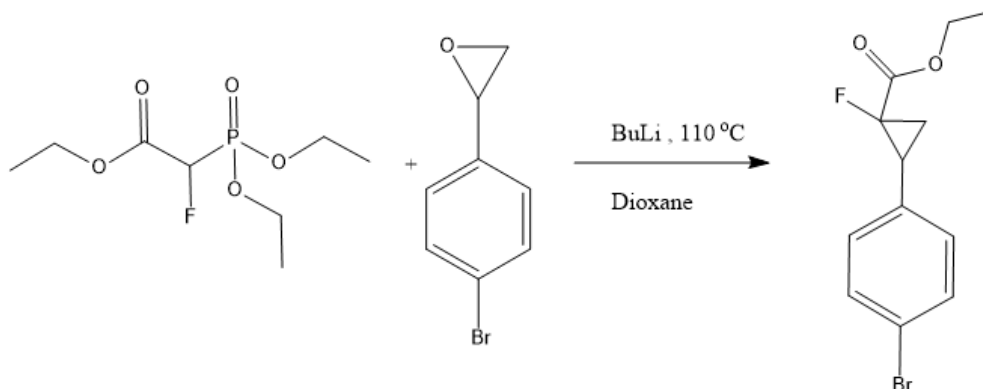


Рисунок 2.20 Синтез арильної похідної альфа-флуоро-циклопропану 8.0

Останньою синтезованою речовиною була сполука 9.0, яка за своєю будовою принципово відрзняється від всіх інших досліджених похідних, адже це конденсований біциклічний представник серії альфа-флуоро-циклопропанів. Першу спробу його отримання ми здійснили за стандартних умов, однак при аналізі виділеної складної суміші речовин не було ідентифіковано ані цільового продукту, ані навіть вихідної речовини. Це означало необхідність суттєвих змін синтетичних підходів. Було прийнято рішення про зміну розчинника, наступна спроба була проведена в толуолі.

До толуольного розчину реактиву Хорнера прикапували бутиллітій, після перемішували одну годину та прикапували епоксид та перемішування продовжували ще впродовж години. Реакційну суміш кипя'тили протягом 3 діб. Для виділення продуктів суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду та упарювали досуха, в результаті отримали чорне масло. Його аналіз

методом ЯМР-спектроскопії засвідчив присутність характерних сигналів продукту. Попередня очистка включала фільтрування забрудненого продукту через сілікагель, промивання гексаном. Після упарювання гексанового розчину був отриманий чистий у межах чутливості метода ЯМР спектр цільового естера 9.0 .

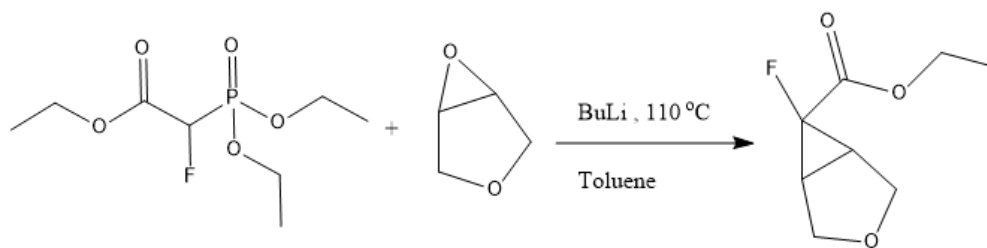
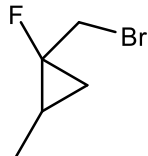
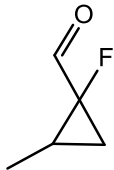
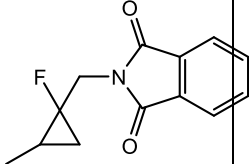
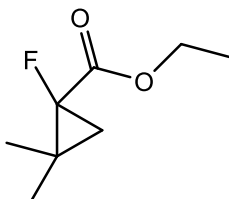
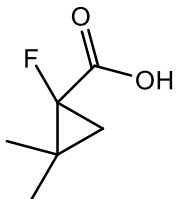
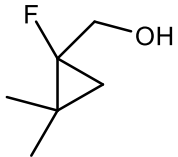
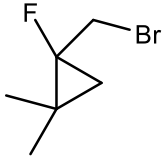
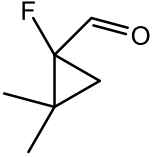
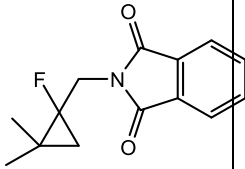
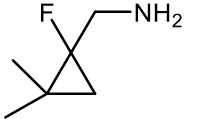
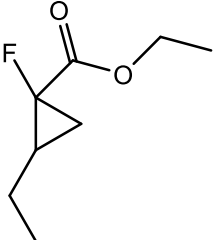
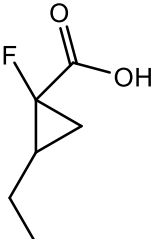
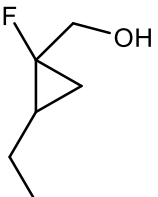
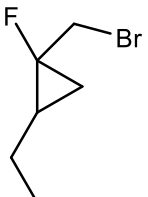
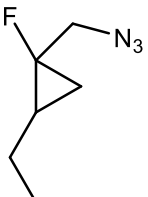
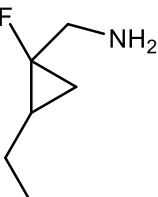


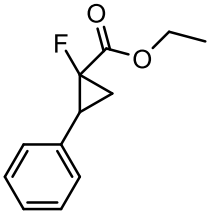
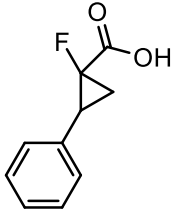
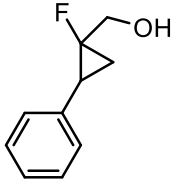
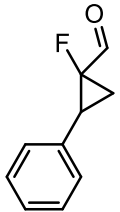
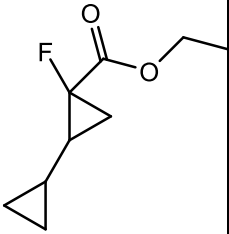
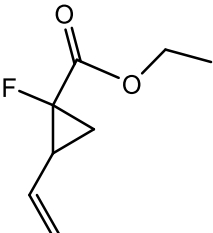
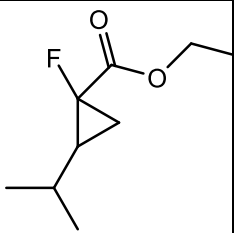
Рисунок 2.21 Синтез біциклічної похідної 9.0

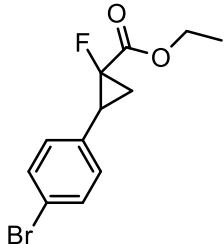
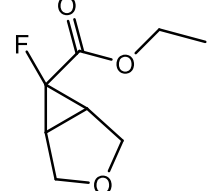
Таблиця 2.1 Зведені дані щодо синтезованих в даній роботі похідних альфа-флуоро-циклопропану

Речовина	Назва IUPAC та номер	Т кипіння	Вихід
	ethyl 1-fluoro-2-methylcyclopropane-1-carboxylate (1.0)	133°C	88%
	1-fluoro-2-methylcyclopropane-1-carboxylic acid (1.1)	173°C	94%
	(1-fluoro-2-methylcyclopropyl)methanol (1.2)	116 °C	85%

	1-(bromomethyl)-1-fluoro-2-methylcyclopropane (1.3)	116°C	50%
	1-fluoro-2-methylcyclopropane-1-carbaldehyde (1.4)	84 °C	53%
	2-((1-fluoro-2-methylcyclopropyl)methyl)isoindoline-1,3-dione (1.5)	-	60%
	(1-fluoro-2-methylcyclopropyl)methanamine (1.6)	104 °C	50%
	ethyl 1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate (2.0)	145 °C	90%
	1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid (2.1)	182 °C	96%
	(1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropyl)methanol (2.2)	124 °C	87%
	1-(bromomethyl)-1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropane (2.3)	142 °C	53%
	1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropane-1-carbaldehyde (2.4)	95 °C	63%

	2-((1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropyl)methyl)isoindoline-1,3-dione (2.5)	-	62%
	(1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropyl)methanamine (2.6)	115 °C	51%
	ethyl 2-ethyl-1-fluorocyclopropane-1-carboxylate (3.0)	158 °C	81%
	2-ethyl-1-fluorocyclopropane-1-carboxylic acid (3.1)	192 °C	93%
	(2-ethyl-1-fluorocyclopropyl)methanol (3.2)	141 °C	84%
	1-(bromomethyl)-2-ethyl-1-fluorocyclopropane (3.3)	157 °C	50%
	1-(azidomethyl)-2-ethyl-1-fluorocyclopropane (3.4)	-	70%
	(2-ethyl-1-fluorocyclopropyl)methanamine (3.5)	131 °C	68%

	ethyl 1-fluoro-2-phenylcyclopropane-1-carboxylate (4.0)	262 °C	93%
	1-fluoro-2-phenylcyclopropane-1-carboxylic acid (4.1)	-	83%
	(1-fluoro-2-phenylcyclopropyl)methanol (4.2)	261 °C	47%
	1-fluoro-2-phenylcyclopropane-1-carbaldehyde (4.3)	230 °C	64%
	ethyl 2-fluoro-[1,1'-bi(cyclopropane)]-2-carboxylate (5.0)	185 °C	78%
	ethyl 1-fluoro-2-vinylcyclopropane-1-carboxylate (6.0)	151 °C	83%
	ethyl 1-fluoro-2-isopropylcyclopropane-1-carboxylate (7.0)	175 °C	86%

	ethyl 2-(4-bromophenyl)-1-fluorocyclopropane-1-carboxylate (8.0)	310 °C	81%
	ethyl 6-fluoro-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate (9.0)	215 °C	41%

ВИСНОВКИ

В ході виконання кваліфікаційної роботи були проаналізовані перспективи застосування похідних з циклопропановим фрагментом в медичної хімії. Так само були розглянуті приклади та особливості використання флуор-вмісних органічних молекул як лікоподібних сполук. Перед проведенням експериментальних синтетичних досліджень був проведений літературний пошук методів синтезу похідних циклопропану без замісників в альфа-положенні: методів Корі-Чайковського, Сіммона-Сміта, реакції із залученням діазометану. Були розглянуті класичні та некласичні методи введення флуора в органічні молекули: реакція Рупперта-Пракоша, реагент Тогні, DAST та його модифікації, а також обмінні реакції галогенів за Фінкельштейном. Як окремий перспективний підхід була виділена реакція Хорнера як метод циклопропанування.

Метод Хорнера був вибраний як основа синтезу серії не описаних раніше в літературі альфа-флуоро-похідних циклопропану в загальній кількості 33 сполук, які є перспективними білдінг-блоками для подальших медико-хімічних досліджень. Будова всіх синтезованих речовин була підтверджена даними ЯМР-спектроскопії.



ЛИТЕРАТУРА

1. Wiberg K.B. The concept of strain in organic chemistry. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 312–322.
2. Gagnon A., Duplessis M., Fader L. Arylcyclopropanes: properties, synthesis and use in medicinal chemistry. *Org. Prep. Proced. Int.* 2010, 42, 1–69.
3. Barnes-Seeman D., Jain M., Bell L., Ferreira S., Cohen S., Chen X. H., Amin J., Snodgrass B., Hatsis P. Metabolically stable tertbutyl replacement. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013, 4, 514–516.
4. Blanksby S. J., Ellison G. B. Bond dissociation energies of organic molecules. *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 255–263.
5. de Meijere A. Bonding properties of cyclopropane and their chemical consequences. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1979, 18, 809–826.
6. Smith P. W., Wyman P. A., Lovell, P., Goodacre C., Serafinowska H. T., Vong A., Harrington F., Flynn S., Bradley D. M., Porter R., Coggon S., Murkitt G., Searle K., Thomas D. R., Watson J. M., Martin W., Wu Z., Dawson L. A. New quinoline NK3 receptor antagonists with CNS activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 837–840.
7. Sampson P. B., Liu Y., Patel N. K., Feher M., Forrest B., Li S.W., Edwards L., Laufer R., Lang Y., Ban F., Awrey D. E., Mao G., Plotnikova O., Leung G., Hodgson R., Mason J. M., Wei X., Kiarash R., Green E., Qiu W., Chirgadze N. Y., Mak T. W., Pan G., Pauls H.W. The discovery of polo-like kinase 4 inhibitors: design and optimization of spiro[cyclopropane-1,3'[3H]indol]-2'(1'H).ones as orally bioavailable antitumor agents. *J. Med. Chem.* 2015, 58, 130–146
8. Gentles R. G., Ding M., Bender J. A., Bergstrom C. P., GrantYoung K., Hewawasam P., Hudyma T., Martin S., Nickel A., Regueiro-Ren A., Tu Y., Yang Z., Yeung K. S., Zheng X., Chao S., Sun J. H., Beno B. R., Camac D. M., Chang C. H., Gao M., Morin P. E., Sheriff S., Tredup J., Wan J., Witmer M. R., Xie D., Hanumegowda U., Knipe J., Mosure K., Santone K. S., Parker D. D., Zhuo X., Lemm J., Liu M., Pelosi L., Rigat

- K., Voss S., Wang Y., Wang Y. K., Colonna R. J., Gao M., Roberts S. B., Gao Q., Ng A., Meanwell N. A., Kadow J. F. Discovery and preclinical characterization of the cyclopropylindolobenzazepine BMS-791325, a potent allosteric inhibitor of the hepatitis C virus NS5B polymerase. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 1855–1879.
9. Lerchner A., Machauer R., Betschart C., Veenstra S., Rueeger H., McCarthy C., Tintelnot-Blomley M., Jatton A. L., Rabe S., Desrayaud S., Enz A., Staufenbiel M., Paganetti P., Rondeau J. M., Neumann U. Macrocyclic BACE-1 inhibitors acutely reduce amyloid beta in brain after po application. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 603–607.
10. Yoshida Y., Naoe Y., Terauchi T., Ozaki F., Doko T., Takemura A., Tanaka T., Sorimachi K., Beuckmann C. T., Suzuki M., Ueno T., Ozaki S., Yonaga M. Discovery of (1R,2S)-2-{[(2,4- Dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl}-2-(3-fluorophenyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide (E2006): a potent and efficacious oral orexin receptor antagonist. *J. Med. Chem.* 2015, 58, 4648– 4664.
11. Taylor R. D., MacCoss M., Lawson A. D. Rings in drugs. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 5845–5859.
12. Wishart D. S., Knox C., Guo A. C., Shrivastava S., Hassanali M., Stothard P., Chang Z., Woolsey J. DrugBank: a comprehensive resource for *in silico* drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res.* 2006, 34, D668–D672.
13. Tanaji T. T. The “Cyclopropyl Fragment” is a Versatile Player that Frequently Appears in Preclinical/Clinical Drug Molecules. *J. Med. Chem.* 2016, 59, 19, 8712–8756
14. Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T., Watanabe T., Tsuruoka A., Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clinical Cancer Research* 2008, 14 (17), 5459–65

15. Okamoto K., Ikemori-Kawada M., Jestel A., von Konig K., Funahashi Y., Matsushima T., Tsuruoka A., Inoue A., Matsui J. Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization. *ACS Med. Chem. Lett.* 2015, 6, 89–94.
16. Cripe L. D., Uno H., Paietta E. M., Litzow M. R., Ketterling R. P., Bennett J. M., Rowe J. M., Lazarus H. M. Luger, S., Tallman, M. S. Zosuquidar, a novel modulator of P-glycoprotein, does not improve the outcome of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: A randomized, placebo-controlled trial of the Eastern Cooperative Oncology Group 3999. *Blood*, 2010 116(20), 4077-4085
17. Nitanaï Y., Satow Y., Adachi H., Tsujimoto M. Crystal structure of human renal dipeptidase involved in beta-lactam hydrolysis. *J. Mol. Biol.* 2002, 321, 177–184.
18. He J., Li Z., Dhawan G., Zhang W., Sorochinsky A.E., Butler G., Soloshonok V.A., Han J. Fluorine-containing drugs approved by the FDA in 2021. *Chin. Chem. Lett.* 2022, 34, 107578.
19. Müller K., Faeh C., Diederich F. Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition. *Science* 2007, 317, 1881–1886.
20. Alle T., Joyasawal S., Oukoloff K., Long K., Owyang Z., Francisco K.R., Cahard D., Huryn D.M., Ballatore C. Structure-property relationships of fluorinated carboxylic acid bioisosteres. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2023, 91, 129363.
21. Han S., Lu Y. Fluorine in anti-HIV drugs approved by FDA from 1981 to 2023. *Eur. J. Med. Chem.* 2023, 258, 115586
22. Johnson B.M., Shu Y.-Z., Zhuo X., Meanwell N.A. Metabolic and Pharmaceutical Aspects of Fluorinated Compounds. *J. Med. Chem.* 2020, 63(12), 6315-6386
23. Zhou P., Zou J., Tian F., Shang Z. Fluorine Bonding—How Does It Work In Protein–Ligand Interactions? *J. Chem. Inf. Model.* 2009, 49(10), 2344-55
24. Henary E., Casa S., Dost T.L., Sloop J.C., Henary M. The Role of Small Molecules Containing Fluorine Atoms in Medicine and Imaging Applications. *Pharmaceuticals* 2024, 17(3), 281

25. Wakeling A.E., Dukes M., Bowler J. A Potent Specific Pure Antiestrogen with Clinical Potential. *Cancer Res.* 1991, 51, 3867–3873.
26. Simmons H. E., Cairns T. L., Vladuchick S. A., Hoiness C. M. Cyclopropanes from Unsaturated Compounds, Methylene Iodide, and Zinc-Copper Couple. *Organic Reactions* 1973, 20, 1-12
27. Denis J. M., Girard C., Conia J. M. Improved Simmons-Smith Reactions. *Synthesis* 1972, 1972 (10), 549-551.
28. Fujii K., Shiine K., Misaki T., Sugimura T. Efficient Simmons–Smith cyclopropanation with Zn/Cu and CH₂I₂. *Appl. Organomet. Chem.*, 2013, 27 (2), 69-72.
29. Xu J., Samsuri N. B., Duong H. A. Nickel-catalysed cyclopropanation of electron-deficient alkenes with diiodomethane and diethylzinc. *Chem. Commun.*, 2016, 52 (16), 3372-3375.
30. Roda N. M., Tran D. N., Battilocchio C., Labes R., Ingham R. J., Hawkins J. M., Ley S. V. Cyclopropanation using flow-generated diazo compounds. *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13 (9), 2550.
31. Mori A., Arai I., Yamamoto H., Nakai H., Arai Y. Asymmetric simmons-smith reactions using homochiral protecting groups. *Tetrahedron*, 1986, 42 (23), 6447-6458.
32. Doyle M. P., Wang L. C., Loh K.L. Influence of olefin coordination on cyclopropanation selectivity. *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25 (37), 4087.
33. Wadsworth W. S., Emmons W. D. The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis. *Journal of the American Chemical Society* 1961, 83(7), 1733–1738.
34. Riss P. J., Rösch F. A convenient chemo-enzymatic synthesis and ¹⁸F-labelling of both enantiomers of trans-1-toluenesulfonyloxymethyl-2-fluoromethyl-cyclopropane. *Organic & Biomolecular Chemistry* 2008, 6(24), 4567.
35. Bray C. D., Minicone F. Stereocontrolled synthesis of quaternary cyclopropyl esters. *Chemical Communications* 2010, 46, 5867.

36. Kumar P., Dubey A., Harbindu A. Enantio- and diastereocontrolled conversion of chiral epoxides to trans-cyclopropane carboxylates: application to the synthesis of cascarillic acid, grenadamide and 1-(-)-CCG-II. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2012, 10 (34), 6987–6994.
37. Vianello P., Botrugno O.A., Cappa A., Ciossani G., Dessanti P., Mai A., Mattevi A., Meroni G., Minucci S., Thaler F., Tortorici M., Trifiró P., Valente S., Villa M., Varasi M., Mercurio C. Synthesis, biological activity and mechanistic insights of 1-substituted cyclopropylamine derivatives: A novel class of irreversible inhibitors of histone demethylase KDM1A. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2014, 86, 352–363.
38. Krawczyk H. et al. A general stereoselective method for the synthesis of cyclopropanecarboxylates. A new version of the homologous Horner–Wadsworth–Emmons reaction. *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6 (2), 308–318.
39. Xiao H-X., Yan Q.X., He Z.H., Zou Z.B., Le Q.Q., Chen T.T., Cai B., Yang X.W., Luo S.L. Total Synthesis and Anti-Inflammatory Bioactivity of (-)-Majusculoic Acid and Its Derivatives. *Marine Drugs*. 2021. Vol. 19, no. 6. P. 288.

ДОДАТКИ

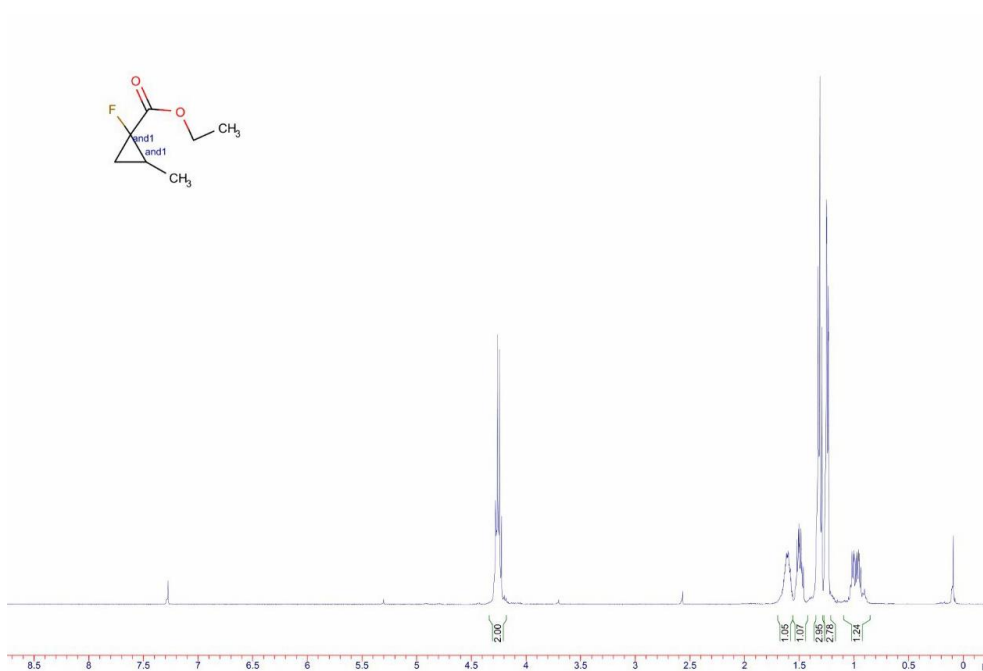


Рисунок Д1. Спектр ^1H ЯМР сполуки 1.0 ,
 $\langle \text{ethyl 1-fluoro-2-methylcyclopropane-1-carboxylate} \rangle$, CDCl_3 , 600 МГц.

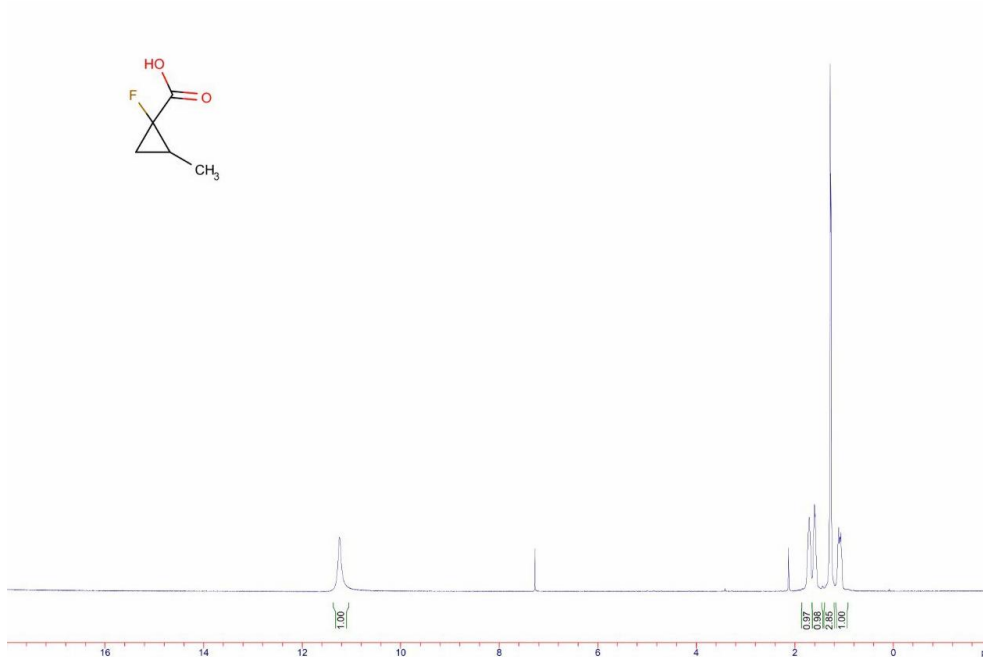


Рисунок Д2. Спектр ^1H ЯМР сполуки 1.1 ,
 $\langle \text{1-fluoro-2-methylcyclopropane-1-carboxylic acid} \rangle$, CDCl_3 , 600 МГц.

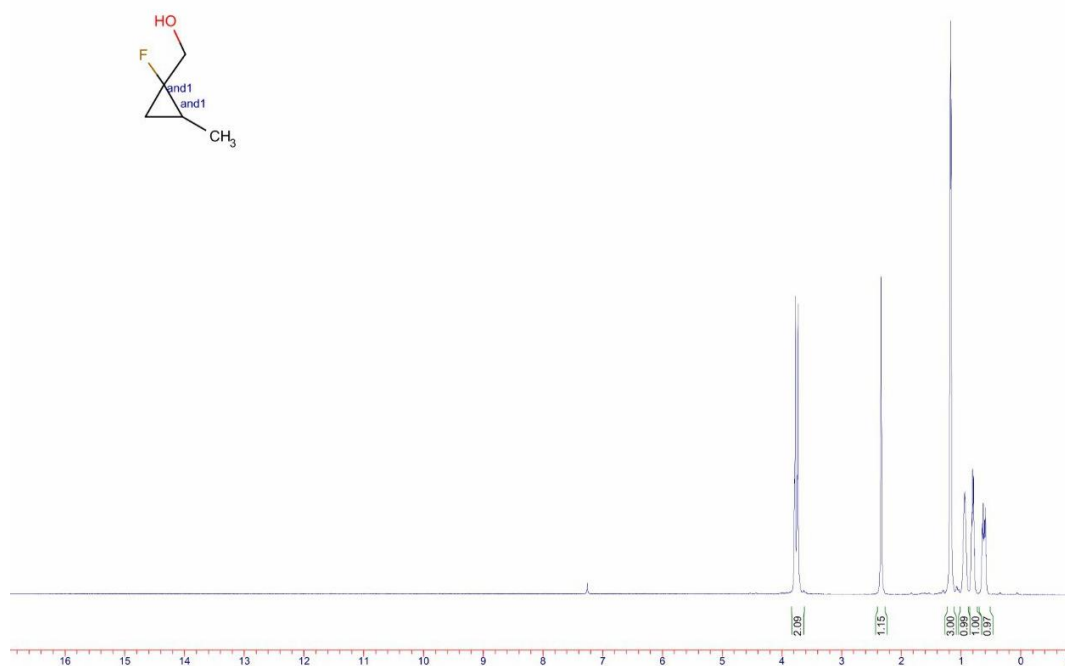


Рисунок Д3. Спектр ¹H ЯМР сполуки 1.2 ,
 < (1-fluoro-2-methylcyclopropyl)methanol >, CDCl₃ , 600 МГц.

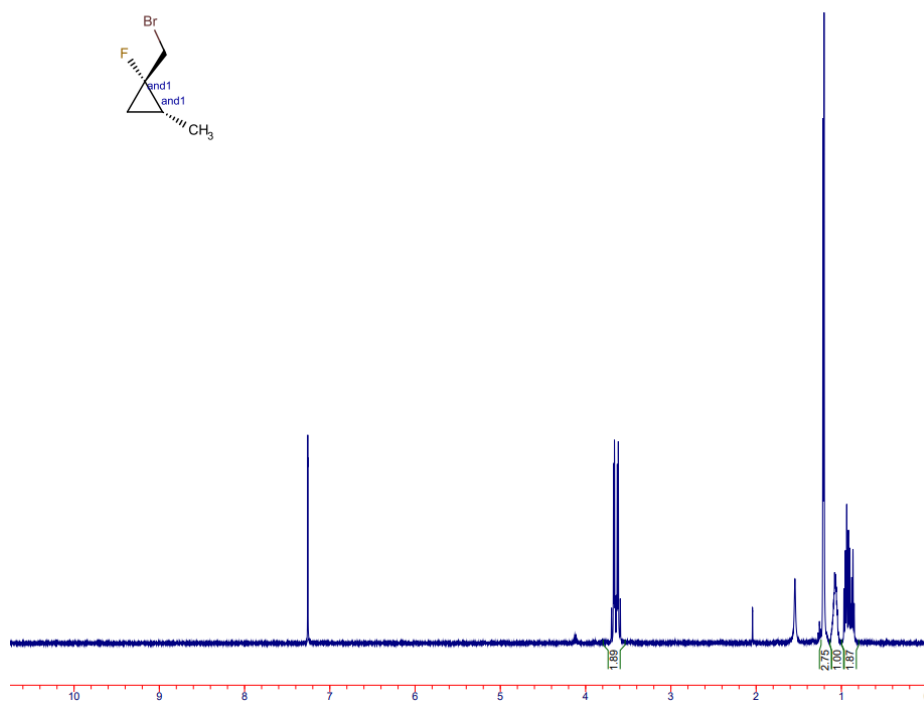


Рисунок Д4. Спектр ¹H ЯМР сполуки 1.3 ,
 < 1-(bromomethyl)-1-fluoro-2-methylcyclopropane >, CDCl₃ , 600 МГц.

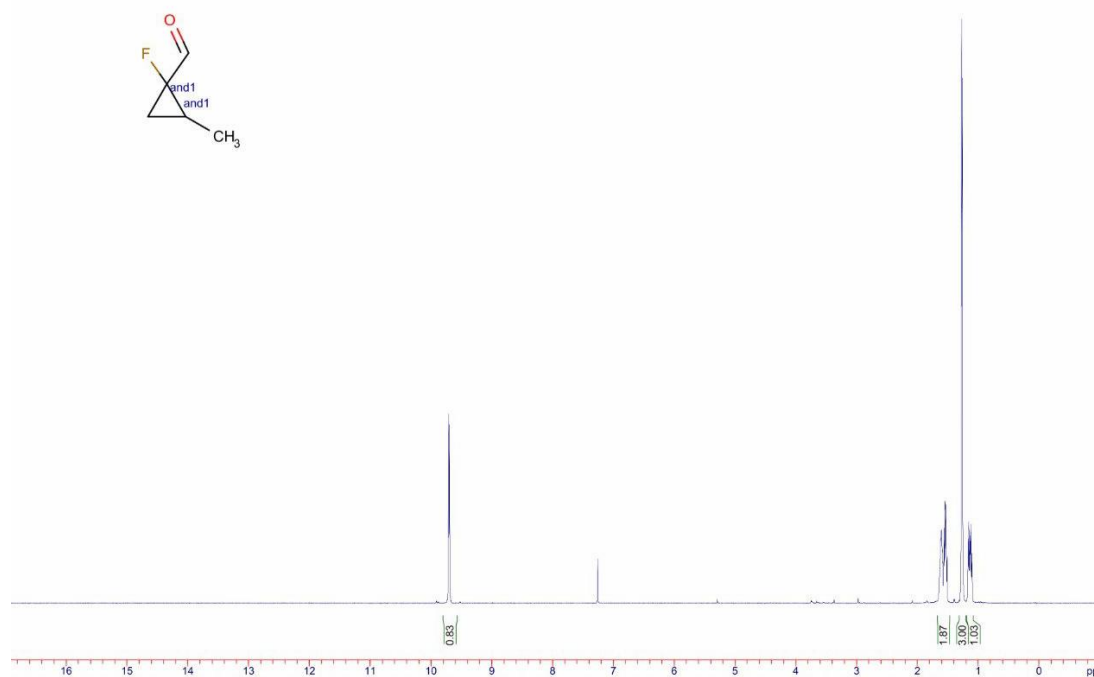


Рисунок Д5. Спектр ¹H ЯМР сполуки 1.4 ,
 < 1-fluoro-2-methylcyclopropane-1-carbaldehyde >, CDCl₃ , 600 МГц.

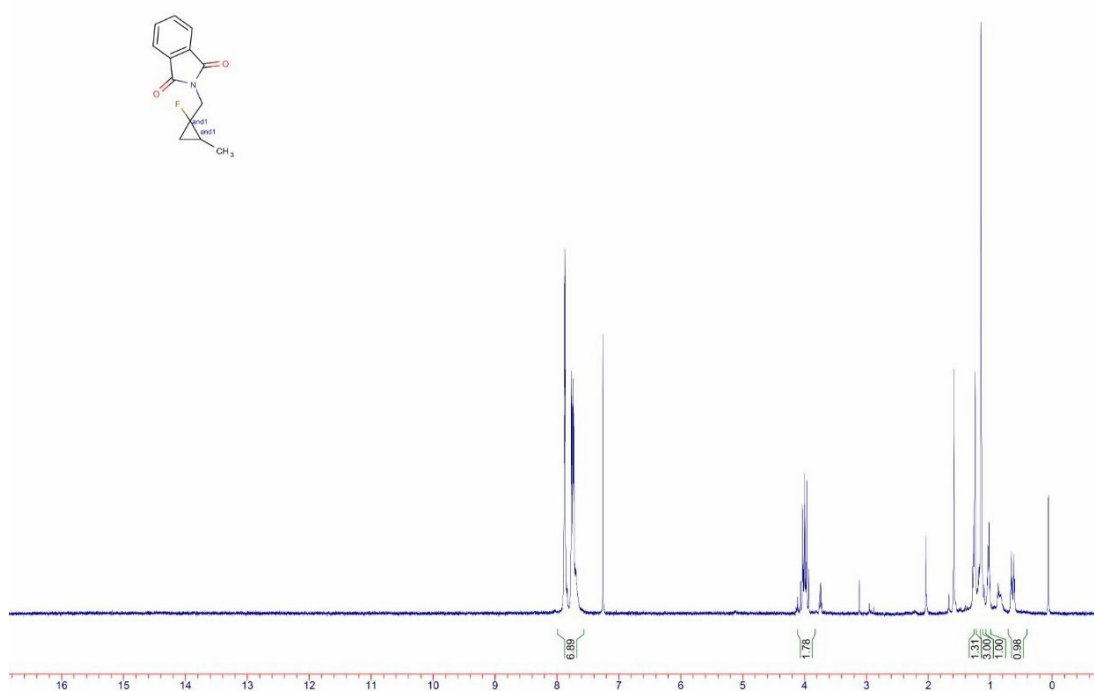


Рисунок Д6. Спектр ¹H ЯМР сполуки 1.5 ,
 < 2-((1-fluoro-2-methylcyclopropyl)methyl)isoindoline-1,3-dione >, CDCl₃ , 600 МГц.

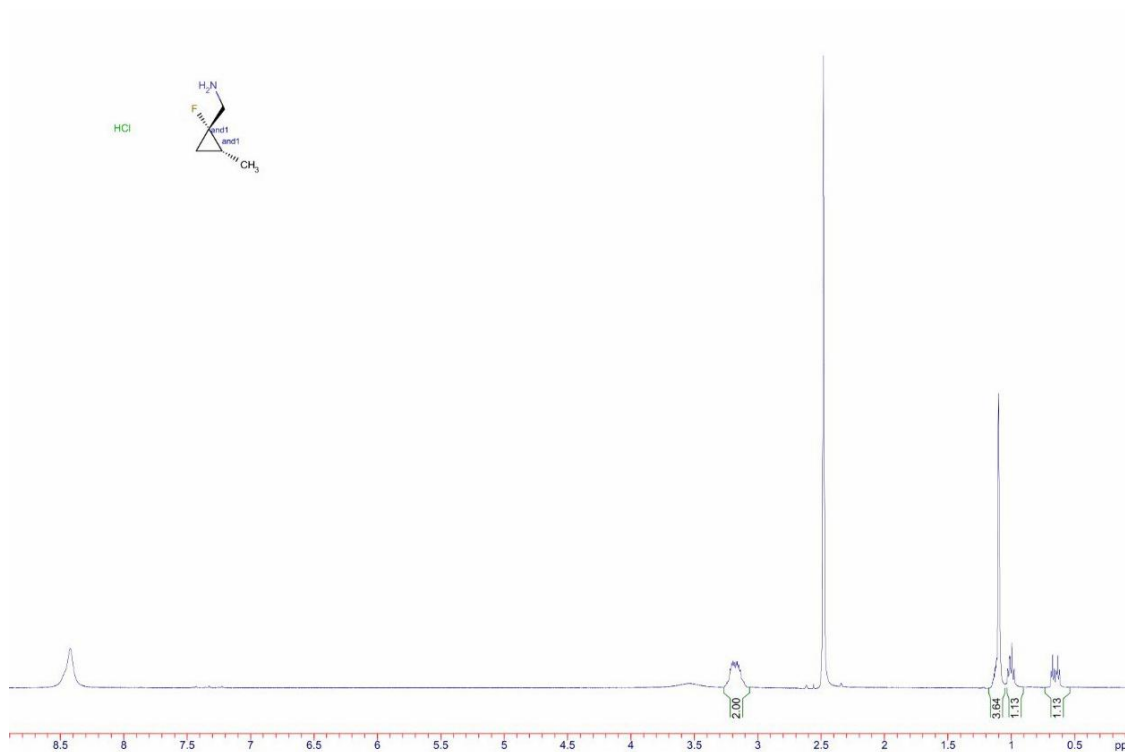


Рисунок Д7. Спектр 1H ЯМР сполуки 1.6 ,
 < (1-fluoro-2-methylcyclopropyl)methanamine >, DMSO d₆, 600 МГц.

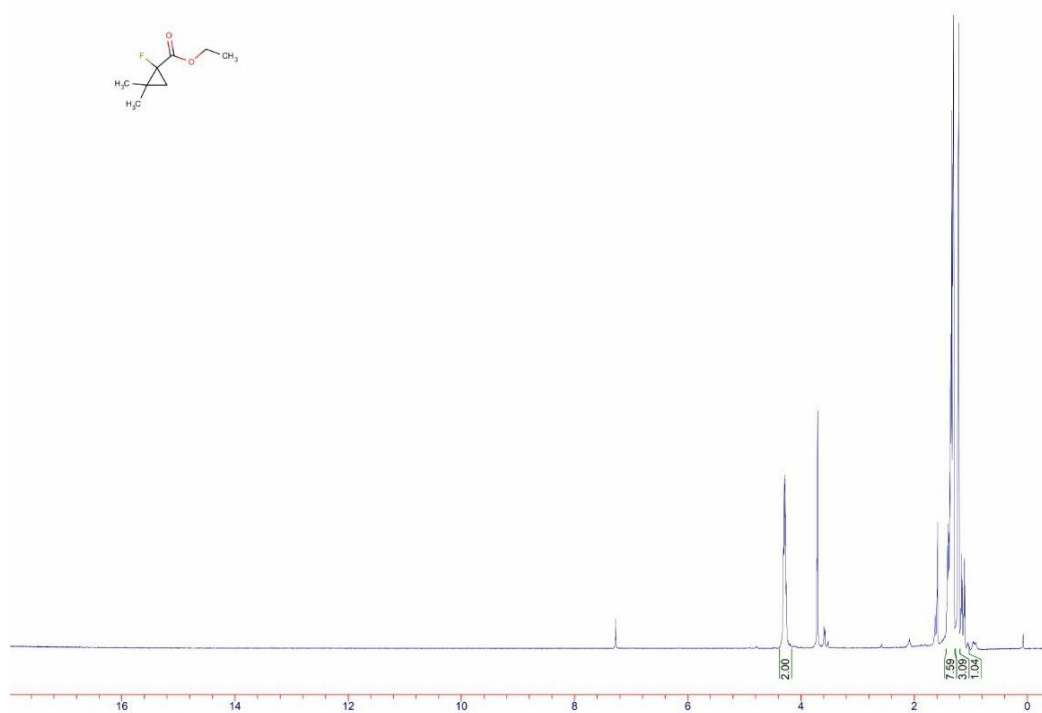


Рисунок Д8. Спектр 1H ЯМР сполуки 2.0 ,
 < ethyl 1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate >, CDCl₃ , 600 МГц.

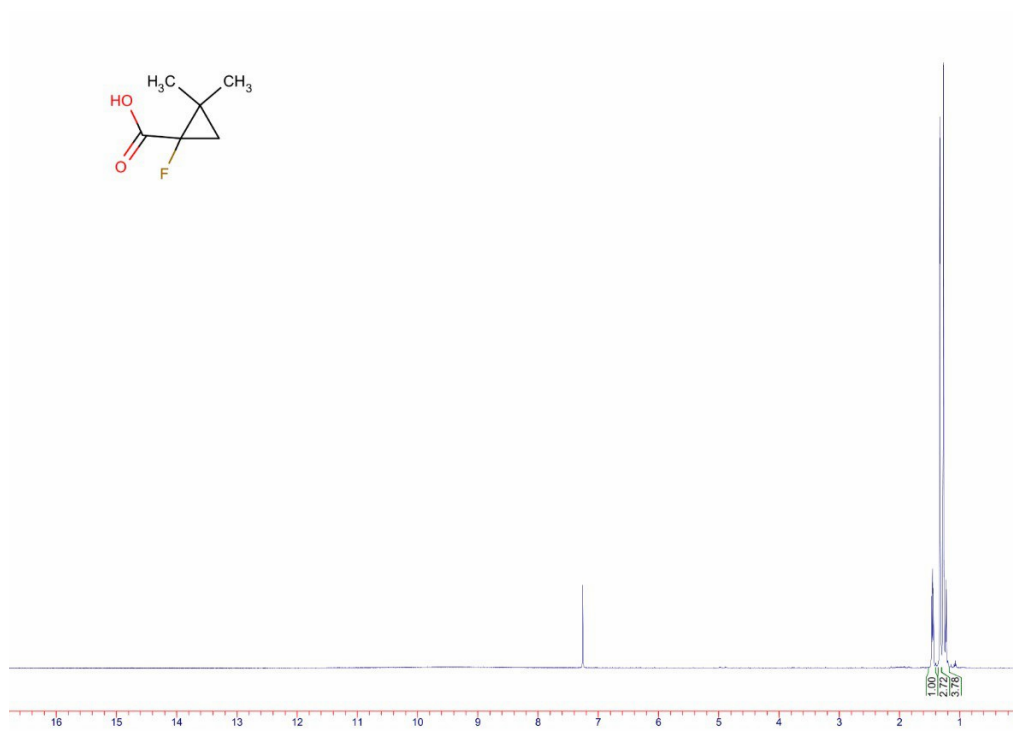


Рисунок Д9. Спектр ^1H ЯМР сполуки 2.1 ,
 < 1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid >, CDCl_3 , 600 МГц.

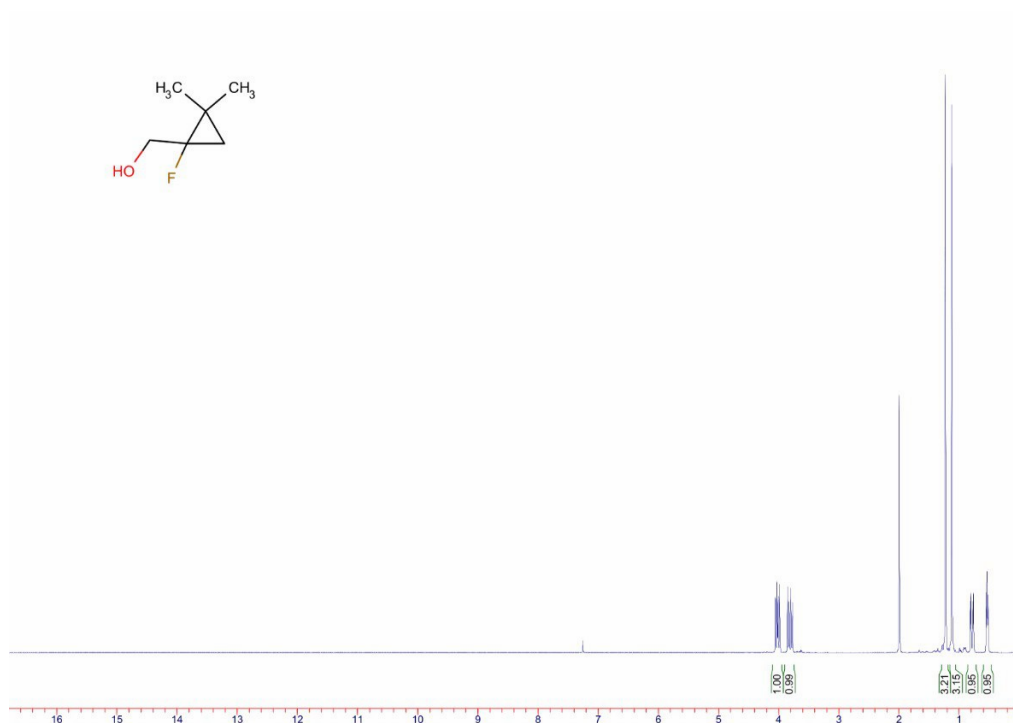


Рисунок Д10. Спектр ^1H ЯМР сполуки 2.2 ,
 < (1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropyl)methanol >, CDCl_3 , 600 МГц.

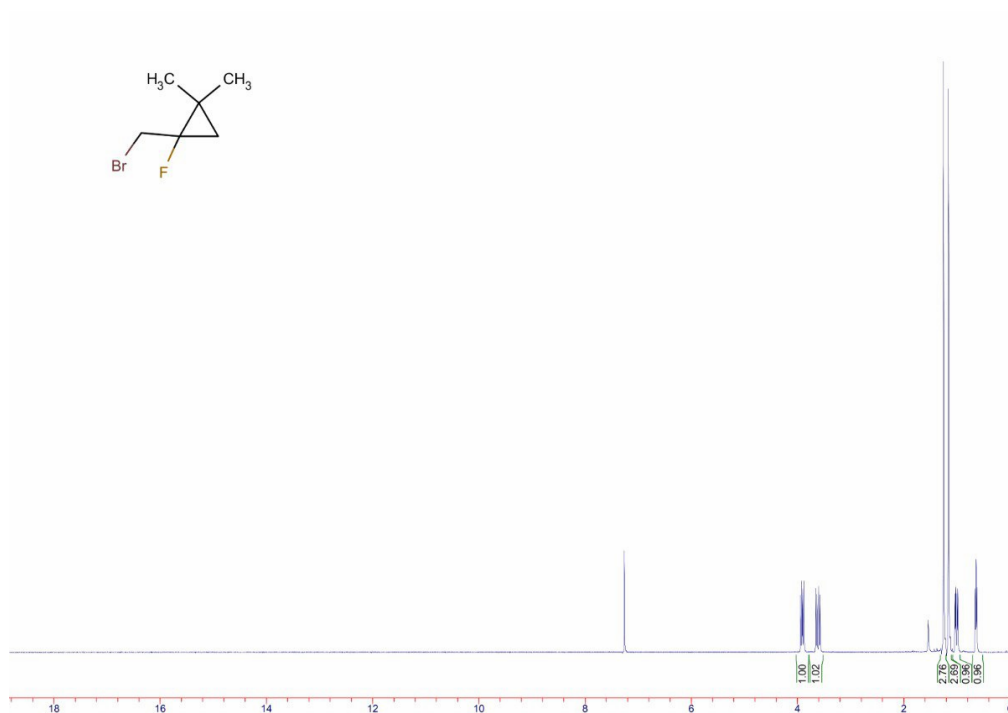


Рисунок Д11. Спектр ¹H ЯМР сполуки 2.3 ,
 < 1-(bromomethyl)-1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropane >, CDCl₃ , 600 МГц.

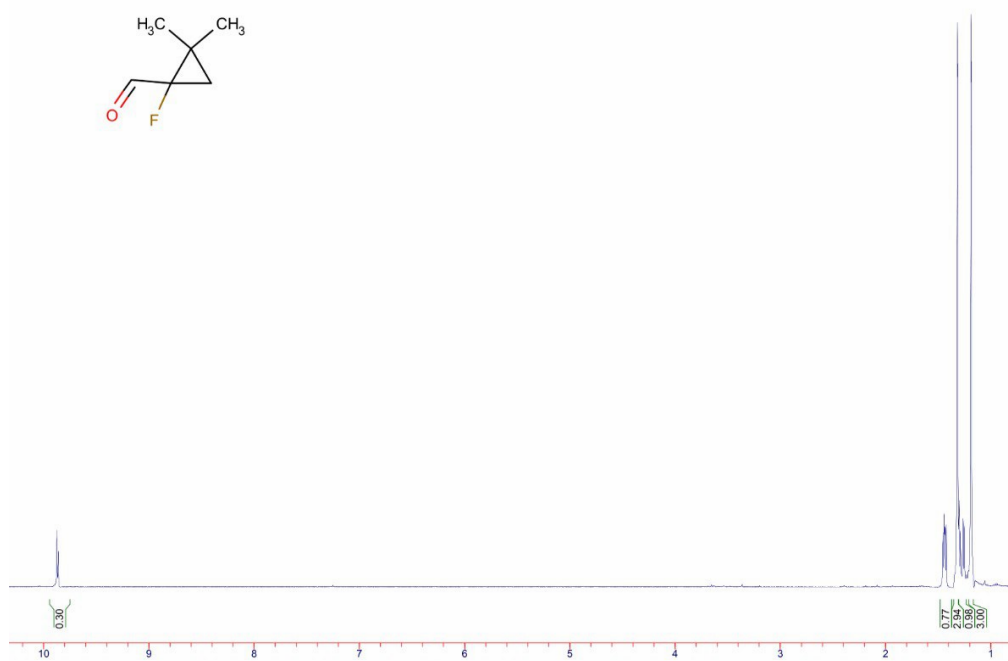


Рисунок Д12. Спектр ¹H ЯМР сполуки 2.4 ,
 < 1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropane-1-carbaldehyde >, CDCl₃ , 600 МГц.

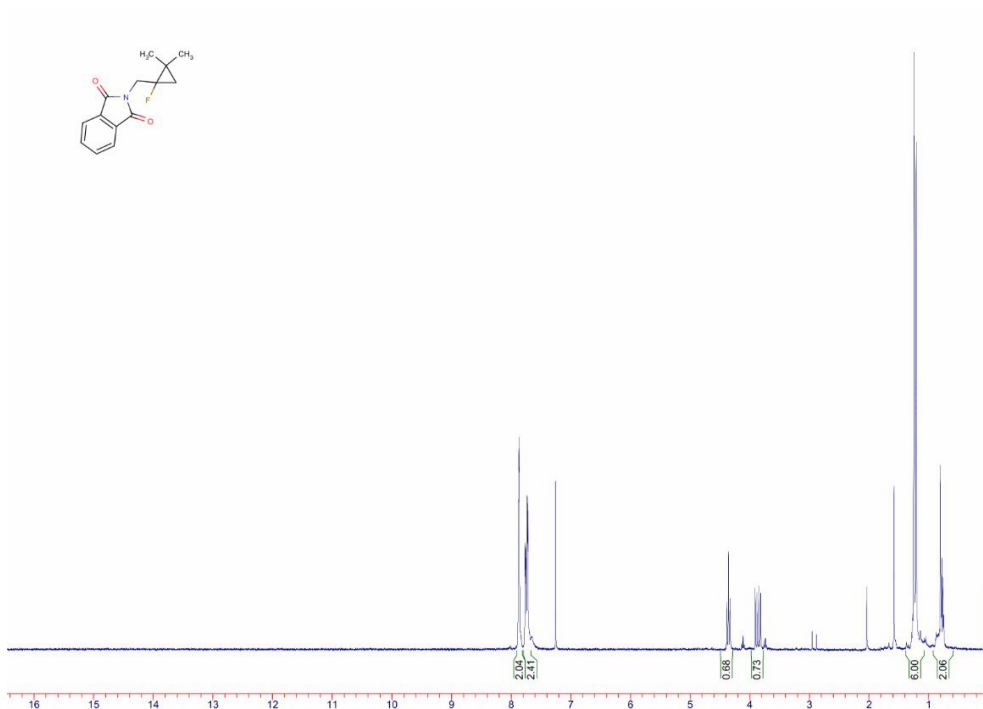


Рисунок Д13. Спектр ¹H ЯМР сполуки 2.5 ,
 < 2-((1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropyl)methyl)isoindoline-1,3-dione >, CDCl₃ , 600 МГц.

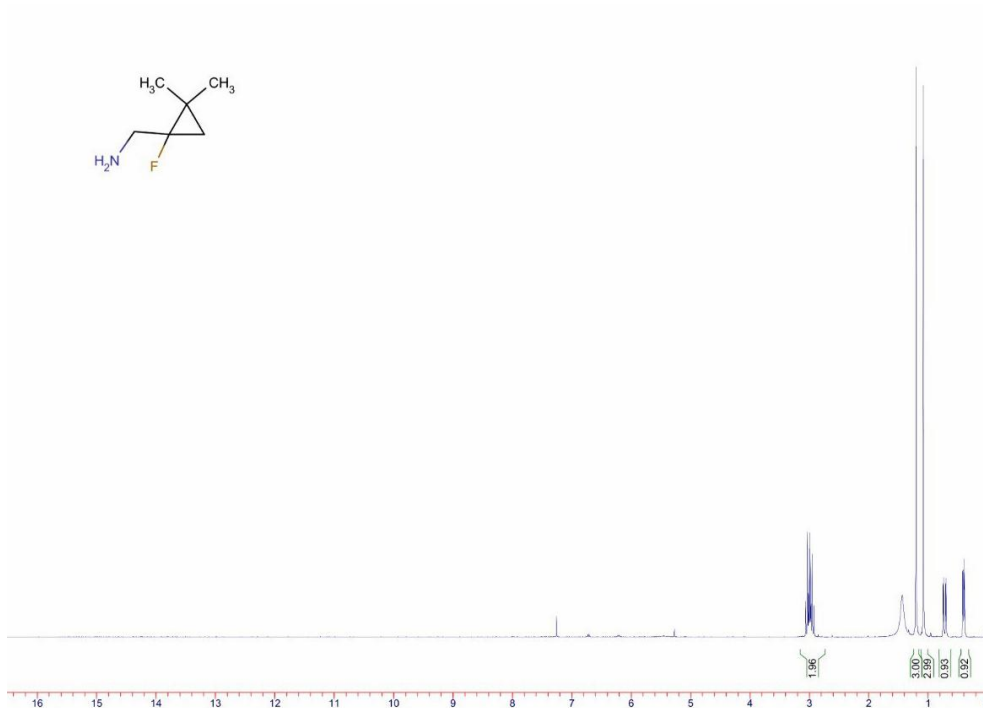


Рисунок Д14. Спектр ¹H ЯМР сполуки 2.6 ,
 < (1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropyl)methanamine >, DMSO d₆, 600 МГц.

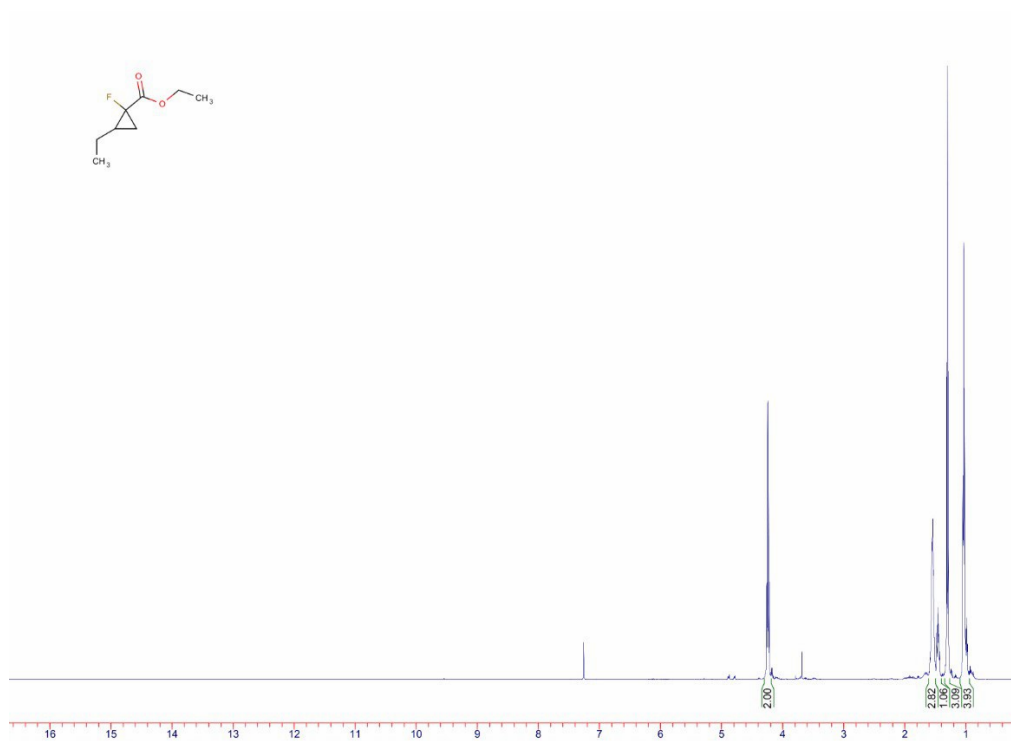


Рисунок Д15. Спектр ^1H ЯМР сполуки 3.0 ,
 < ethyl 2-ethyl-1-fluorocyclopropane-1-carboxylate >, CDCl_3 , 600 МГц.

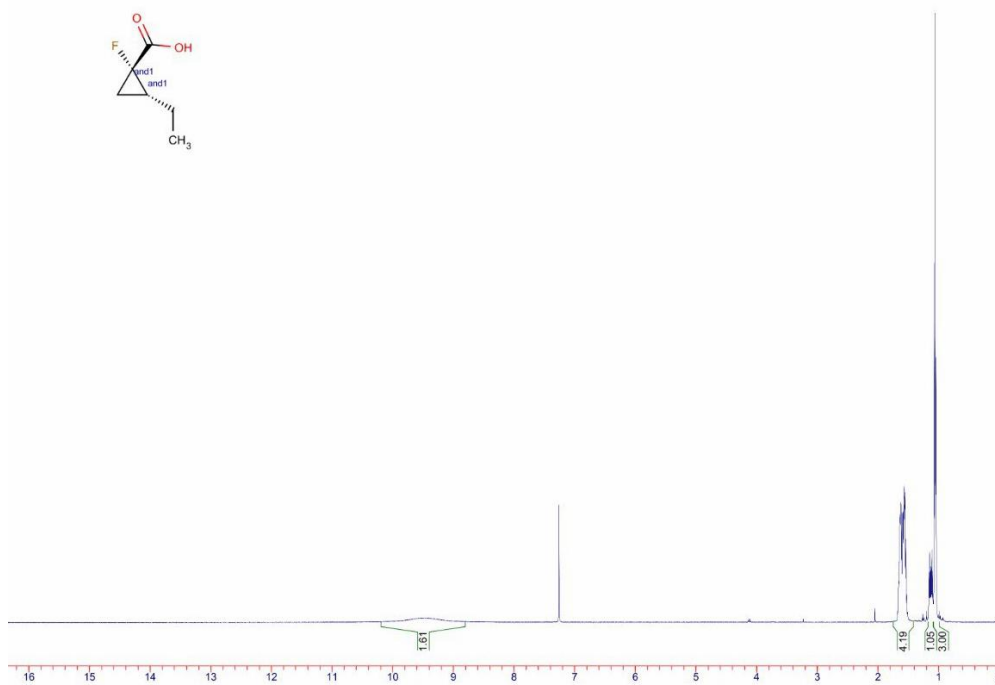


Рисунок Д16. Спектр ^1H ЯМР сполуки 3.1 ,
 < 2-ethyl-1-fluorocyclopropane-1-carboxylic acid >, CDCl_3 , 600 МГц.

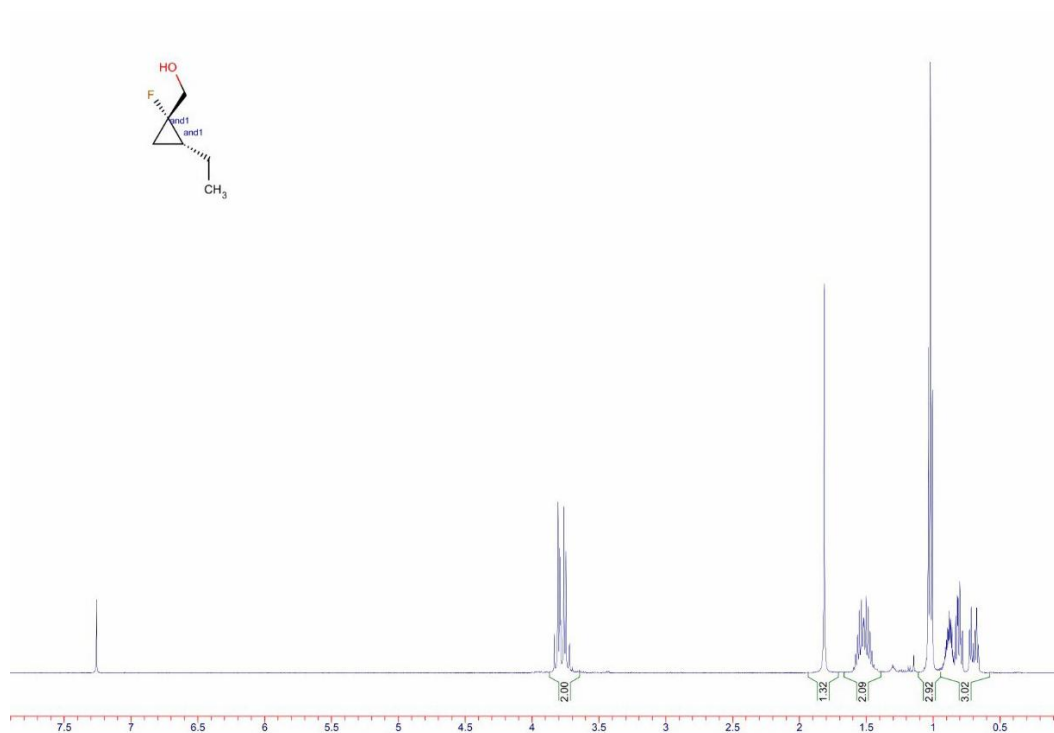


Рисунок Д17. Спектр ^1H ЯМР сполуки 3.2 ,
 < (2-ethyl-1-fluorocyclopropyl)methanol > , CDCl_3 , 600 МГц.

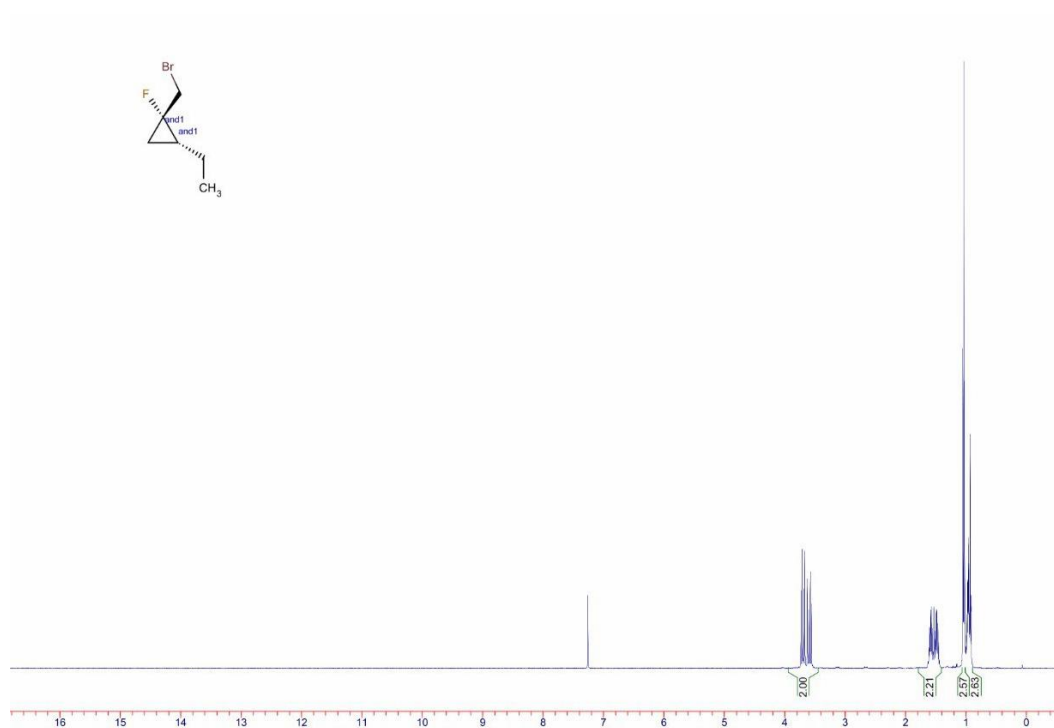


Рисунок Д18. Спектр ^1H ЯМР сполуки 3.3 ,
 < 1-(bromomethyl)-2-ethyl-1-fluorocyclopropane > , CDCl_3 , 600 МГц.

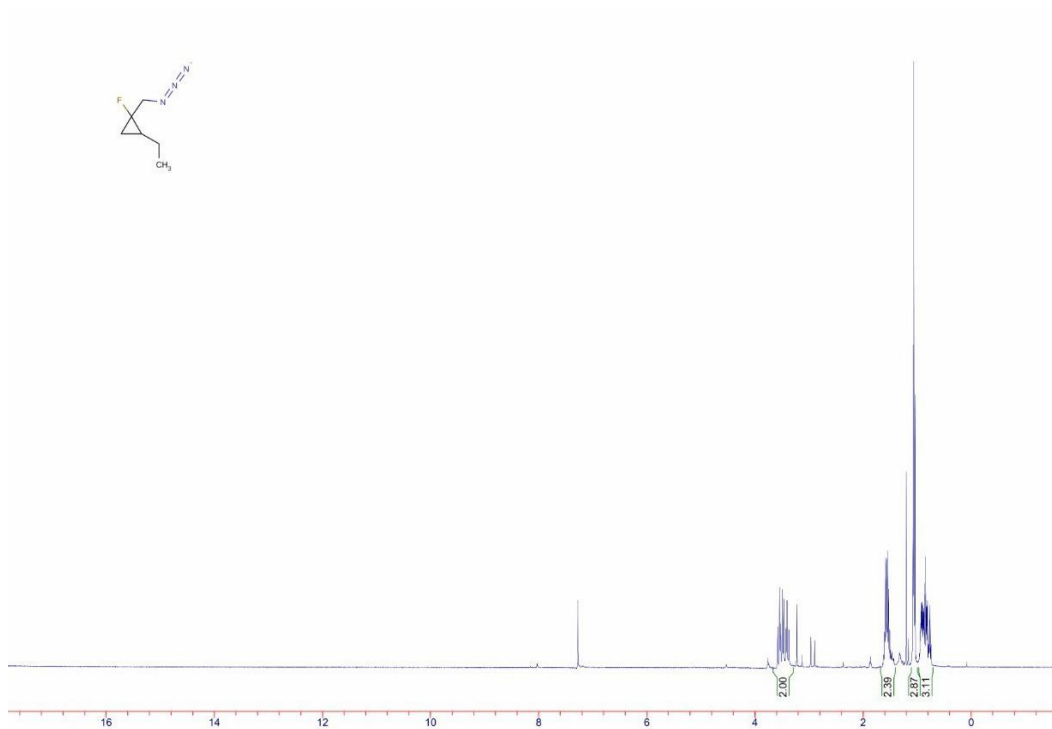


Рисунок Д19. Спектр 1H ЯМР сполуки 3.4 ,
 < 1-(azidomethyl)-2-ethyl-1-fluorocyclopropane >, CDCl₃ , 600 МГц.

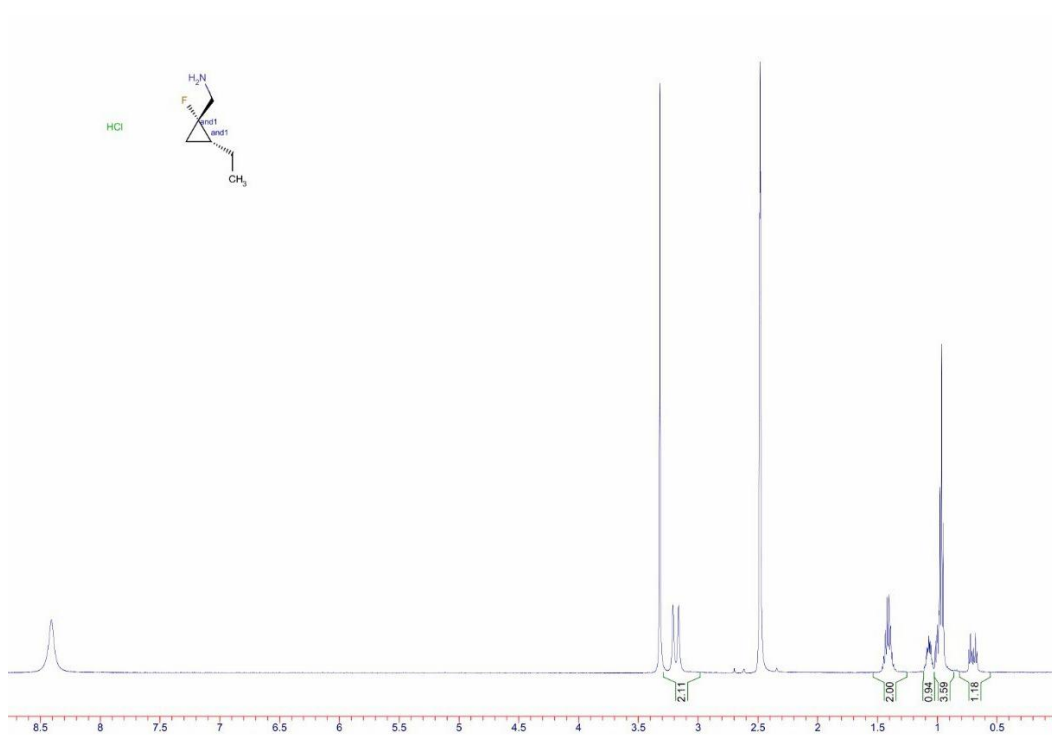


Рисунок Д20. Спектр 1H ЯМР сполуки 3.5 ,
 < (2-ethyl-1-fluorocyclopropyl)methanamine >, CDCl₃ , 600 МГц.

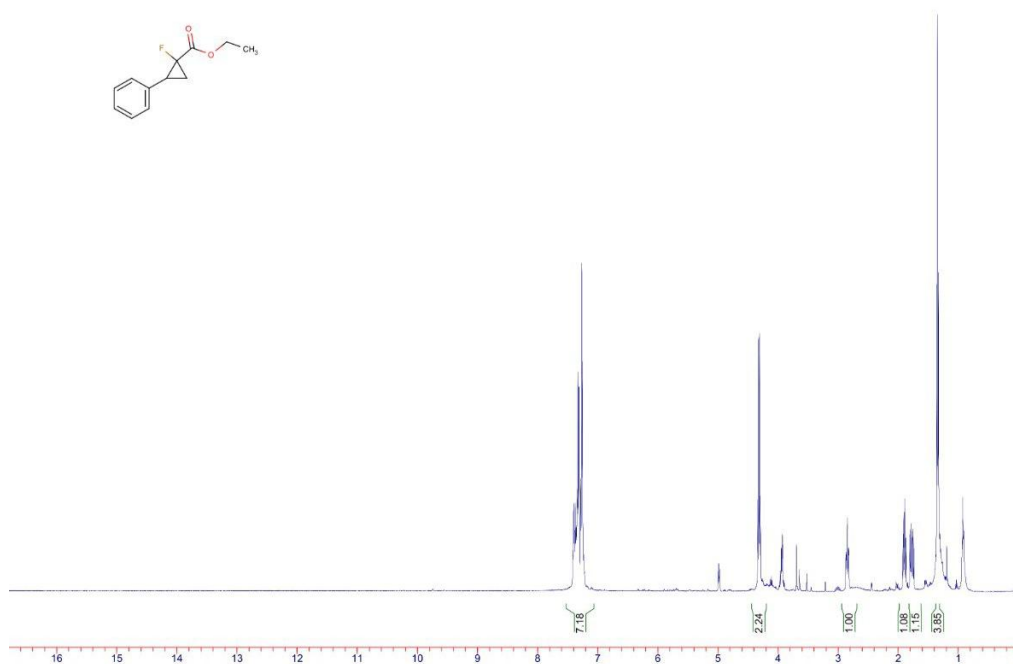


Рисунок Д21. Спектр ^1H ЯМР сполуки 4.0 ,
 < ethyl 1-fluoro-2-phenylcyclopropane-1-carboxylate >, CDCl_3 , 600 МГц.

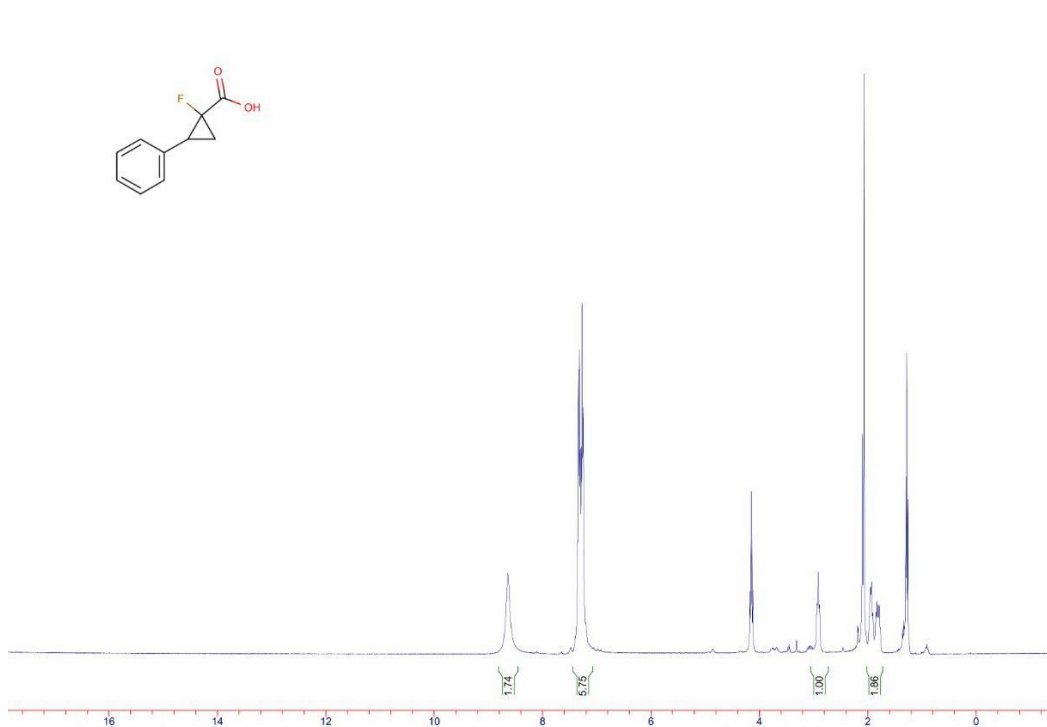


Рисунок Д22. Спектр ^1H ЯМР сполуки 4.1 ,
 < 1-fluoro-2-phenylcyclopropane-1-carboxylic acid >, CDCl_3 , 600 МГц.

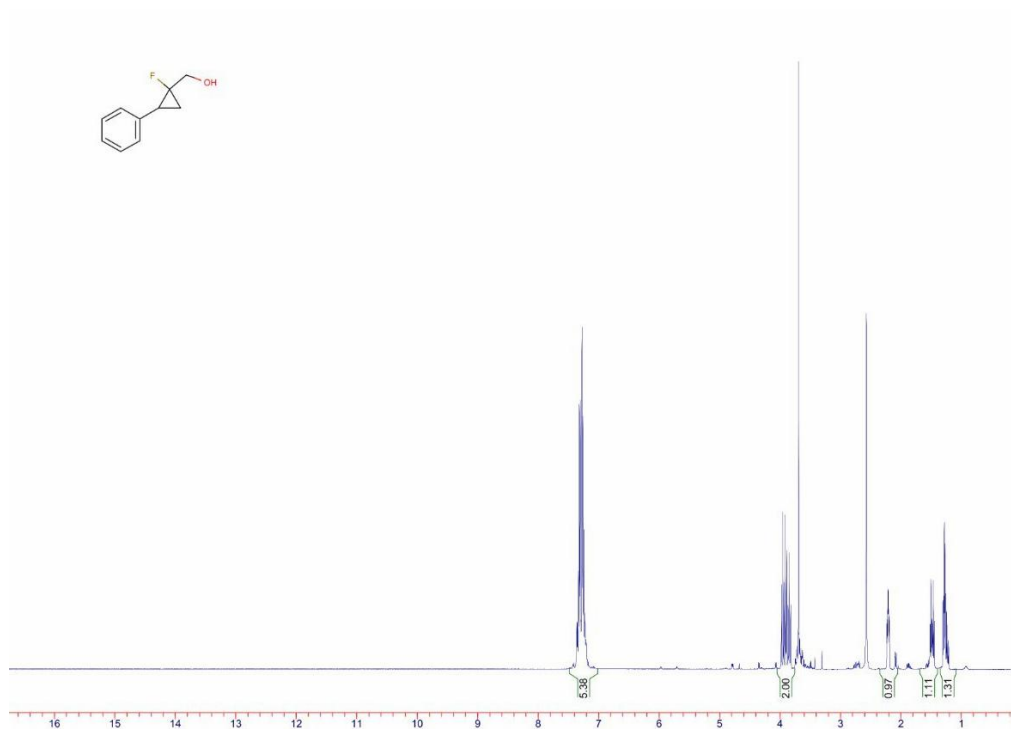


Рисунок Д23. Спектр ^1H ЯМР сполуки 4.2 ,
 $\langle (1\text{-fluoro-2-phenylcyclopropyl)methanol} \rangle$, CDCl_3 , 600 МГц.

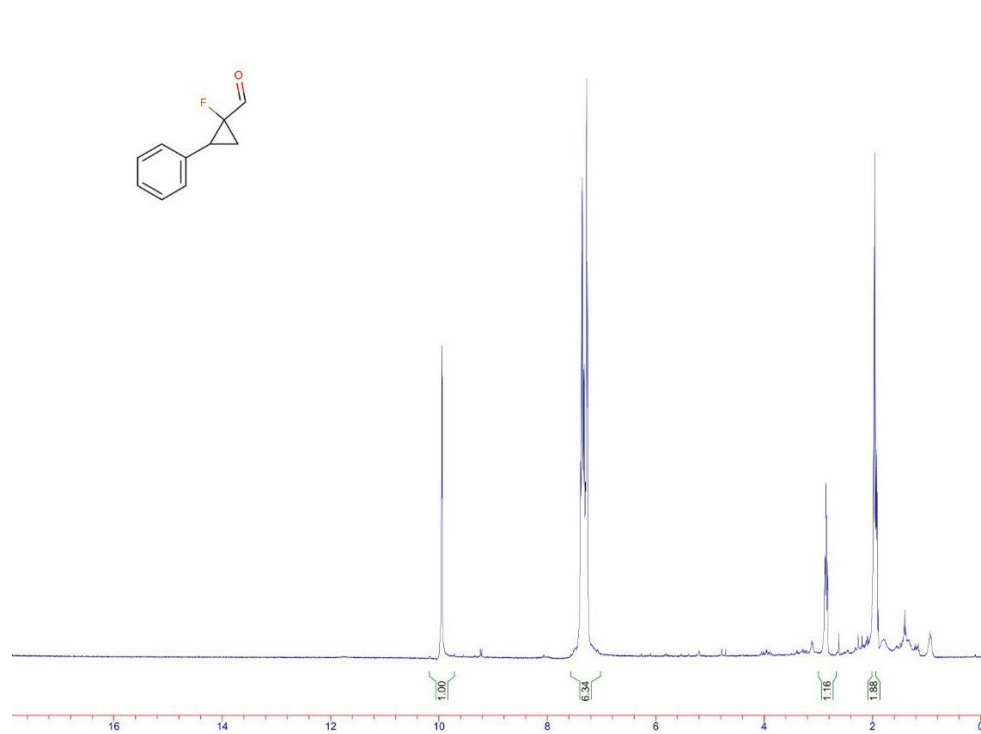


Рисунок Д24. Спектр ^1H ЯМР сполуки 4.3 ,
 $\langle 1\text{-fluoro-2-phenylcyclopropane-1-carbaldehyde} \rangle$, CDCl_3 , 600 МГц.

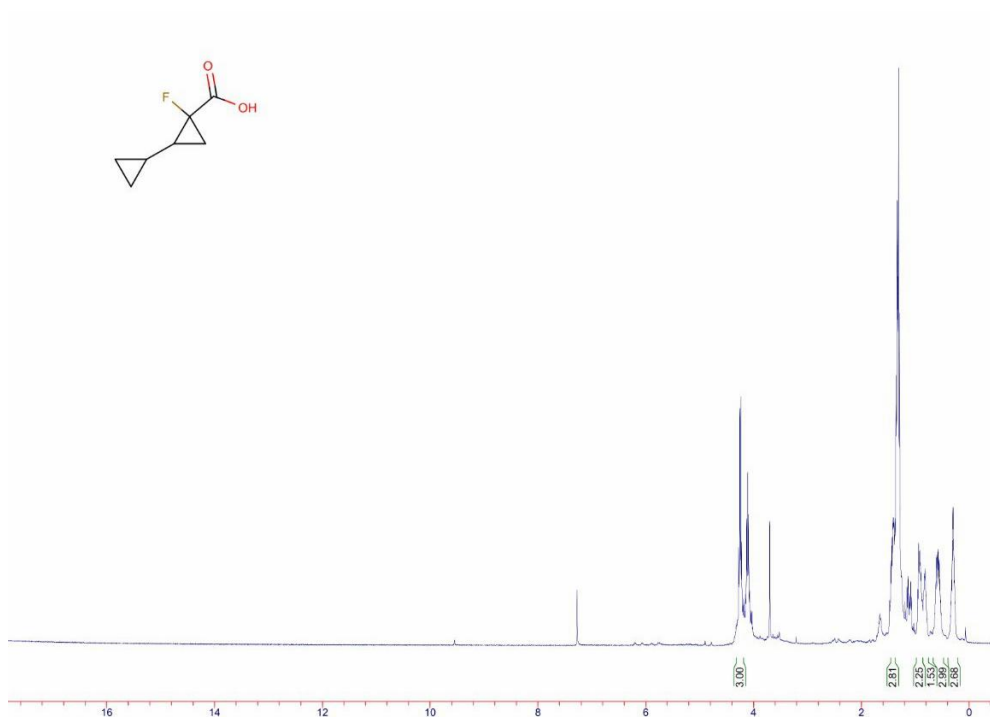


Рисунок Д25. Спектр ^1H ЯМР сполуки 5.0,
 $\langle \text{ethyl 2-fluoro-[1,1'-bi(cyclopropane)]-2-carboxylate} \rangle$, CDCl_3 , 600 МГц.

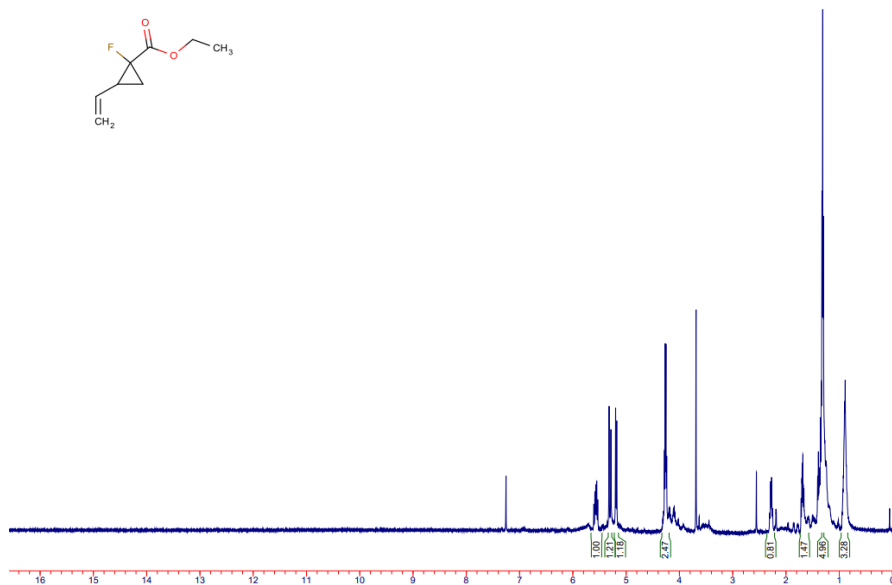


Рисунок Д26. Спектр ^1H ЯМР сполуки 6.0,
 $\langle \text{ethyl 1-fluoro-2-vinylcyclopropane-1-carboxylate} \rangle$, CDCl_3 , 600 МГц.

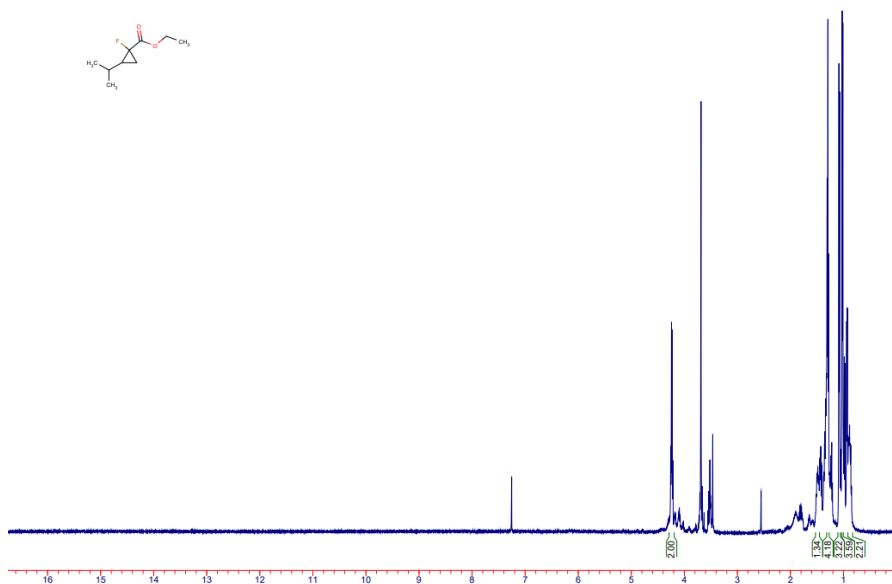


Рисунок Д27. Спектр ^1H ЯМР сполуки 7.0,
 < ethyl 1-fluoro-2-isopropylcyclopropane-1-carboxylate >, CDCl_3 , 600 МГц.

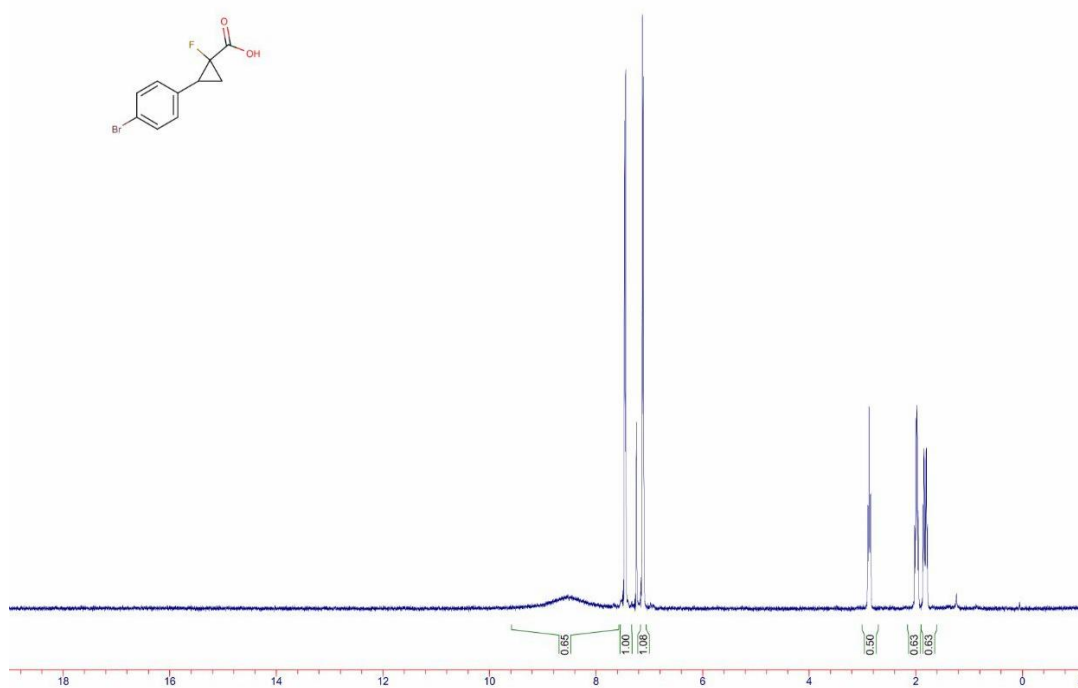


Рисунок Д28. Спектр ^1H ЯМР сполуки 8.1,
 < 2-(4-bromophenyl)-1-fluorocyclopropane-1-carboxylic acid >, CDCl_3 , 600 МГц.

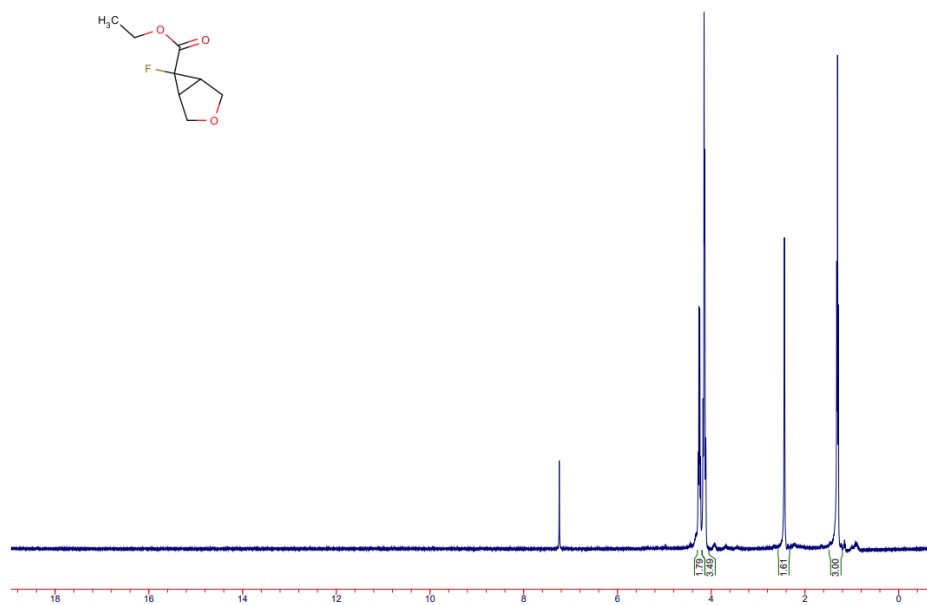


Рисунок Д29. Спектр ¹H ЯМР сполуки 9.0,
 < ethyl 6-fluoro-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate >, CDCl₃, 600 МГц.