

МІНІСТЕРСТВО НАУКИ ТА ОСВІТИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. Каразіна
Кафедра прикладної хімії

УДК 541.35

До захисту допускаю



Завідувач кафедри

«___» _____ 2024 р. д.х.н. проф. В.А. Чебанов

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 3-ФЛУОРОПРОЛІДИН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Кваліфікаційна робота магістра
II курсу хімічного факультету
**ЩЕЛКУНА ВОЛОДИМИРА
АНДРІЙОВИЧА**

Науковий керівник
к.х.н., доцент



В.В. Ткаченко

Харків-2024

РЕФЕРАТ

Загальний обсяг кваліфікаційної роботи становить 55 сторінок; складається зі вступу, 2 розділів, висновків, списку літератури та додатків; містить: 23 ілюстрації і 48 літературних джерел.

Об'єкт дослідження – похідні 3-флуорпіролідін-3-карбоксильних кислот, що були отримані з кетонів.

Методи дослідження – ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР і газова та рідинна хромато-мас-спектрометрія.

Мета роботи – отримати, ідентифікувати та проаналізувати сполуки, що були утворені за обраною синтетичною послідовністю.

В результаті проведення лабораторних дослідів були отримані 6 цільових сполук різної структури, що відносяться до ненасичених похідних 3-флуорпіролідін-3-карбоксильних кислот. Були розглянуті основні синтетичні підходи для синтезу прекурсорів цільових сполук. Проведено оптимізацію усіх стадій для обраних субстратів.

Результати роботи можна використовувати для проведення аналогічних синтезів на різних кетонах з утворенням похідних 3-флуорпіролідін-3-карбоксильних кислот. Розглядати отримані сполуки в якості білдинг-блоків для подальшого органічного синтезу, та як потенційно біологічно активних речовин.

Ключові слова: РЕАКЦІЯ ХОРНЕРА-ВОРДСВОРДА-ЕММОНСА, РЕАКЦІЯ ВІТТІГА, ФОСФОНАТИ, α -ФЛУОРОЕСТЕРИ, α -ФЛУОРОКИСЛОТИ, 3+2-ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ, 1,3-ДИПОЛЯРНЕ ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ, 3-ФЛУОРОПІРОЛІДІН-3-КАРБОКСИЛЬНІ КИСЛОТИ.

ABSTRACT

The total volume of the qualification work is 55 pages; consists of an introduction, 2 chapters, conclusions, a list of references and appendices; contains: 23 illustrations and 48 literary sources.

The object of research is derivatives of 3-fluoropyrrolidine-3-carboxylic acids, which were obtained from ketones.

Research methods – ^1H , ^{13}C , ^{19}F NMR and gas and liquid chromatography-mass spectrometry.

The purpose of the work is to obtain, identify and analyze the compounds that were formed according to the selected synthetic sequence.

As a result of conducting laboratory experiments, 6 target compounds of different structures related to unsaturated derivatives of 3-fluoropyrrolidine-3-carboxylic acids were obtained. The main synthetic approaches for the synthesis of precursors of target compounds were considered. All stages were optimized for selected substrates.

The results of the work can be used to carry out similar syntheses on various ketones with the formation of 3-fluoropyrrolidine-3-carboxylic acid derivatives. Consider the obtained compounds as building blocks for further organic synthesis, and as potentially biologically active substances

Keywords: HORNER-WORDSWORD-EMMONS REACTION, WITTIG REACTION, PHOSPHONATES. α -FLUORESTERS, α -FLUOROACIDS, 3+2 CYCLOCOUPTION, 1,3-DIPOLAR CYCLOCOUPTION, 3-FLUOROPYRROLIDE-3-CARBOXYLIC ACID

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	6
1.1. Методи синтезу α -флуоркислот	6
1.2. Методи синтезу піролідинового кільця.....	10
1.3. Методи зняття бензильного захисту.....	14
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	18
2.1. Визначення оптимальної схеми синтезу та визначення вихідних сполук.....	18
2.2. Оптимізація умов проведення основних стадій синтезу.....	19
2.3. Методики синтезу та результати дослідження.....	24
ВИСНОВКИ.....	34
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	35
ДОДАТКИ.....	40

ВСТУП

Інтерес до флуоровмісних піролідинів зріс протягом останнього десятиліття через їхні особливі хімічні властивості. Введення атома флуору індукує модифікацію основного характеру атома азоту та впливає на конформацію заміщених піролідинів [1]. Присутність атома флуору або флуоралкільної групи поблизу атома нітрогену викликає модифікацію основних властивостей відповідного аміну. Як наслідок, біодоступність лікарських засобів може бути підвищена за рахунок зниження швидкості протонування аміногрупи піролідинового кільця [2].

З іншого боку α -флуоркислоти аналогічно проявляють певні біологічні властивості з певними проявами біологічної деградації. Як зазначається в літературі, немає токсикологічних даних для α -монофлуоралканових кислот вище, ніж 2-флуорпропанової кислоти. Якби кислоти цього типу, що містять чотири або більше нерозгалужених атомів вуглецю, зазнали β – окислення, усі були б токсичними, незалежно від довжини вуглецевого ланцюга, оскільки токсичний флуорацетилкоензим А утворювався б у всіх випадках [3].

В той же час, флуоровані амінокислоти використовувалися як компоненти модифікованих пептидів і білків у білковій інженерії [4], а також знайшли застосування як потенційні інгібітори ферментів, протипухлинні та антибактеріальні засоби [5].

Тому поєднання цих складових в одній молекулі може привести до певних біологічних властивостей, які згодом можна буде використовувати в медичних цілях.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Методи синтезу α -флуоркислот.

Для визначення підходу до синтезу кінцевих сполук, в першу чергу, розглянемо основні підходи, що використовуються для синтезу α -флуоркислот. Огляд літератури показав, що не існує особливо задовільних методів приготування, які були б простими, м'якими, загальними та недорогими. Серед знайдених в літературі процедур для отримання були представлені наступні схеми перетворень (Рис 1.1.1.) [3]:

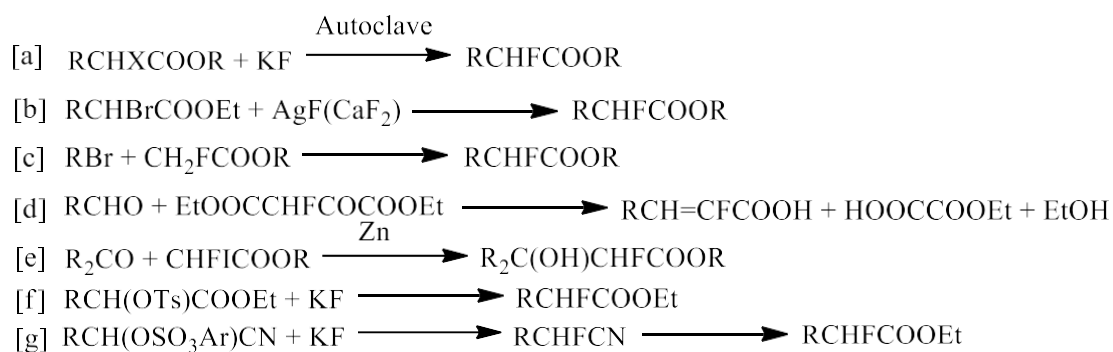


Рис 1.1.1. Основні підходи до синтезу естерів α -флуоркислот

Кілька з перерахованих вище методів мають недоліки. Реакції [a] і [b] вимагають інтенсивної обробки і зазвичай призводять до низьких або невідтворюваних виходів; крім того, реакція [a] незручна тим, що потрібен автоклав під тиском. Реакція [c] дає досить низькі виходи та сприяє небажаним побічним реакціям у присутності різних функціональних груп. Реакції [d], [e] і [f] є задовільними процедурами, але основні проміжні продукти (діетилфлуороксалацетат, етилфлуорйодоацетат і α -тозилоксіалканоати відповідно) непрості для отримання. Реакція [g] також є задовільною для дуже малих карбонових ланцюгів, але виходи помітно зменшуються при збільшенні алкільних фрагментів.

В якості альтернатив для них, авторами багатьох статей пропонується підійти до класифікації синтезу, виходячи з ключового реагента [3]: (I) синтези на основі додавання "BrF"; (II) синтези на основі діетилфлуормалонату.

Додавання «BrF» з використанням безводного флуористого водню та N-бромацетаміду було описано в роботі Бауєрса [4]. Утворені таким чином віцинальні флуорброміди є дещо стійкими до нуклеофільної атаки; тому шляхи, наведені нижче, вимагають багато часу, але прості. Наприклад, утворення флуорацетату вимагає 15 або більше годин при 115°C з використанням ацетату натрію та йодиду натрію; наступний гідроліз та окислення використанням азотної кислоти та оцтової кислоти при 50°C завершується приблизно через 20-40 год (Рис 1.1.2.).



Рис 1.1.2. Синтез α -флуоркислот на основі введення Br та F до алкенів

Проте, як зазначається авторами відповідних статей, виходи ряду таких перетворень складають 6-48%, при цьому включаючи необхідність працювати з флуороводнем [3].

Розглянемо другий підхід до синтезу цих сполук на основі діетилфлуормалонату. Він, в свою чергу, заснований на отриманні карбаніону діетилфлуормалонату, який потім алкілюють різними електрофільними реагентами (Рис 1.1.3.).

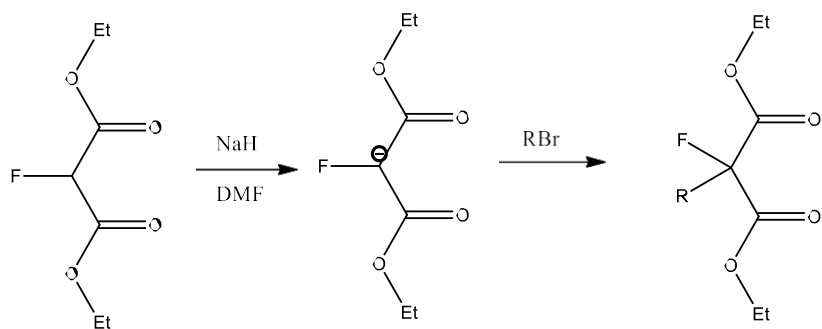


Рис 1.1.3. Синтез естерів α -флуоркислот на основі діетилфлуормалонату

Після оптимізацій усіх стадій було встановлено, що загальний вихід цільових сполук складав від 40% до 80%, проте реакція дуже залежала від вихідних алкілбромідів. Обмеженість для подальшої модифікації цих сполук та різке зниження виходів при розгалуженні або введенні в алкілятор електроноакцепторних груп робить цей підхід недоцільним для подальшого використання [3].

Ще одним прикладом отримання естерів α -флуоркислот є введення флуору в α -положення до естерів прекурсорів фінальних сполук. Цей метод полягає в тому, що за допомогою LDA відбуваються енолізація естерної групи та стабілізація її за рахунок триметилсилілхлориду. До отриманого енолу додають ацетил гіпофлуорит, як приклад «легкого» носія F_2 (Рис 1.1.4.). Як зазначається в статті, вихід цільових сполук складав 60-90% на цій стадії, що є досить значним, проте необхідність отримання ацетил гіпофлуориту, що зберігається лише кілька годин за температури 0-20°C, та використання спеціального посуду робить цей синтез обмежено доступним, незважаючи на гарні результати, що були заявлені [5].

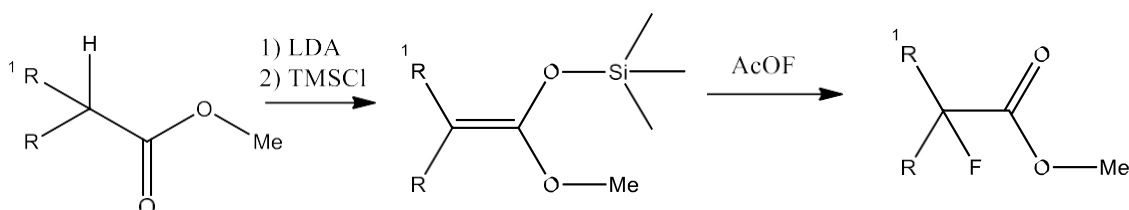


Рис 1.1.4. Синтез естерів α -флуоркислот

Як ще один приклад отримання вихідних речовин для синтезу цільових сполук, можна зазначити реакцію Хорнера-Водсворта-Еммонса, що є модифікацією реакції Віттіга з використанням карбаніонів. На відміну від фосфонієвих ілідів, що використовуються в реакції Віттіга, фосфонат-стабілізовані карбаніони більш нуклеофільні, але менш основні, і тому подібним чином можна алкілювати карбаніони, стабілізовані фосфонатом [6]

Механізм реакції Хорнера-Вадсворта-Еммонса починається з депротонування фосфонату з утворенням фосфонатного карбаніону. Ця реакція, в залежності від основи, може бути рівноважним процесом, або, як приклад, у випадку використання гідриду натрію генерація аніонів є необоротним процесом (Рис. 1.1.5).

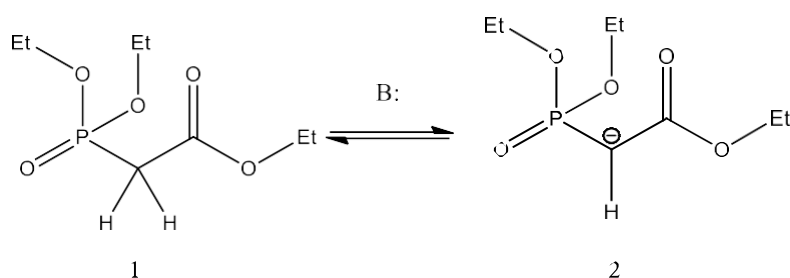


Рис 1.1.5. Утворення фосфонатного карбаніону

Друга стадія - це оборотна альдольна конденсація, яка дає два можливих діастереоізомерних оксианіони. Вважається, що оксианіони розкладаються шляхом елімінації незворотним чином з утворенням олефінів. Рушійною силою елімінації в цій реакції є утворення нового зв'язку між фосфором та киснем у фосфаті (Рис 1.1.6.) [6].

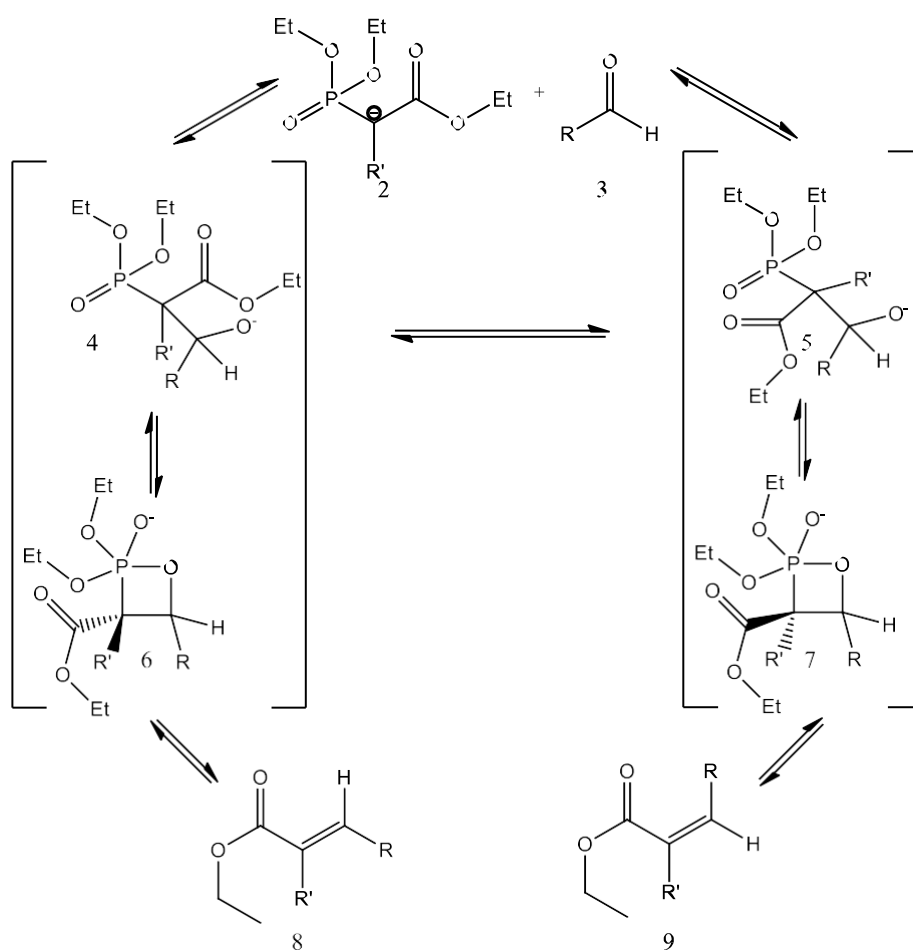


Рис 1.1.6. Механізм реакції Хорнера-Водсворта-Еммонса

Виходячи з механізму реакції, синтез ненасичених естерів α -флуоркислот з альдегідів та кетонів можна представити наступним чином (Рис 1.1.7.):

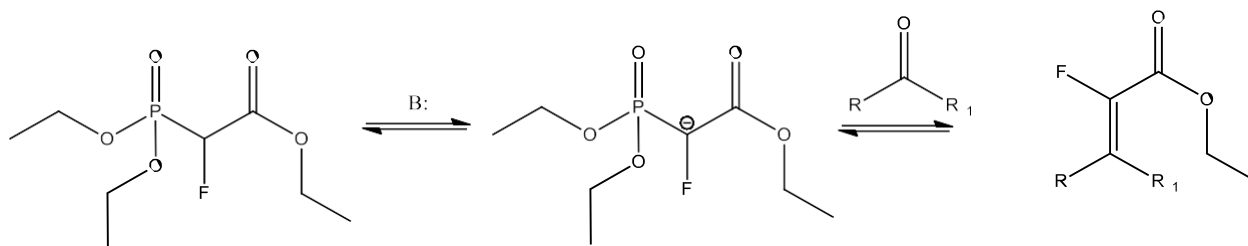


Рис 1.1.7. Схема синтезу ненасичених естерів α -флуоркислот

1.2. Методи синтезу піролідинового кільця

Ще одною складовою частиною цільових молекул є піролідинове кільце, тож розглянемо основні підходи для його отримання. Одним з основних методів отримання циклу є циклізація 1,4-діолів за наступною схемою перетворень (Рис 1.2.1.) [7, 8].

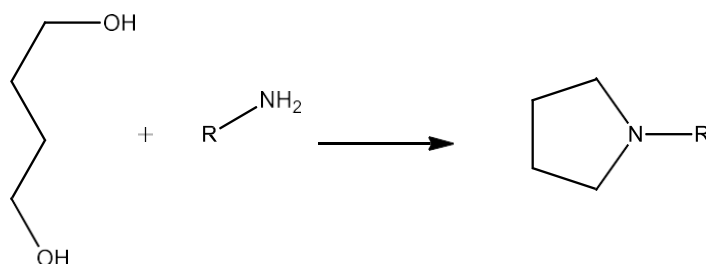


Рис 1.2.1. Синтез піролідинового кільця з 1,4-діолів

Цю реакцію можна проводити з застосуванням різних методів активації та у різних умовах, що, як зазначається в літературі, дозволяє провести «зелений» синтез відповідних сполук. При цьому отримання похідних за такими методами не втрачають комерційної вигоди [9]. Використання мікрохвильового випромінювання як методу активації для проведення відповідних реакцій описано в літературі, але конверсія вихідних речовин цих реакцій складас 0-95% через сильний вплив замісників на протікання відповідних перетворень [10].

Як ще один приклад гетероциклізації, можна навести внутрішньомолекулярну версію N-алкілювання карбамату. Вона дозволяє отримувати азагетероцикли, що захищені карбаматом [11]. Алкілюючий агент в цих реакціях утворюється зі спиртової групи молекули під час проведення синтетичних перетворень [12]. Утворення N-карбаматного захищеного нітрогенвмісного гетероциклу з відповідного аміноспирту зазвичай досягається в основних умовах, проте також може бути реалізовано через утворення проміжного карбокатионного проміжного продукту [13]. Схему цих реакцій проілюстровано на Рис 1.2.2. Як зазначається в літературі, вихід таких циклізацій за певних умов складає 60-87% в залежності від субстрату [14].

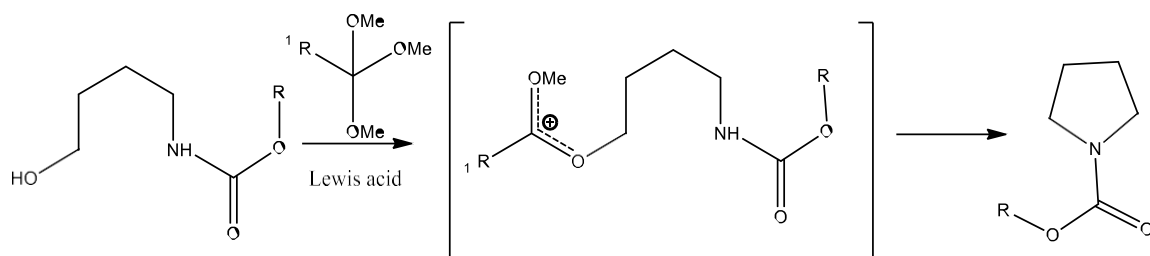


Рис 1.2.2. Реакція циклізації N-карбамат-захищених амінолів

Проте перелічені раніше методи мають один суттєвий недолік – багатостадійне отримання вихідних речовин, які б призводили до кінцевих сполук. Тому одним з варіантів вирішення є реакції 1,3-диполярного циклоприєднання ілідів азометину за подвійним зв'язком [15]. Азометин-іліди в цій реакції, як правило генеруються *in situ*, через N-металізацію ілідів [16], депротонування солей імінію та десилілювання імінів [17], термічної таутомеризації нітрilів, 2-аміноестерів та імінів [18], або термолізу азиридинів [19].

Розглянемо приклади використання цієї реакції для утворення прекурсорів кислот. В літературі наводиться декілька прикладів реакційних сумішей для проведення відповідних перетворень. Основною схожістю для приєднання ілідів азометину є використання кислот Льюїса [20]. Як приклад можна навести використання універсального каталізатора $B(C_6H_5)_3$ як нетрадиційної кислоти Льюїса, яка працює за рахунок гіперкоординації атомів бору. В результаті цього, вченими було синтезовано ряд сполук за наступною схемою перетворень (Рис 1.2.3.),

при цьому виходи реакцій склали 62-92%. Проте низькі виходи для деяких сполук пояснювались частковим зняттям захисних груп [21]:

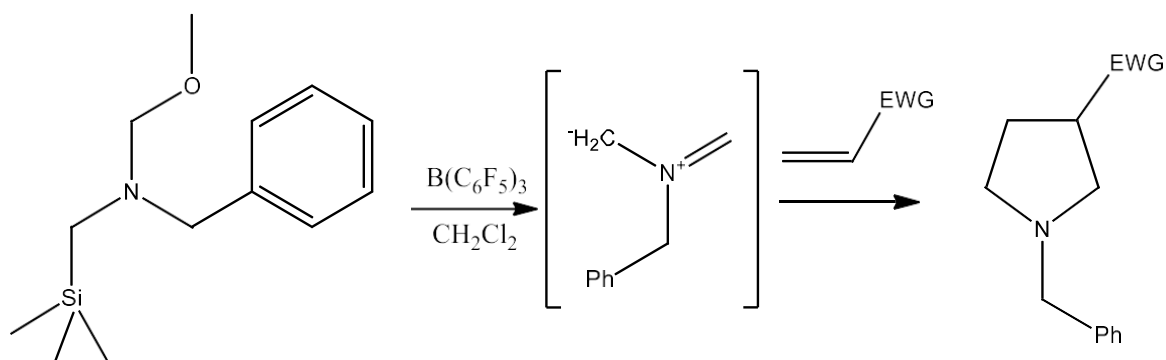


Рис 1.2.3. Синтез піролідинового циклу за реакцією 1,3-диполярного циклоприєднання

З точки зору стереохімії, цю реакцію було описано в декількох літературних джерелах, основним висновком яких є те, що орієнтація замісників в отриманому піролідиновому циклі в 3 та 4 положеннях відповідає орієнтації замісників у вихідному алкені. Тобто, при введенні в реакцію цис-алкенів отримують цис-орієнтацію замісників циклу, а для транс-алкенів – транс-орієнтацію замісників, при цьому енантіоселективна чистота складала 55-97%. Ці закономірності можна проілюструвати наступними схемами перетворень (Рис 1.2.4.) [20, 22]:

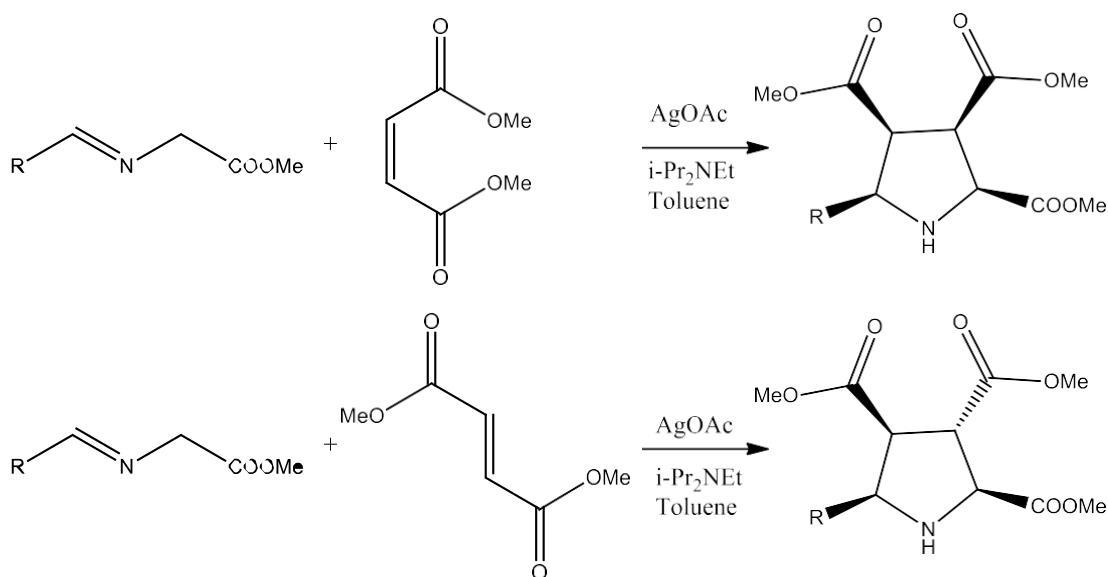


Рис 1.2.4. Залежність орієнтації замісників в циклі від алкену

Орієнтуючись на цільові сполуки, розглянемо декілька прикладів реакцій отримання естерів флуоровмісних сполук. За допомогою цього методу повідомляється про синтез β -флуор- β -проліну за наступною схемою перетворення (Рис 1.2.5.) [1, 23], похідних піролідину з окситановими, тіоциклобутановими та N-Вос-азитидиновими циклами без флуору та з ним [24] та різних ароматичних замісників в піролідиновому циклі [25].

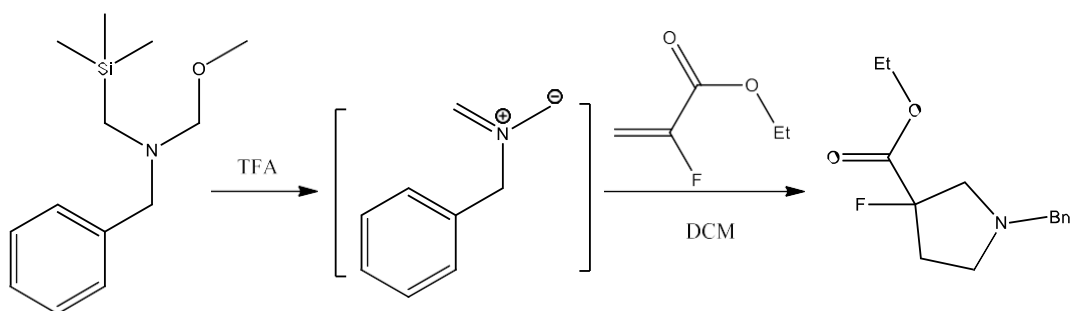


Рис 1.2.5. Синтез β -флуор- β -проліну

1.3. Методи зняття бензильного захисту

Один з ключових етапів синтезу цільових сполук є зняття бензильного захисту з атома нітрогену. Розглянемо основні підходи для його зняття, що описані в літературі.

Першим і основним для ряду субстратів підходом для зняття бензильного захисту є відновлення. В загальному випадку його можна описати наступною схемою реакції (Рис 1.3.1) [26]:

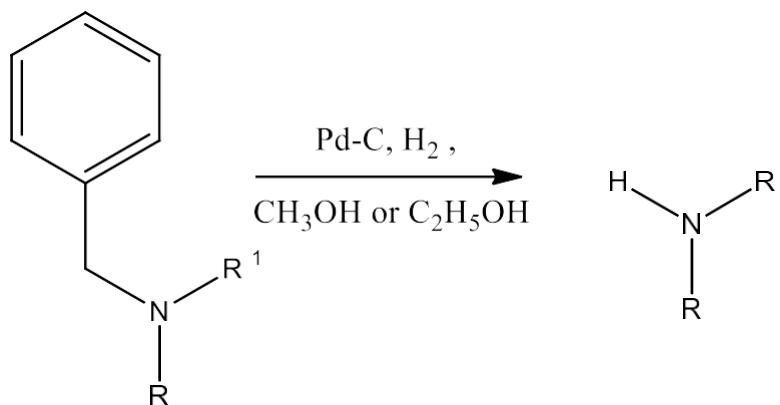


Рис. 1.3.1 Зняття N-бензильного захисту реакцією гідрогенолізу.

В даному випадку ми можемо розцінювати дане перетворення як каталітичне відновлення воднем на паладії на вугіллі. Важливою перевагою цього методу є легкість реалізації та високі виходи 80-100%. Проте, як зазначається в літературних джерелах дане перетворення може відбуватись дуже повільно, що, як правило, вирішується збільшенням температури та тиску водню. Однак, в деяких випадках мала швидкість реакції дозволяє селективно знімати одну з декількох бензильних груп [27].

Слід зазначити, що водень для протікання даного типу перетворень може використовуватись як згенерований окремо, так і *in situ* шляхом розкладання аммоній форміату, гідразина або натрій гіпофосфіту [28]. Проте, через водорозчинність цільових сполук, що є важливим під час виділення реакційної суміші, вихід зменшується до 42-91%. Ця проблема вирішується шляхом використання циклогексену в якості джерела водню [29].

У випадках дуже малої активності вихідного N-бензил-захищеного аміну є варіант збільшення активності шляхом переведення його в кватернізований стан. Це, в свою чергу, за присутності основи дозволяє набагато легше зняти захисну групу [30].

За цим принципом зняття можна виділити ще 2 реакції: використання суміші Na/NH_3 [31] та метод, який дозволяє селективно знімати бензильний захист в присутності подвійного зв'язку, що може бути проілюстрований наступною схемою реакції (Рис 1.3.2.) [32]:

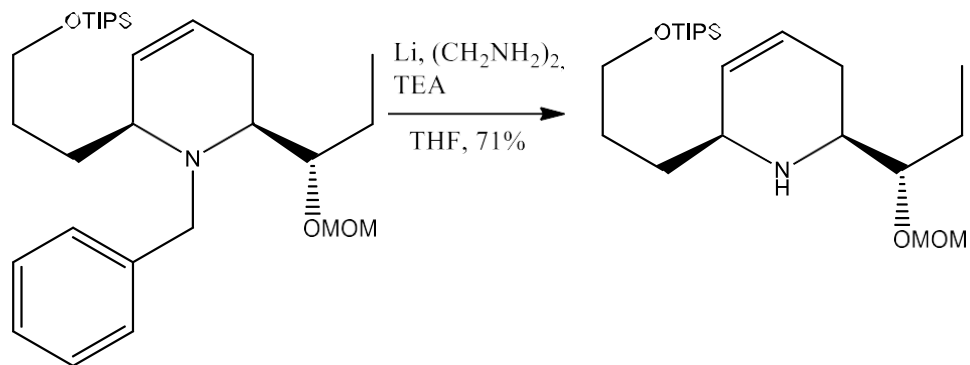


Рис. 1.3.2. Селективне зняття N-бензильного захисту

Іншим підходом до зняття N-бензильного захисту є методи на основі перетворення на різні карбамати шляхом різних модифікацій реакції Фон Брауна [27, 33], з подальшим видаленням карбаматної групи. Таке перетворення в загальному випадку можна проілюструвати наступною схемою перетворень (Рис 1.3.3.):

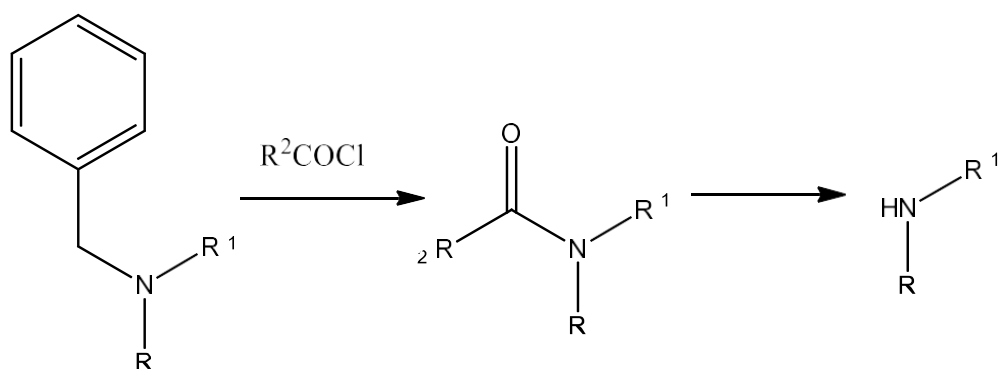


Рис. 1.3.3. Зняття N-бензильного захисту шляхом ацилювання

В якості основних ацилюючих реагентів використовують 2,2,2-трихлоретоксікарбоніл хлорид (Трос) (а), етилхлорформіат (b), 2-(триметилсиліл)етилхлорформіат (с), 2-хлоретилхлорформіат (d), вінілхлорформіат (е), інші алілхлорформіати (f) та трифосген (g) (Рис 1.3.4.) [34-40].

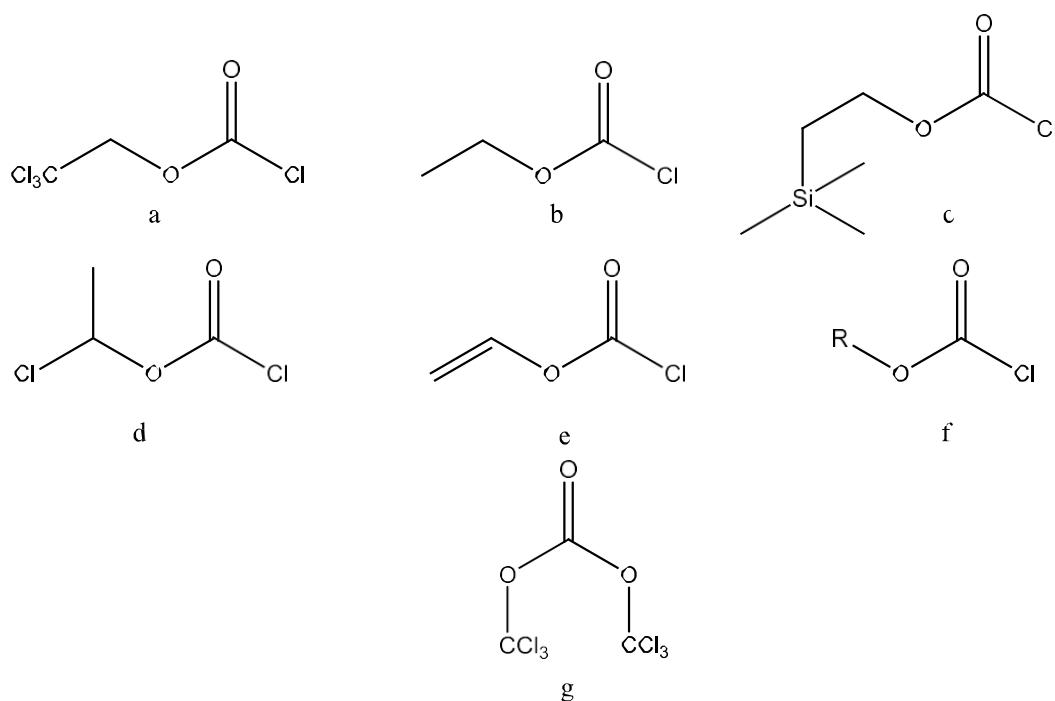


Рис 1.3.4. Ацилюючі реагенти в реакції зняття бензильного захисту.

Останнім підходом до зняття бензильного захисту амінів є методи на основі окиснення. В якості стандартних реагентів в таких реакціях є RuO_4 [41], *m*-хлорпероксибензойна кислота [42], третбутоксипероксид в присутності комплексів кобальту (II) [43], третбутилат літію з купрум (II) бромідом [44]. Такі окиснюючі реагенти дозволяють отримувати аміни з виходами 70-99% [27]. Якщо розглядати селективні методи, то можна навести окиснення за допомогою церій амоній нітрату [45]. Реакція відбувається селективно для ациклічних третинних амінів. Циклічні та деякі ароматичні аміни інертні для даних умов. При цьому зазначається, що для дибензиламінів буде зніматись виключно одна бензильна група [46]. Схожим за своїм принципом роботи можна навести окиснення бензиламінів до імінів з виходами 49-98%. Отримані сполуки в подальшому можна легко гідролізувати розведеними розчинами кислот (Рис 1.3.5.) [47, 48]. Головним недоліком такого методу є неможливість зняття бензильного захисту з третинних амінів, що пояснюється неможливістю утворення імінів.

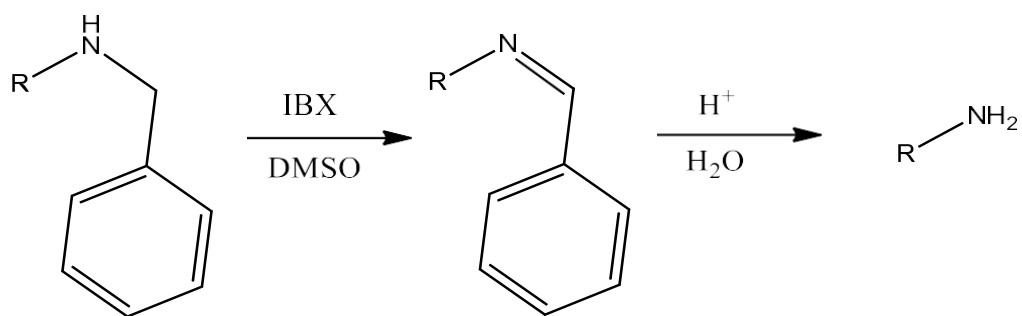


Рис 1.3.5. Зняття N-бензильного захисту окисненням IBX (2-йодоксибензойна кислота)

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Визначення оптимальної схеми синтезу та визначення вихідних сполук.

В ході літературного огляду були розглянуті основні підходи до синтезу частин цільових сполук. Як можна побачити, найбільш сприятливим та синтетично легким методом отримання досліджуваних похідних є поєднання реакції Хорнера–Вадсворта–Еммонса з утворенням алкенів, які потім можна модифікувати за реакцією 1,3-диполярного циклоприєднання (Рис 2.1.1.).

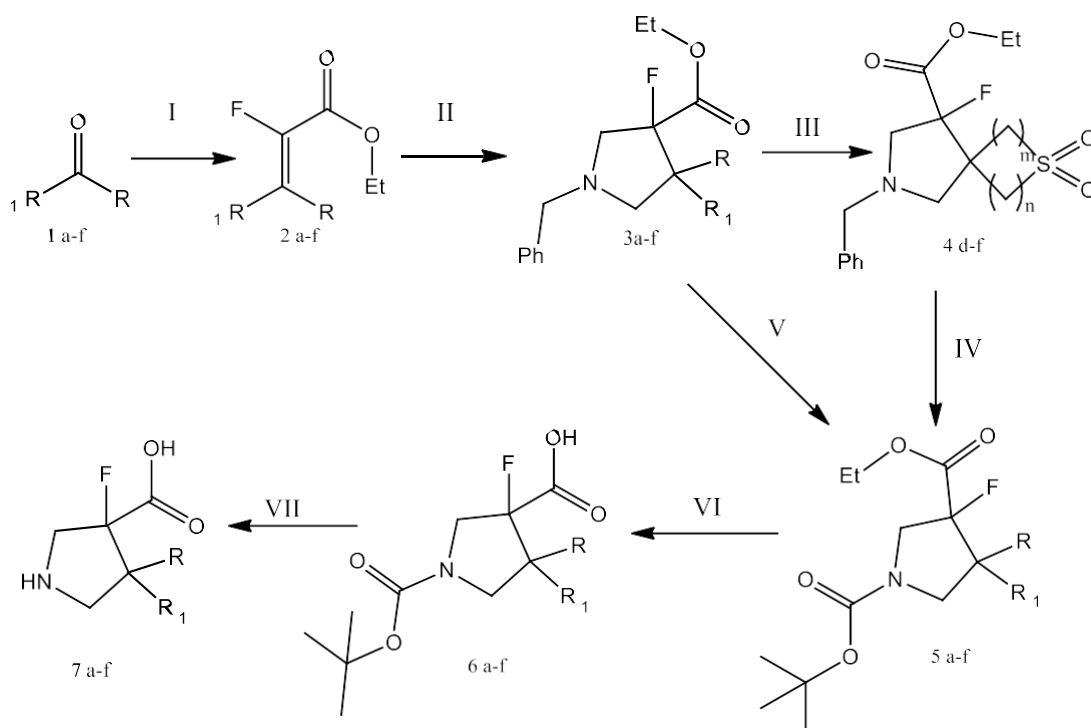


Рис 2.1.1. Схема синтезу цільових сполук. (I) NaH, ТГФ, $(C_2H_5O)_2POCHFCOOC_2H_5$, (II) LiF, $C_6H_5CH_2N(CH_2OCH_3)CH_2Si(CH_3)_3$, ДМФ, (III) Oxone, $(CH_3)_2O$, H_2O $0^\circ C$, (IV) Pd/C, Et_3N , C_2H_5OH , $(CH_3)_3CO)_2CO$, (V) Pd/C H_2 50 атм., C_2H_5OH , $(CH_3)_3CO)_2CO$, H_2 1атм., (VI) NaOH, CH_3OH , H_2O , (VII) H_2O $100^\circ C$.

В якості відправної точки для синтезу 4-алкіл-флуорпіролідін-3-карбонових кислот було обрано ряд кетонів, які в результаті перетворень будуть утворювати ще не описані сполуки (Рис 2.1.2.).

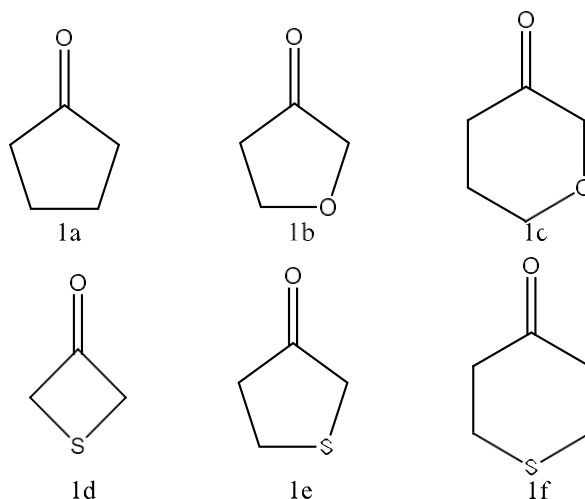


Рис 2.1.2. Вихідні кетони для синтезу цільових сполук

2.2. Оптимізація умов проведення основних стадій синтезу

Першою з ключових стадій в цьому синтезі є реакції Хорнера-Водсворта-Еммонса. Як було зазначено в літературному огляді, цю реакцію умовно можна поділити на 2 частини: 1) генерування фосфонатного карбаніону; 2) взаємодія карбаніону з альдегідом або кетоном.

Першим важливим питанням є основа, за допомогою якої буде генеруватися аніон. В літературі описано 3 основні речовини для генерації аніонів: діазобіциклоундецен (DBU), натрій гідрид та літій гесаметилдісілазан (LiHMDS). При використанні DBU або LiHMDS в якості основи в цих реакціях процес генерування аніону, що буде атакувати молекули кетону, є рівноважним. В той же час, при використанні гідриду натрію процес не є рівноважним через виділення водню, що покидає реакційне середовище. Так як і 2 стадія є рівноважним процесом, то для більш повної конверсії вихідних речовин більш доцільно використовувати натрій гідрид. Проте в деяких випадках для активних субстратів або субстратів, схильних до осмолення, використовують саме DBU або LiHMDS.

В ході проведення дослідів було встановлено, що оптимальним співвідношенням гідриду до фосфонату є 1:1. При цьому експериментально був встановлений надлишок карбаніону, необхідний для 100% конверсії вихідного

кетону: для кетонів b-e він складає 1.2 еквіваленти, в той час як для сполук a, f – 1.5 еквіваленти (Рис 2.1.2). Це пояснюється різною активністю кетонів через відсутність інших електроноакцепторних замісників (субстрат a), або більшою їх віддаленістю від реакційного центра (субстрат f).

В ході виконання дослідів, експериментальним шляхом було встановлено, що алкени 2-b,c не стабільні за кімнатної температури. Тому, для досягнення максимального виходу, перетворення сполук 2-b,c в 3-b,c відбувалося одразу після очистки за допомогою флеш-хроматографії.

Ще одним важливим аспектом цього синтезу є реакції 1,3-диполярного циклоприєднання. В ході літературного огляду було встановлено, що найкращі результати були отримані при використанні в якості каталізатора трифлуороцтової кислоти або флуориду літія у випадку синтезу молекул, складові частини яких є ацидофобними. У випадку трифлуороцтової кислоти в якості каталізатора реакція ставиться в дихлорметані за кімнатної температури, в той час як для флуориду літія – кип'ятіння в ацетонітрилі.

В ході дослідження було встановлено, що на субстратах 3-a, b, c, e, f при використанні в якості каталізатора трифлуороцтової кислоти конверсія вихідної сполуки на продукт реакції складає до 10%. Такі результати пояснюються стеричною навантаженістю реакційного центру. Збільшення кількості каталізатора не вплинуло на результат. Тому в якості альтернативи було вирішено використовувати флуорид літія в якості каталізатора. Описані умови проведення реакції при цьому теоретично можуть пришвидшити процес приєднання та підвищити конверсію відповідних вихідних речовин. Ще однією перевагою у використанні саме цієї сполуки в якості каталізатора є наявність позитивних результатів в синтезі на схожих субстратах, що наведено в літературних джерелах [24, 25]. Постановка синтезу в ацетонітрилі за 60°C дало конверсію сполуки 2c 3%, при цьому за 80°C конверсія збільшилась до 5%. В якості подальших спроб, було прийнято рішення перейти до більш висококиплячих розчинників, з огляду на припущення про необхідність вищих температур для збільшення виходів. В якості розчинника було обрано N,N-диметилформамід. За температури 100°C конверсія склала 30%, а за 120°C – 40%. Експериментально було встановлено, що зменшення кількості каталізатору літій флуориду до 1.5 екв приводить до збільшення виходу

реакції до 45-50% при температурі 120°C. Така закономірність була пояснена меншою швидкістю генерації ілідів, які є нестійкими, та виходом реакційної суміші в оптимальні умови реакції. Тому, для вирішення проблеми з конверсією вихідної речовини було зроблено припущення про необхідність приведення умов реакції до оптимальних перед початком генерування ілідів азометину. Це, в свою чергу, дозволило звести до мінімуму вплив конкуруючих реакцій, і, як наслідок, збільшити конверсію до 100% за цих умов.

Наступною важливою реакцією в синтезі на основі вихідних кетонів 1d-f є стадія окиснення сульфуру. При розробці схеми перетворень розглядались 2 варіанти окиснення сульфуру: до зміни бензильного на третбутоксикарбонільний (Вос) захист, та після (Рис 2.2.1.).

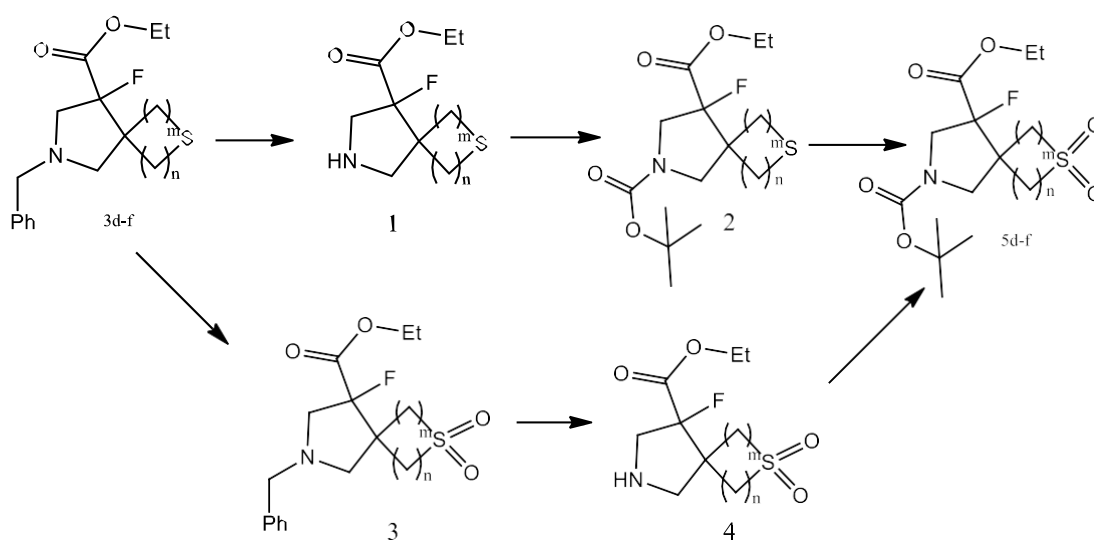


Рис 2.2.1. Шляхи перетворення сполук 3 f-d в 5 f-d

Було перевірено обидва шляхи. Зняття бензильного захисту в присутності двовалентного атому сульфуру обмежувало використання каталітичного відновлення бензилу, яке добре себе показало на субстратах а-с. Тому в якості альтернативи було обрано знімати бензильний захист шляхом ацилювання 2-хлоретилхлорформіатом. Проте, за даними ¹H ЯМР та LCMS було встановлено, що реакція ацилювання сульфурвмісних сполук проходила з конверсією 70-90%. Додавання надлишку оцилюючого агента та зміна умов реакції не приводили до покращення результату. В подальшому, зняття ацильної групи приводило до

осмолення реакційної суміші з отриманням виходів до 20%, які є незадовільними (Рис. 2.2.2.). Як наслідок, було прийнято рішення йти за альтернативною схемою.

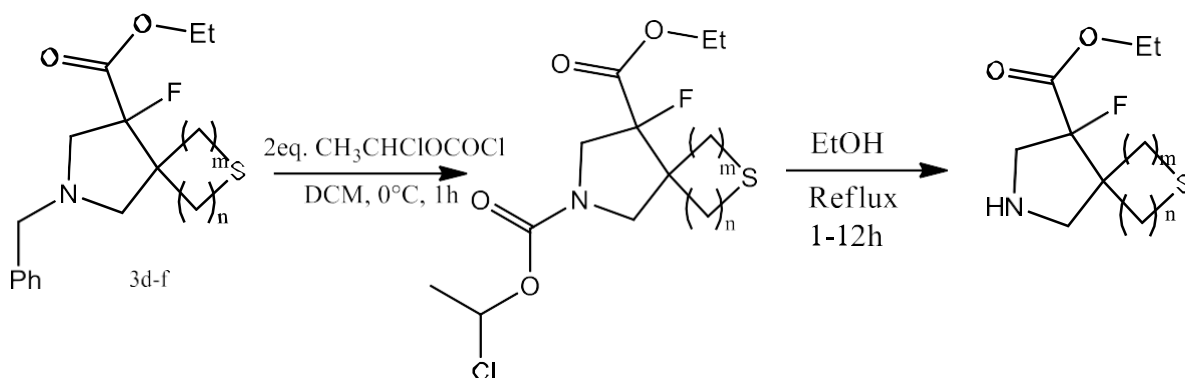


Рис 2.2.2 Зняття бензильного захисту шляхом ацилювання сполук 3d-f.
m, n = 1-2.

Розглядаючи альтернативну схему, було обрано декілька варіантів окисників, а саме: калій перманганат, перекис водню, оксон ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), *m*-хлорпероксибензойна кислота, натрій періодат. Перші спроби окиснення привели до того, що через наявність третинного аміну сполуки давали четвертинні амонієві солі, і це приводило до випадіння їх з реакційної суміші. Тому було вирішено, що треба проводити реакцію виключно в лужному середовищі. Тож, більшість окисників, які ефективно діють лише в кислому середовищі, відпадають. При спробах окиснення оксоном в лужному середовищі конверсія вихідної речовини склала 100%, але за даними хроматомаспектроскопії було встановлено, що утворився ряд наступних сполук для речовин d-f (Рис 2.2.3.):

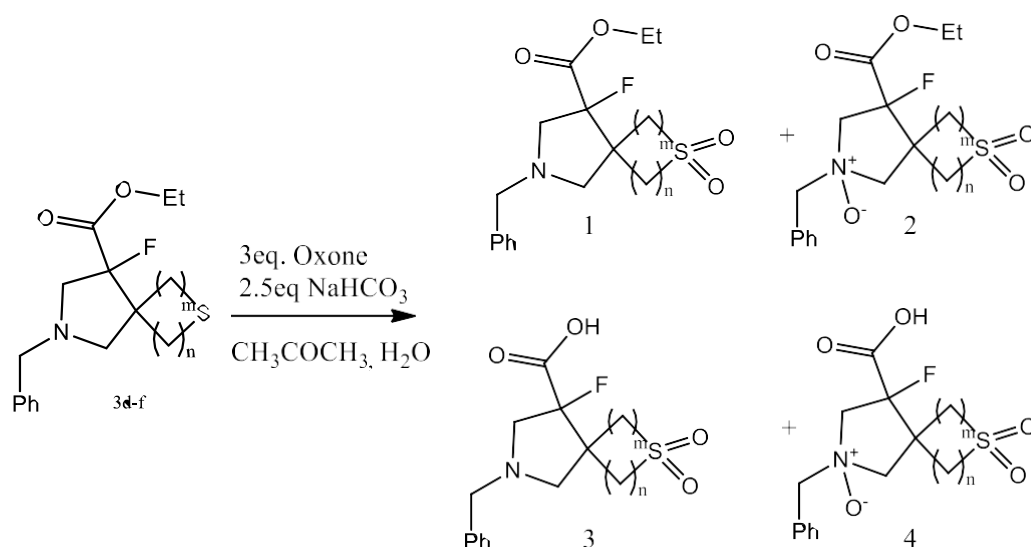


Рис 2.2.3. Окиснення сульфуру в лужному середовищі. Oxone = $2\text{KHSO}_5 \times \text{KHSO}_4 \times \text{K}_2\text{SO}_4$

Так як увесь сульфур був переведений в шестивалентний стан, N-оксиди були відновлені воднем. Проте, зняття бензильної групи, навіть за 70 атм та 50°C , не відбувалось. Тому було прийнято рішення перевести амін у форму гідрохлориду, а кислоту повністю перевести в естер за наступною схемою реакцій (Рис 2.2.4.). Після усіх наступних операцій бензильний захист знімався каталітичним відновленням Pd/C, H_2 за тиску 50 атм.

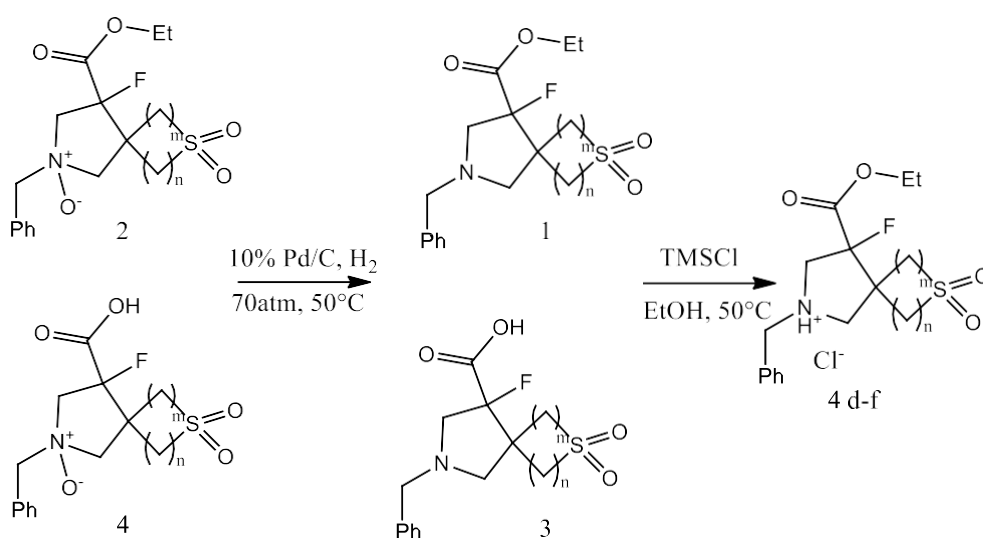


Рис. 2.2.4. Переведення отриманої суміші в доступний до зняття бензильного захисту стан.

2.3. Методики синтезу та результати дослідження

В ході виконання практичної частини були сформульовані наступні методики синтезу для кожної зі стадій перетворень:

1) Утворення алкенів 2a-f.

- Синтез етил 2-циклопентиліден-2-флуорацетату (2a).

В тригорлу колбу оснащену механічною мішалкою налили 450 мл безводного тетрагідрофурану. Після роблять суспензію натрій гідриду (45.65г, 1.14моль, 1.5 екв, 60% в мінеральній олії) в тетрагідрофурани. До отриманої суспензії обережно за допомогою крапельної воронки додають етил 2-(діетоксифосфорил)-2-флуорацетат (207.29г, 0.856моль, 1.5 екв) при кімнатній температурі (<30°C). Уважно стежать за активністю виділення газу. Отриману суміш мішають протягом години при кімнатній температурі після чого охолоджують до 0°C і додають циклопентанон (48г, 0.571моль, 1екв) при 0°C. Мішають годину при 0°C, вигрівають до кімнатної температури та залишають на ніч. Після проходження реакції реакційну суміш виливають на 400мл води, ділять, водний шар екстрагують етилацетатом (x2 400мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином натрій гідрокарбонату та сушать натрій сульфатом. Розчинники видаляють під зниженим тиском. Отримано брудну речовину масою 120г. Її очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 7:1 $R_f = 0.3$. Маса чистої, речовини 98.15г., вихід 99.92%. Речовина являє собою безбарвну прозору рідину. Спектр ПМР в додатках (Додаток А.1) (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.27 (2H, q), 2.7 (2H m), 2.52 (2H, m), 1.73 (4H, m) 1.33 (3H, t). ^{13}C δ 161.43, 161.09, 142.63, 141.29, 141.14, 140.2, 60.83, 30.93, 30.47, 26.92, 25.56, 14.23. ^{19}F δ -126.76.

- Синтез етил 2-(дигідрофуран-3(2H)-іліден)-2-флуорацетату (2b).

В тригорлу колбу оснащену механічною мішалкою налили 340 мл безводного тетрагідрофурану. Після роблять суспензію натрій гідриду (27.43г, 0.686моль, 1.2 екв, 60% в мінеральній олії) в тетрагідрофурани. До отриманої суспензії обережно за допомогою крапельною воронки додають етил 2-(діетоксифосфорил)-2-флуорацетат (166.08г, 0, 0.686моль, 1.2 екв) при кімнатній температурі (<30°C). Уважно стежать за активністю виділення газу. Отриману суміш мішають протягом години при

кімнатній температурі після чого охолоджують до 0°C і додають дигідрофуран-3(2H)-он (49.2г, 0.572 моль, 1 екв.) при 0°C. Мішають годину при 0°C, вигрівають до кімнатної температури та залишають на ніч. Після проходження реакції реакційну суміш виливають на 300мл води, ділять, водний шар екстрагують етилацетатом (x2 300мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином натрій гідрокарбонату та сушать натрій сульфатом. Розчинники видаляють під зниженим тиском. Отримано брудну речовину масою 103г. Її очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 5:1 $R_f = 0.3$. Маса чистої речовини 56.7г, вихід 71%. Речовина являє собою безбарвну прозору рідину, що швидко псується за кімнатної температури. Спектр ПМР в додатках (Додаток Б.1). (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.64, 4.55 (2H, m), 4.31 (2H dq), 3.97 (2H, dt), 2.80, 2.97 (2H, m) 1.35 (3H, dt).

- Синтез етил 2-(дигідро-2H-піран-3(4H)-іліден)-2-флуорацетату (2c).

Синтез проведено за аналогічною процедурою сполуки 2-b. Речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 5:1 $R_f = 0.35$. Маса чистої речовини 70.09г, вихід 79,06%. Речовина являє собою безбарвну прозору рідину, що швидко псується за кімнатної температури. Спектр ПМР в додатках (Додаток В.1). (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.67 (1H, s), 4.32 (1H s), 4.31 (2H, dt), 2.90, 2.55 (2H, t) 1.78 (2H, d), 1.34 (3H, t). ^{13}C δ 161.27, 160.91, 143.15, 142.57, 140.06, 129.57, 129.45, 129.31, 129.19, 67.83, 67.47, 65.57, 65.52, 64.47, 64.35, 61.45, 61.35, 26.05, 25.63, 24.11, 23.43, 23.35, 14.07. ^{19}F δ -128.84, -129.47.

- Синтез етил 2-флуор-2-(тіетан-3-іліден)ацетату (2d).

Синтез проведено за аналогічною процедурою сполуки 2-b Речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 10:1 $R_f = 0.4$. Маса чистої речовини 74.25г, вихід 82.53%. Речовина являє собою безбарвну прозору рідину. Спектр ПМР в додатках (Додаток Г.1). (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.24 (2H, q), 4.15 (2H d), 3.96 (2H, d), 1.32 (3H, t). ^{13}C δ 160.13, 159.15, 141.15, 139.41, 133.28, 133.11, 61.47, 32.20, 29.63, 14.11. ^{19}F δ -135.94.

- Синтез етил 2-(дигідротіофен-3(2H)-іліден)-2-флуорацетату (2e).

Синтез проведено за аналогічною процедурою сполуки 2-b Речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 7:1 $R_f = 0.4$. Маса чистої речовини 71.55г, вихід 86.70%. Речовина являє собою

безбарвну прозору рідину. Спектр ПМР в додатках (Додаток Д.1). (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (2H, q), 3.89, 3.69 (2H d), 2.88-3.15 (4H, m), 1.32 (3H, t). ¹³C δ 160.29, 160.02, 142.12, 141.94, 140.11, 139.94, 136.48, 136.35, 136.23, 60.39, 33.99, 33.69, 33.10, 31.82, 29.99, 13.66. ¹⁹F δ -121.10, -122.12.

- Синтез етил 2-(дигідро-2H-тіопіран-4(3H)-іліден)-2-флуорацетату (2f).

Синтез проведено за аналогічною процедурою до сполуки 2-а Речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 10:1 R_f = 0.45. Маса чистої речовини 81.35г, вихід 93.51%. Речовина являє собою безбарвну прозору рідину. Спектр ПМР в додатках (Додаток Е.1). (400 MHz, CDCl₃) δ 4.23 (2H, q), 3.04 (2H m), 2.64-3.72 (6H, m), 1.29 (3H, t). ¹³C δ 160.70, 160.42, 142.68, 140.68, 135.35, 132.25, 60.66, 29.40, 28.96, 28.44, 28.36, 13.55 ¹⁹F δ -128.55.

2) Реакція 1,3-диполярного циклоприєднання.

- Синтез етил 2-бензил-4-флуор-2-азаспіро[4.4]нонан-4-карбоксилату (3а).

Речовину 2а (98.15г, 0.570 моль 1екв.) розчиняють в 980мл безводного N,N-диметилформаміду в атмосфері аргону. Після чого до розчину додають, літій флуорид (29.6г, 1.141 моль, 2 екв) та нагрівають до 120°C. Після досягання реакційної суміші відповідної температури додають N-бензил-1-метокси-N-((триметилсиліл)метил)метанамін (203.0 г, 0.855 моль, 1.5 екв.). Після проходження реакції реакційну суміш виливають на 2 л насиченого розчину натрій гідрокарбоату, двічі екстрагують етилацетатом (800 мл). Промивають 3 рази водою 600 мл та 1 раз насиченим розчином солі (600мл). Об'єднані органічні шари сушать натрій сульфатом та видаляють розчинник під зниженим тиском Отримано брудну речовину масою 340 г. Її очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 7:1 R_f = 0.45. Маса чистої речовини 141.7г, вихід 79.65%. Речовина являє собою блідо-жовту прозору рідину. Спектр ПМР в додатках (Додаток А.2) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.34 (5H, m), 4.27 (2H dq), 3.72 (2H, s), 3.50-3.58 (1H, dd), 2.93-3.01 (1H, dd), 2.64-2.72 (2H, dd), 2.09 (1H, s), 1.56-1.62 (7H, m), 1.32 (3H, t). ¹³C δ 169.74, 169.51, 139.09, 128.42, 128.28, 126.95, 103.73, 102.17, 65.19, 62.20, 62.01, 61.57, 57.25, 57.09, 34.50, 31.07, 31.00, 24.93, 24.31, 14.24. ¹⁹F δ -153.14. Мас спектр: [M+H⁺] = 306.

- Синтез етил 7-бензил-9-флуор-2-окса-7-азаспіро[4.4]нонан-9-карбоксилату (3b).

Синтез проведено за аналогічною процедурою сполуки 3-а Речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 2:1 $R_f = 0.25$. Маса чистої речовини 82.25г, вихід 93.82%. Речовина являє собою блідо-жовту прозору рідину. Спектр ПМР в додатках (Додаток Б.2). (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.36 (5H, m), 4.28 (2H, m), 3.44-4.1 (7H, m), 2.45-2.93 (3H, m), 1.79-1.97, 2.46 (2H, m), 1.34 (3H, t). ^{13}C δ 168.62, 168.40, 168.26, 138.02, 127.91, 127.82, 126.60, 102.13, 101.12, 100.56, 99.56, 73.89, 71.17, 71.06, 67.13, 66.88, 63.08, 61.85, 61.72, 61.66, 61.58, 61.53, 61.42, 61.37, 59.21, 59.12, 57.44, 57.27, 56.64, 56.48, 33.96, 29.14, 13.62, 13.51. ^{19}F δ -151.44, -155.00. Мас спектр: $[M+H^+] = 308$.

- Синтез етил 2-бензил-4-флуор-7-окса-2-азаспіро[4.5]декан-4-карбоксилату (3c).

Синтез проведено за аналогічною процедурою сполуки 3-а Речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 3:1 $R_f = 0.3$. Маса чистої речовини 112.3г, вихід 85.58%. Речовина являє собою блідо-жовту прозору рідину. Спектр ПМР в додатках В.2). (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.37 (5H, m), 4.29 (2H, m), 3.98-4.02 (1H, dd), 3.39-3.72 (5H, m), 3.31 (1H, m), 3.12-3.24 (1H, m), 2.38-2.93 (2H, m), 1.72, 2.06 (1H, dm), 1.37-1.72 (3H, m), 1.35 (3H, dq). ^{13}C δ 169.75, 169.47, 169.30, 169.03, 138.43, 128.48, 128.44, 128.34, 128.32, 103.92, 101.95, 101.32, 99.35, 71.98, 70.34, 70.10, 68.36, 67.94, 63.30, 63.05, 62.23, 61.99, 61.84, 61.77, 61.25, 59.50, 49.81, 49.61, 48.48, 48.29, 29.88, 28.05, 27.92, 23.07, 22.93, 14.25, 14.06. ^{19}F δ -160.07, -168.32. Мас спектр: $[M+H^+] = 322$.

- Синтез етил 6-бензил-8-флуор-2-гіа-6-азаспіро[3.4]октан-8-карбоксилату (3d).

Речовину 2d (74,25г, 0,570 моль 1екв.) розчиняють в 750мл безводного ацтонітрилу в атмосфері аргону. Після чого до розчину послідовно додають, літій флуорид (32.8г, 1.264 моль, 3 екв) та N-бензил-1-метокси-N-((триметилсиліл)метил)метанамін (120.05 г, 0.506 моль, 1.2 екв.). Після чого реакційну суміш гріють 60°C протягом ночі. На наступний день додають ще 0.3екв N-бензил-1-метокси-N-((триметилсиліл)метил)метанаміну (30.0 г.), та гріють 60°C ще ніч. Після проходження реакції з реакційної суміші видаляють розчинник під

зниженим тиском. Розчиняють в насиченому розчині натрій гідрокарбоату (500мл) та етилацетату (500мл). Двічі екстрагують етилацетатом (500 мл). Промивають 1 раз насиченим розчином солі (600мл). Об'єднані органічні шари сушать натрій сульфатом та видаляють розчинник під зниженим тиском. Отримано брудну речовину масою 200.05 г. Її очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 2:1 $R_f = 0.45$. Речовина являє собою блідо-жовту прозору рідину. Маса чистої речовини 102.45г, вихід 78.58%. Спектр ПМР в додатках (Додаток Г.2). (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.31 (5H, m), 4.33 (2H, m), 3.73 (1H, d), 3.66 (2H, s), 3.32-3.40 (2H, m), 2.83-3.40 (5H, m), 1.35 (3H, t). ^{13}C δ 168.26, 168.04, 137.77, 127.97, 126.71, 100.38, 98.80, 64.27, 61.63, 61.31, 58.80, 55.68, 55.50, 31.81, 31.71, 29.03, 28.82, 13.74. ^{19}F δ -159.47, -168.32. Мас спектр: $[M+H^+] = 310$.

- Синтез етил 7-бензил-9-флуор-2-тіа-7-азаспіро[4.4]нонан-9-карбоксилату (3e).

Речовину 2e (70.55г, 0.371 моль 1екв.) розчиняють в 700мл безводного ацетонітрилу в атмосфері аргону. Після чого до розчину додають, літій флуорид (19.24г, 0.742 моль, 2 екв). Після чого реакційну суміш нагрівають до 80°C. При вигріванні реакційної суміші до 80°C додають N-бензил-1-метокси-N-((триметилсиліл)метил)метанамін (132.06 г, 0.556 моль, 1.5 екв).. На наступний день додають ще 0.5екв N-бензил-1-метокси-N-((триметилсиліл)метил)метанаміну (44.0 г.), та гріють 80°C ще ніч. Після проходження реакції з реакційної суміші видаляють розчинник під зниженим тиском. Розчиняють в насиченому розчині натрій гідрокарбоату (600мл) та етилацетату (600мл). Двічі екстрагують етилацетатом (600 мл). Промивають 1 раз насиченим розчином солі (800мл). Об'єднані органічні шари сушать натрій сульфатом та видаляють розчинник під зниженим тиском. Отримано брудну речовину масою 260.35 г. Її очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 5:1 $R_f = 0.3$. Маса чистої речовини 99.65г, вихід 83.15%. Речовина являє собою блідо-жовту прозору рідину. Спектр ПМР в додатках (Додаток Д.2). (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.34 (5H, m), 4.25 (2H, m), 3.41-3.49 (1H, m), 2.58-3.25 (7H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.83-3.40 (5H, m), 1.31 (3H, t). ^{19}F δ -152.93, -153.05. Мас спектр: $[M+H^+] = 324$.

- Синтез етил 2-бензил-4-флуор-8-тіа-2-азаспіро[4.5]декан-4-карбоксилату (3f).

Синтез проведено за аналогічною процедурою сполуки 3-а Речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 5:1 $R_f = 0.45$. Маса чистої речовини 114.02г, вихід 87.34%. Речовина являє собою блідо-жовту прозору рідину. Спектр ПМР в додатках (Додаток Е.2). (400 МНз, $CDCl_3$) δ 7.23-7.31 (5H, m), 4.22-4.27 (2H, m), 3.68 (2H, t), 3.44-3.55 (1H, dd), 2.86-2.96 (2H, dd), 2.53-3.86 (5H, m), 2.09-2.44 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.43 (1H, t), 1.32 (3H, t). ^{19}F δ -161.18. Мас спектр: $[M+H^+] = 338$.

3) Окиснення сульфуру (II) до сульфуру (VI) 4d-f.

- Синтез етил 6-бензил-8-флуор-2-тіа-6-азаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат 2,2-діоксиду (4d).

Речовину 3d (101.95 г, 0.329 моль, 1екв.) розчиняю в 500мл ацтона та додаю 500мл водного розчину натрій гідрокарбонату (69.2 г, 0.824 моль, 2.5екв.), охолоджую до 0°C. При температурі 0-5°C додають оксон (607.0 г, 0.988 моль, 3екв.), Мішаю 1 годину при 0°C, вигріваю до кімнатної температури залишаю на ніч. Отриману суміш виливаю на 500мл насиченого водного розчину соди, екстракую тричі 800мл етилацетату, промиваю 800мл води. Об'єднані органічні шари сушу натрій сульфатом та видаляю розчинник під зниженим тиском.

Отриману суміш суспензують в 800мл етанолу, додають 7.93г 10% Pd/C (0.1екв) та перемішують протягом 48годин в атмосфері водню за тиску 70атм. Після відновлення N-оксидів (за даними LCMS) каталізатор був видалений фільтруванням. До отриманого фільтрату було додано 520 мл $TMSCl$ (4M HCl) та гріли 50°C із зворотнім холодильником до моменту повного перетворення кислоти до естеру (за даними LCMS). Після чого розчинник видаляють під зниженим тиском. Повторно розчиняють в етанолі 500мл та видаляють розчинник під зниженим тиском. Отриманий осад розтирають в мінімальній кількості етилацетату, фільтрують, промивають двічі етилацетатом. Маса чистої речовини 70.85 г, вихід 56.90%. Речовина являє собою білу кристалічну речовину, нерозчинну у воді. Спектр ПМР в додатках (Додаток Г.3) (400 МНз, D_2O) δ 7.65 (5H, t), 4.79 (1H, m), 4.59-4.70 (7H, m), 4.40-4.58 (1H, m), 4.25 (3H, m), 1.45 (3H, t). Мас спектр: $[M+H^+] = 342$.

4) Зміна бензильного захисту на третбутоксикарбоксилат 5 a-d.

- Синтез 2-трет-бутил 4-етил 4-флуор-2-азаспіро[4.4]нонан-2,4-дикарбоксилату (5 a).

Речовину 3a (141.7г, 0.464 моль, 1 екв.) розчиняють в сухому етанолі, додають 0,1 екв (масовий) 10% Pd/C (14.17г) та додають дитретбутилдикарбонат (151.9г, 0.696 моль, 1.5 екв), та поміщують в реактор високого тиску. Реакційну суміш перемішують в атмосфері водню поки не пройде реакція. Після проходження реакції реакційну суміш фільтрують від каталізатору, та видаляють розчинник під зниженим тиском. Отримано брудну речовину масою 183.4 г. Її очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 3:1 R_f = 0.50. Маса чистої речовини 134.11г, вихід 91.65%. Речовина являє собою безбарвну прозору рідину. Спектр ПМР в додатках (Додаток А.3). (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.22 (2H, m), 3.90-3.99 (1H, m), 3.59-3.73 (1H, m), 3.27-3.46 (2H, m), 2.1 (1H, m), 1.41-1.57 (7H, m), 1.41 (9H, s), 1.26 (3H, q). ^{13}C δ 167.64, 167.36, 154.40, 154.25, 100.87, 61.97, 57.46, 56.78, 55.84, 55.64, 55.08, 54.87, 53.90, 53.66, 53.52, 53.28, 33.90, 29.64, 28.40, 25.29, 25.13, 25.08, 25.00, 14.11. ^{19}F δ -159.04, -159.60. Мас спектр: $[M-C(CH_3)_3+H^+] = 260$.

- Синтез 7-трет-бутил 9-етил 9-флуор-2-окса-7-азаспіро[4.4]нонан-7,9-дикарбоксилату (5 b).

Синтез проведено за аналогічною процедурою сполуки 5-а Речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 2:1 R_f = 0.45. Маса чистої речовини 58.7г, вихід 69.36%. Речовина являє собою безбарвну прозору рідину. Спектр ПМР в додатках (Додаток Б.3). (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.47-4.19 (7H, m), 3.28-3.47 (3H, m), 1.91, 2.40 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.34 (9H, s), 1.20 (3H, m). ^{19}F δ -159.18, -159.93, -160.02, -130.60. Мас спектр: $[M-C(CH_3)_3+H^+] = 262$.

- Синтез 2-трет-бутил 4-етил 4-флуор-7-окса-2-азаспіро[4.5]декан-2,4-дикарбоксилату (5 c).

Синтез проведено за аналогічною процедурою сполуки 5-а Речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії в системі гексан:метилтретбутиловий етер 3:1 R_f = 0.25. Маса чистої речовини 85.14г, вихід 73.52%. Речовина являє собою безбарвну прозору рідину. Спектр ПМР в додатках (Додаток В.3). (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 4.32 (2H, m), 3.90-4.10 (1H, m), 3.24-3.9 (7H, m), 1.56-1.84 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.36 (3H, m). Мас спектр: $[M-C(CH_3)_3+H^+] = 276$.

- Синтез 6-трет-бутил 8-етил 8-флуор-2-тіа-6-азаспіро[3.4]октан-6,8-дикарбоксилат 2,2-діоксиду (5d).

Речовину 4d (70.85 г, 0.222 моль, 1екв.) розчиняють в 700 мл етанолу. Додають 0,1екв. (масовий) 10% Pd/C (7.08г) та перемішують в атомосфері водню під тиском 70атм, до повного видалення бензильного захисту. Після чого каталізатор видаляють фільтруванням та упарюють отриманий розчин. Речовина являє собою білі кристали, розчинні у воді. Спектр ПМР аміну в додатках (Додаток Г.4) (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (2H, s), 4.57 (1H, m), 4.45 (2H, m), 4.27 (2H, q), 4.23 (1H, m), 3.92 (1H, m), 2.85 (2H, m), 3.62 (1H, m), 1.29 (3H, t).

Отриманий гідрохлорид аміну суспензують в 500 мл етанолу, додають до нього триетиламін (70.85 г, 0.222 моль, 2.5екв.) та дитретбутилдикарбонат (151.9г, 0.696 моль, 1.05 екв). Отриману суміш перемішують 14годин. Після проходження реакції етанол видаляється під зниженим тиском. Суміш розчиняють у на насиченому водному розчині натрій гідрокарбонату та етилацетаті, екстрагуються двічі етилацетатом, сушать натрій сульфатом. Видаляють розчинник під зниженим тиском. Маса чистої речовини 66.62 г, вихід 91.35%.

5) Гідроліз естерної групи 6 а-с

- Синтез 2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-флуор-2-азаспіро[4.4]нонан-4-карбонової кислоти (6а).

Речовину 5а (70.0 г, 0.222 моль, 1екв.) розчиняють в етанолі (350мл), після чого додають до неї водний розчин (350мл) гідроксиду натрію (26.6г, 0.665 моль, 3екв.), та залишають на ніч. Після проходження реакції з реакційної суміші видаляють етанол та додають воду. Промивають водний шар двічі дихлорметаном. Закислюють розчин насиченим розчином натрій гідросульфатом до рН 1-2, після чого екстрагують тричі дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушать сульфатом натрію та видаляють розчинник під зниженим тиском. Отриманий осад розтирають в петролейному етері, фільтрують та промивають петролейним етером. Маса чистої речовини 56.59 г, вихід 88.74%. Речовина являє собою білу кристалічну речовину. Спектр ПМР в додатках (Додаток А.4). (400 MHz, CDCl₃) δ 10.47 (1H, s),

3.93, 4.03 (1H, dm), 3.31-3.52 (2H, m), 2.13 (1H, m), 1.61 (5H, m), 1.43 (9H, s). ^{19}F δ -159.01, -159.87. Мас спектр: $[\text{M}-\text{H}^+] = 286$.

- Синтез 7-(трет-бутоксикарбоніл)-9-флуор-2-окса-7-азаспіро[4.4]нонан-9-карбонової кислоти (6b).

Синтез проведено за аналогічною процедурою сполуки 6-а. Маса чистої речовини 49.74 г, вихід 92.62%. Речовина являє собою білу кристалічну речовину. Спектр ПМР в додатках (Додаток Б.4). (400 MHz, CDCl_3) δ 10.96 (1H, s), 3.54-4.35 (8H, m), 2.14, 2.54 (1H, dm), 1.77 (1H, m), 1.42 (9H, s). ^{13}C δ 168.41, 168.20, 168.10, 167.98, 167.89, 154.73, 154.61, 154.50, 154.37, 101.31, 100.45, 100.24, 99.77, 99.51, 98.81, 96.68, 81.04, 73.83, 69.73, 69.49, 67.89, 67.60, 56.26, 56.09, 55.94, 55.77, 55.30, 55.12, 54.49, 53.97, 53.72, 53.03, 34.35, 28.23. ^{19}F δ -157.96, -158.99, 160.05. Мас спектр: $[\text{M}-\text{H}^+] = 288$.

- Синтез 2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-флуор-7-окса-2-азаспіро[4.5]декан-4-карбонової кислоти (6с).

Синтез проведено за аналогічною процедурою сполуки 6-а. Маса чистої речовини 36.26 г, вихід 87.31%. Речовина являє собою білу кристалічну речовину. Спектр ПМР в додатках (Додаток В.4). (400 MHz, CDCl_3) δ 11.35 (1H, s), 3.32-4.07 (8H, m), 1.58-1.84 (4H, m), 1.43 (9H, s). ^{19}F δ -165.58, -166.03, 169.65, -170.72. Мас спектр: $[\text{M}-\text{H}^+] = 302$.

б) Зняття третбутоксикарбоксилату 7 а-с

- Синтез 4-флуор-2-азаспіро[4.4]нонан-4-карбонової кислоти (7а).

Робимо суспензію речовини 6а (70.0 г, 0.222 моль, 1 екв.) в дистильованій воді, та кип'ятимо протягом ночі зі зворотнім холодильником. Після проходження реакції розчинник видаляємо під зниженим тиском. Маса чистої речовини 9.91 г, вихід 75.76%. Речовина являє собою білу кристалічну речовину. Спектри ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР в додатках (Додаток А.5). (400 MHz, D_2O) δ 3.77-3.87 (1H, dd), 3.57-3.64 (1H, dd), 2.00 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.38-1.51 (6H, m). ^{13}C NMR δ 171.8, 103.91, 102.02, 55.45, 52.82, 33.80, 29.55, 24.67, 24.14. ^{19}F NMR δ -152.69. Мас спектр: $[\text{M}+\text{H}^+] = 188$, $[\text{M}-\text{H}^+] = 186$.

- Синтез 9-флуор-2-окса-7-азаспіро[4.4]нонан-9-карбонової кислоти (7b)

Синтез проведено за аналогічною процедурою сполуки 7-а. Маса чистої речовини 10.81 г, вихід 93.11%. Речовина являє собою білу кристалічну речовину. Спектри ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР в додатках (Додаток Б.5). (400 MHz, D_2O) δ 3.4-4.15 (8H, m), 2.17, 2.34 (1H, m), 1.8 (1H, m). ^{13}C NMR δ 170.20, 102.03, 100.95, 100.51, 99.42, 77.25, 69.35, 67.57, 66.95, 55.38, 53.17, 52.57, 52.36, 33.47, 29.19. ^{19}F NMR δ -153.68, -153.88. Мас спектр: $[\text{M}+\text{H}^+] = 190$, $[\text{M}-\text{H}^+] = 188$.

- Синтез 4-флуор-7-окса-2-азаспіро[4.5]декан-4-карбонової кислоти.

Синтез проведено за аналогічною процедурою сполуки 7-а. Маса чистої речовини 6.07 г, вихід 83.84%. Речовина являє собою білу кристалічну речовину. Спектри ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР в додатках (Додаток В.5). (400 MHz, D_2O) δ 2.8-3.5 (8H, m), 1.01-1.41 (4H, m). ^{13}C NMR δ 170.28, 103.3, 101.77, 101.5, 99.96, 69.81, 69.08, 67.56, 52.13, 51.92, 51.57, 51.35, 50.86, 50.20, 47.59, 47.42, 46.51, 27.89, 25.52, 25.42, 21.86, 21.07. ^{19}F NMR δ -160.69, -163.92. Мас спектр: $[\text{M}+\text{H}^+] = 204$, $[\text{M}-\text{H}^+] = 202$.

ВИСНОВКИ

В ході виконання кваліфікаційної роботи було розглянуто основні підходи до синтезу α -флуоркислот та підролідинового кільця. Для наведених методів були розглянуті їх основні переваги та недоліки, в результаті чого було сформульовано оптимальну схему синтезу цільових сполук.

В ході виконання експериментальної частини та літературного огляду були встановлені найбільш цікаві вихідні речовини, з яких можна отримати цільові сполуки. Проведена оптимізація умов проведення реакцій Хорнера-Водсворта-Еммонса та 3+2 циклоприєднання, зняття бензильного захисту та гідролізу для кожної вихідної речовини.

В результаті дослідів було отримано, ідентифіковано та проаналізовано сполуки на усіх етапах синтезу за допомогою методів ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР спектроскопії, газової та рідинної хроматомаспектроскопії.

Отримані сполуки в подальшому можна використовувати як білдінг-блоки в органічному синтезі. Через наявність біологічно важливих функціональних груп, отримані сполуки в подальшому доцільно досліджувати на прояв біологічних властивостей. В ході подальших досліджень, одержані амінокислоти можуть стати перспективними для впровадження в фармацевтичній промисловості.



СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pfund E. Synthesis of Fluoropyrrolidines and (Fluoroalkyl)pyrrolidines / E. Pfund, T. Lequeux. // *Synthesis*. – 2017. – №49. – С. 3848.
2. Predicting and Tuning Physicochemical Properties in Lead Optimization: Amine Basicities / [M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder та ін.]. // *ChemMedChem*. – 2007. – №2. – С. 1100–1115.
3. Pattison F. L. The synthesis of α -monofluoralkanoic acids / F. L. Pattison, R. L. Buchanan, F. H. Dean. // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1965. – №43. – С. 1700–1713.
4. Fluorinated carboxylic acids as powerful building blocks for the formation of bimolecular monolayers / H. Pinfold, C. Greenland, G. Pattison, G. Costantini. // *Chemical Communications*. – 2020. – №56. – С. 125–128.
5. Rozen S. Synthesis of α -Fluorocarboxylates from the Corresponding Acids Using Acetyl Hypofluorite / S. Rozen, A. Hagooly, R. Harduf. // *J. Org. Chem.*. – 2001. – №66. – С. 7464–7468.
6. Leopold Horner; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. *Ber.* 1958, 91, 61–63.
7. Palchykov V. A. 1,3-Amino alcohols and their phenol analogs in heterocyclization reactions / V. A. Palchykov, A. A. Gaponov. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. – 2019. – №131. – С. 285–350.
8. Fujita K. Cp*Ir Complex-Catalyzed N-Heterocyclization of Primary Amines with Diols: A New Catalytic System for Environmentally Benign Synthesis of Cyclic Amines / K. Fujita, T. Fujii, R. Yamaguchi. // *Org. Lett.* – 2004. – №9. – С. 3525–3528.
9. Anastas P. T. *Green Chemistry: Theory and Practice* / P. T. Anastas, J. C. Warner., 1998. – 135 с. – (Oxford University Press).
10. Ju Y. Aqueous N-Heterocyclization of Primary Amines and Hydrazines with Dihalides: Microwave-Assisted Syntheses of N-Azacycloalkanes, Isoindole, Pyrazole, Pyrazolidine, and Phthalazine Derivatives / Y. Ju, R. S. Varma. // *J. Org. Chem.*. – 2006. – №71. – С. 135–141.

11. Hagan D. Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids / David Hagan. // *Natural Product Reports*. – 2000. – №14. – C. 435–446.
12. Dharuman S. An easy route to synthetic analogues of radicamine B, codonopsine and codonopsinine from d-mannitol / S. Dharuman, A. K. Palanivel, Y. D. Vankar. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – №12. – C. 4983–4998.
13. Synthesis and Contractile Activity of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines / [I. Ivanov, S. Nikolova, D. Aladjov та ии.]. // *Molecules*. – 2011. – №16. – C. 7019–7042.
14. Orthoester in Cyclodehydration of Carbamate-Protected Amino Alcohols under Acidic Conditions / [H. Park, Y. Kwon, J. S. Shin та ии.]. // *Synthesis*. – 2017. – №49. – C. 2761–2767.
15. Padwa A. Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products / A. Padwa, W. H. Pearson. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series Of Monographs*. – 2002. – C. 169–252.
16. Diethylzinc-mediated 1,3-dipolar cycloaddition reaction of chiral azomethine ylides: asymmetric synthesis of ferrocenyl-substituted pyrrolidine derivatives / Ö.Dogan, I. Öner, D. Ülkü, C. Arici. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2002. – №13. – C. 2099–2104.
17. (Polyfluoro)silane-mediated generation of azomethine ylides from imines and their cycloaddition leading to N-heterocycles / M.Komatsu, H. Okada, S. Yokoi, S. Minakata. // *Tetrahedron Letters*. – 2003. – №44. – C. 1603–1606.
18. Takano S. Total Synthesis of (±)-Abresoline via [3+2]Cycloaddition / S. Takano, K. Shishido. // *Heterocycles*. – 1982. – №19. – C. 1439 – 1441.
19. Synthesis of 1,3,4-trisubstituted pyrrolidines as meropenem adjuvants targeting New Delhi metallo- β -lactamase[†] / [W. B. Jin, C. Xu, X. L. Qi та ии.]. // *New J. Chem*. – 2021. – №45. – C. 3515–3535.
20. Kumar R. Electrochemical Generation of a Nonstabilized Azomethine Ylide: Access to Substituted N-Heterocycles / R. Kumar, P. Banerjee. // *J. Org. Chem*. – 2021. – №86. – C. 16104–16113.

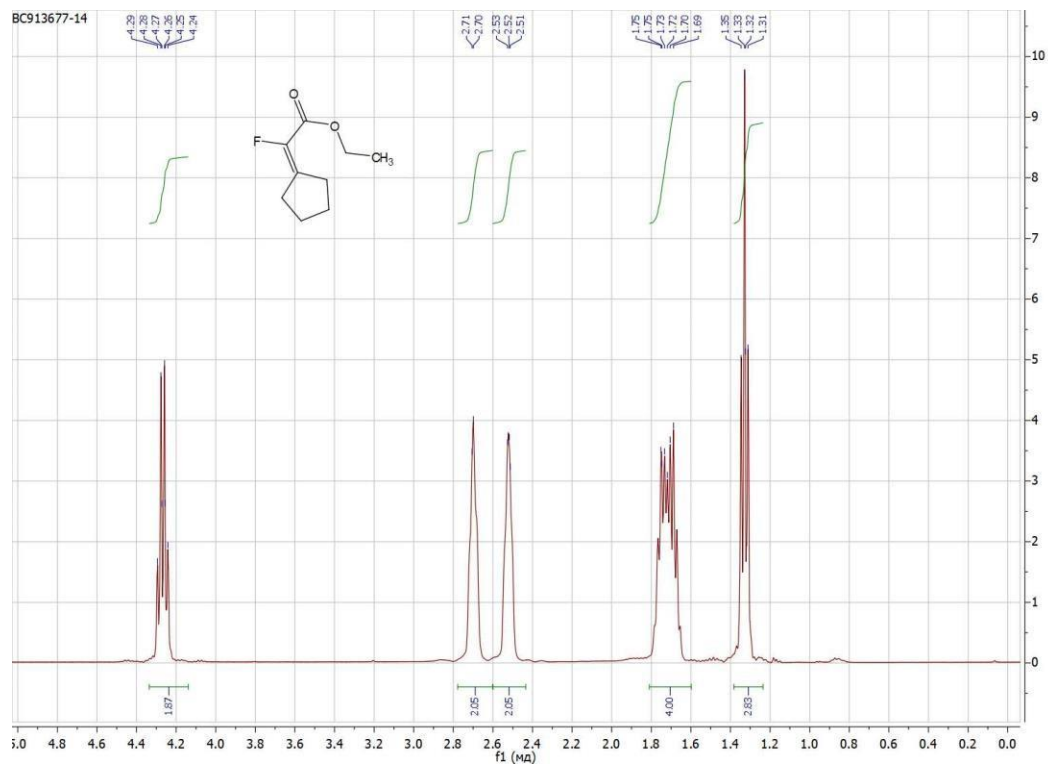
21. Tris(pentafluorophenyl)borane-Catalyzed Synthesis of N-Benzyl Pyrrolidines / P.Srihari, S. R. Yaragorla, D. Basu, S. Chandrasekhar. // *Synthesis*. – 2006. – №16. – C. 2646–2648.
22. Synthesis of spirocyclic pyrrolidines from cyclopentylideneacetic acid derivatives / E. R.Zaitseva, A. Y. Smirnov, N. S. Baleeva, M. S. Baranov. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2019. – №55. – C. 676–678.
23. Yarmolchuk V. S. Synthesis of β -fluoro- β -proline / V. S. Yarmolchuk, P. K. Mykhailiuk. // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – №52. – C. 1300–1302.
24. Synthesis of 6-azaspiro[4.3]alkanes: innovative scaffolds for drug discovery / [B. A. Chalyk, A. A. Isakov, M. V. Butko та ін.]. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – №31. – C. 4530–4542.
25. Photoinduced Non-stabilized Azomethine Ylide Formation for the Preparation of Fluorine Containing Pyrrolidines / T.Thierry, C. Lebargy, E. Pfund, T. Lequeux. // *J. Org. Chem.* – 2019. – №84. – C. 5877–5885.
26. Wuts P. M. Protection for the amino group / P. M. Wuts, T. W. Green // *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* / P. M. Wuts, T. W. Green. – Kalamazoo: John Wiley & Sons, Inc., 2006. – (John Wiley & Sons, Inc.). – (5). – C. 814–818.
27. Hartung H. Hydrogenolysis of Benzyl Groups Attached to Oxygen, Nitrogen, or Sulfur--Walter / H. Hartung, R. Simonoff // *Organic Reactions* / H. Hartung, R. Simonoff. – New York: John Wiley & Sons, Inc., 1953. – (John Wiley & Sons, Inc.).
28. Hydrogenolysis of N-Benzylcyclohexylamine: A Support Specific 'Nano Effect' / [R. L. Augustine, S. Tanielyan, R. Bhagat та ін.]. // *Catalysis Letters*. – 2021. – №151. – C. 1–10.
29. Kende A. S. Total Synthesis of (-)-Altemicidin: A Novel Exploitation of the Potier-Polonovski Rearrangement / A. S. Kende, K. Liu, K. M. Jos Brands. // *J. Am. Chem. Soc.*. – 1995. – №117 (42). – C. 10597–10598.
30. Hulme A. N. An Aldol-Based Approach to the Synthesis of the Antibiotic Anisomycin / A. N. Hulme, E. M. Rosser. // *Org. Lett.*. – 2002. – №4. – C. 265–267.

31. Vigneaud V. A method for protecting the imidazole ring of histidine during certain reactions and its application to the preparation of L-amino-N-methylhistidine / V. Vigneaud, O. K. Behrens. // *J. Biol. Chem.* – 1937. – №117, 27. – C. 25–36.
32. Angle S. R. Studies toward the Synthesis of (+)-Palustrine: The First Asymmetric Synthesis of (–)-Methyl Palustramate / S. R. Angle, R. M. Henry. // *J. Org. Chem.* – 1998. – №63. – C. 7490–7497.
33. Cooley J. H. Amine Dealkylations with Acyl Chlorides / J. H. Cooley, E. J. Evain. // *Synthesis*. – 1989. – №1. – C. 1–7.
34. Rawal V. H. Photocyclization strategy for the synthesis of antitumor agent CC-1065: synthesis of dideoxy PDE-I and PDE-II. Synthesis of thiophene and furan analogs of dideoxy PDE-I and PDE-II / V. H. Rawal, R. J. Jones, M. P. Cava. // *J. Org. Chem.* – 1987. – №52. – C. 19–28.
35. The mild and selective N-debenzylation of tertiary alkylamines using β -trimethylsilylethyl chloroformate. / A. L. Campbell, D. R. Pilipauskas, I. K. Khanna, A. R. Rhodes. // *Tetrahedron Letters*. – 1987. – №28. – C. 2331–2334.
36. A new reagent for the selective, high-yield N-dealkylation of tertiary amines: improved syntheses of naltrexone and nalbuphine / [R. A. Olofson, J. T. Martz, J. P. Senet та ін.]. // *J. Org. Chem.* – 1984. – №49. – C. 2081–2082.
37. DeShong P. A total synthesis of (±)-allo -kainic acid / P. DeShong, D. A. Kell. // *Tetrahedron Letters*. – 1986. – №27. – C. 3979–3982.
38. Yang B. V. Mild and Selective Debenzylation of Tertiary Amines Using α -Chloroethyl Chloroformate / B. V. Yang, D. O'Rourke, J. Li. // *Synlett*. – 1993. – №3. – C. 195–196.
39. Facile Hydrogenative Deprotection of N-Benzyl Groups Using a Mixed Catalyst of Palladium and Niobic Acid-on-Carbon / [Y. Yamamoto, E. Shimizu, K. Ban та ін.]. // *ACS Omega*. – 2020. – №5. – C. 2699–2709.
40. Deprotection of benzyl-derived groups via photochemically mesolytic cleavage of C–N and C–O bonds / [K. Liang, X. Li, D. Wei та ін.]. // *Chem*. – 2023. – №9. – C. 511–522.

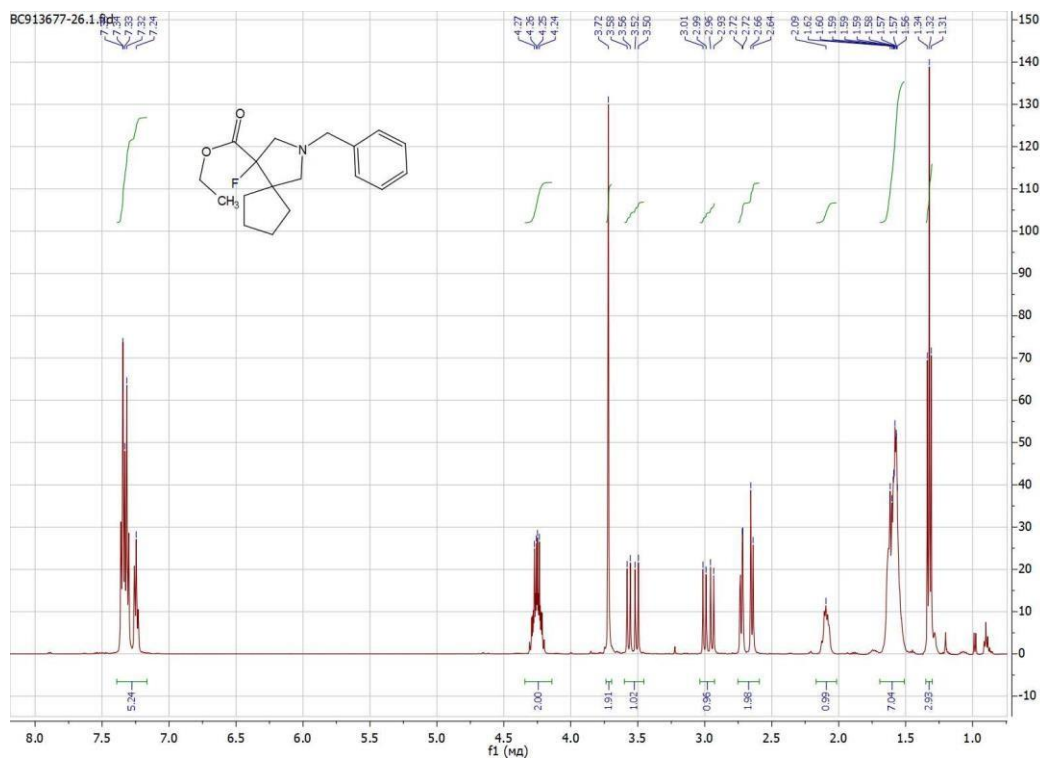
41. Gao X. Nitrogen-15 labeled deoxynucleosides. Synthesis of 15N6-and 15N1-deoxyadenosines from deoxyadenosine / X. Gao, R. A. Jones. // J. Am. Chem. Soc.. – 1987. – №109. – C. 1275–1278.
42. Monkovic I. ChemInform Abstract: Secondary Amines from the Iron(II) Ion-Catalyzed Reaction of Amine Oxides: A General Method for the Dealkylation of Tertiary Amines. / I. Monkovic, H. Wong, C. Bachand. // Chemischer Informationsdienst. – 1986. – №17. – C. 117.
43. Cobalt Schiff Base Complex Catalyzed Dehydrogenation of Amines with t-Butyl Hydroperoxide / K. Maruyama, T. Kusukawa, Y. Higuchi, A. Nishinaga. // Chemistry Letters. – 1991. – №20. – C. 1093–1096.
44. Yamaguchi J. Oxidation of Amines with CuBr₂-LiOBu / J. Yamaguchi, T. Takeda. // Chemistry Letters. – 1992. – №21. – C. 1933–1936.
45. Neerathilingam N. Regioselective Synthesis of 2° Amides Using Visible-Light-Induced Photoredox-Catalyzed Nonaqueous Oxidative C-N Cleavage of N,N-Dibenzylanilines / N. Neerathilingam, M. B. Reddy, R. Anandhan. // J. Org. Chem. – 2021. – №86. – C. 15117–15127.
46. Chemoselective debenylation of N-benzyl tertiary amines with ceric ammonium nitrate / [S. D. Bull, S. G. Davies, G. Fenton та ін.]. // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 2000. – №22. – C. 3765–3774.
47. Nicolaou K. C. New reactions of IBX: oxidation of nitrogen- and sulfur-containing substrates to afford useful synthetic intermediates / K. C. Nicolaou, C. N. Mathison, T. Montagnon. // Angew Chem Int Ed Engl. – 2003. – №42. – C. 4077–4082.
48. Sueda T. Mechanistic Investigations on the Reaction between Amines or Amides and an Alkylperoxy- λ^3 -iodane / T. Sueda, D. Kajishima, S. Goto. // J. Org. Chem.. – 2003. – №8. – C. 3307–3310.

ДОДАТКИ

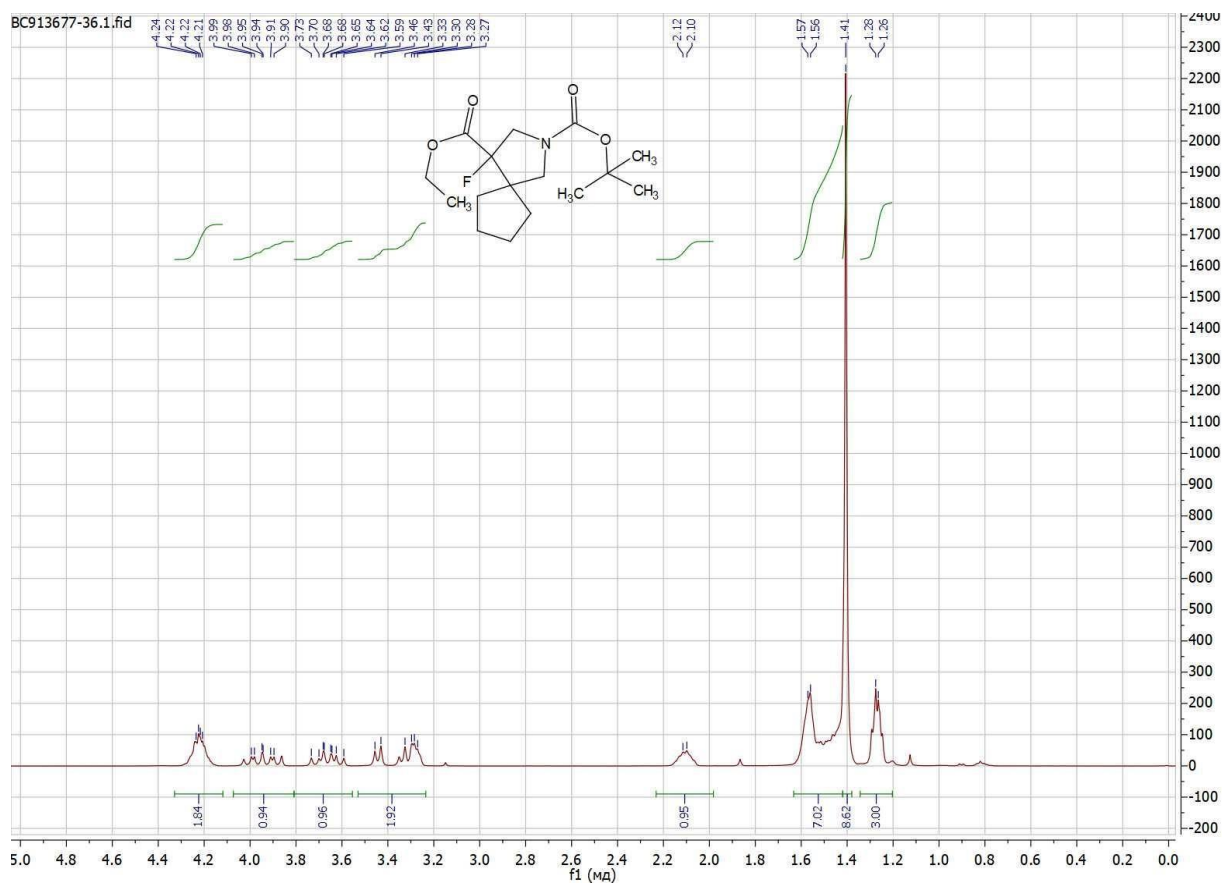
Додаток А.1



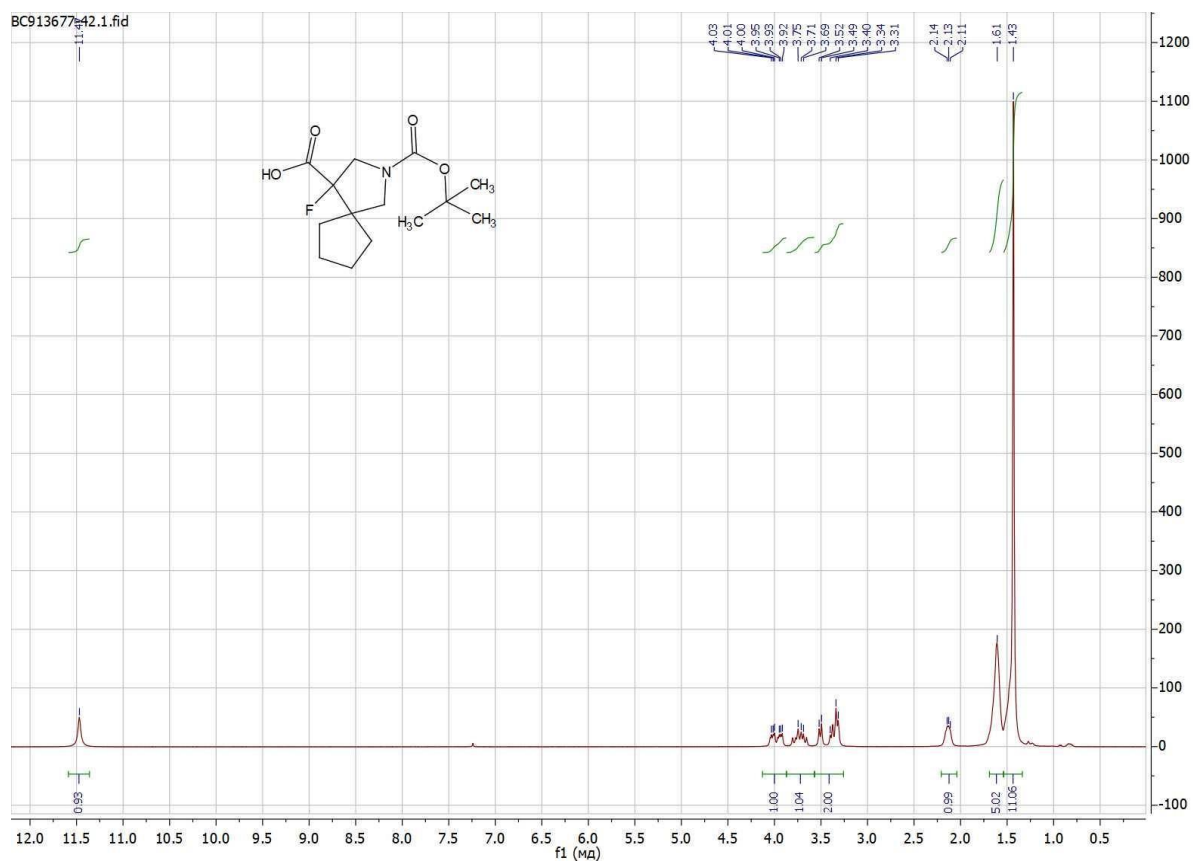
Додаток А.2



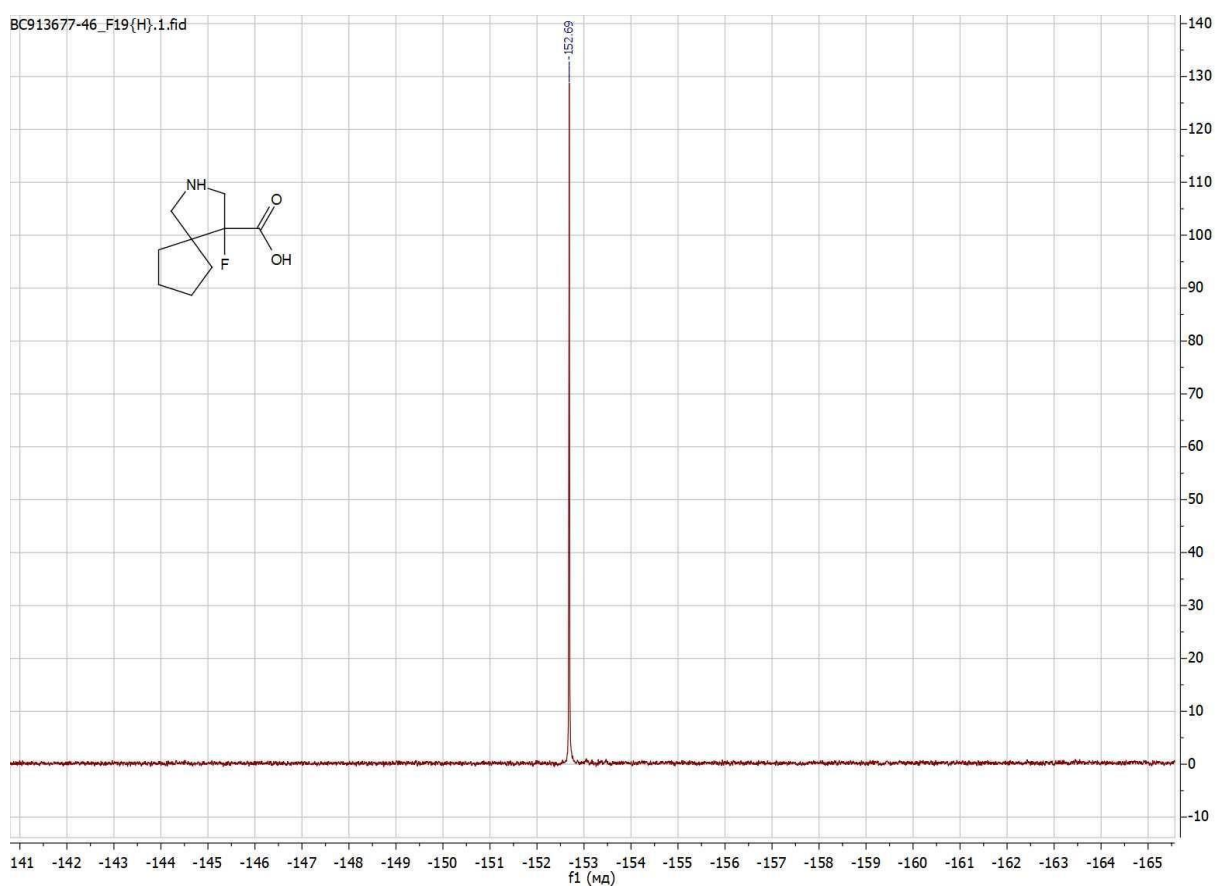
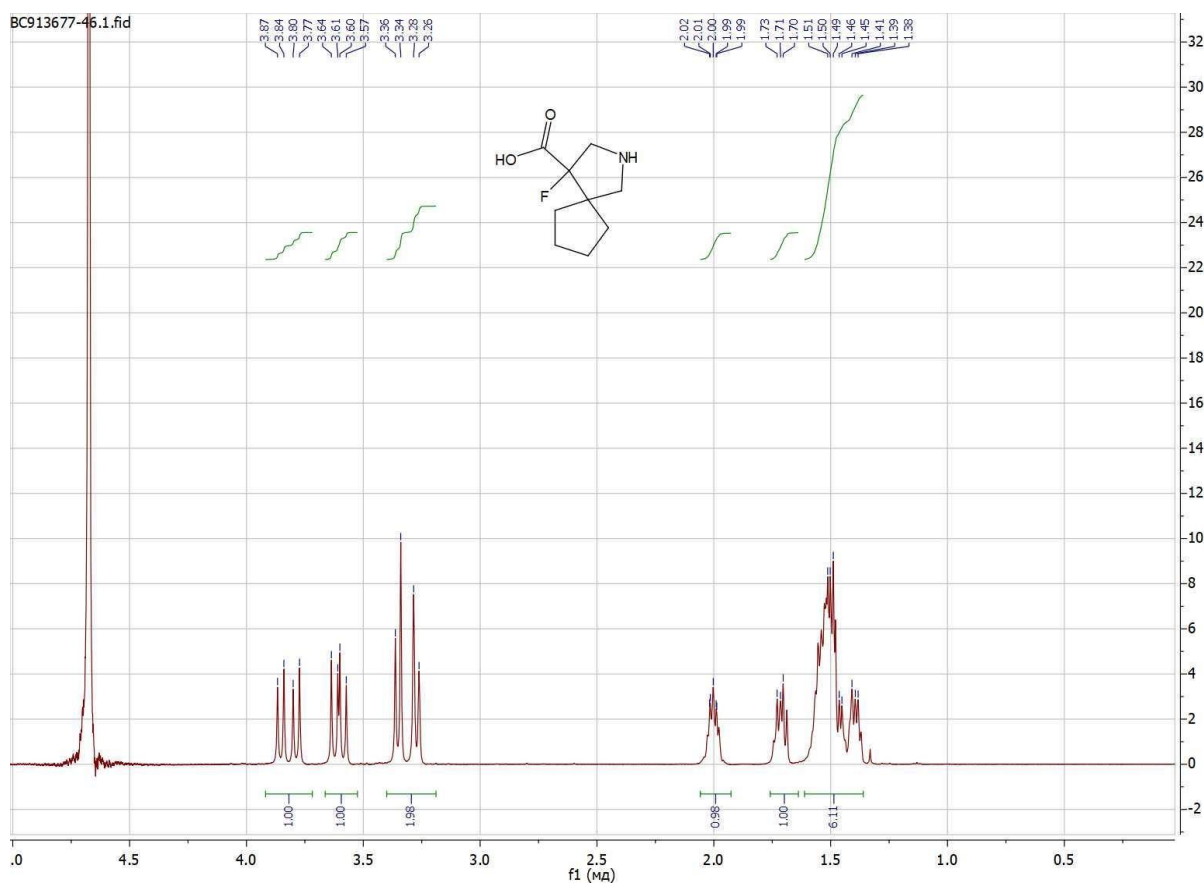
Додаток А.3

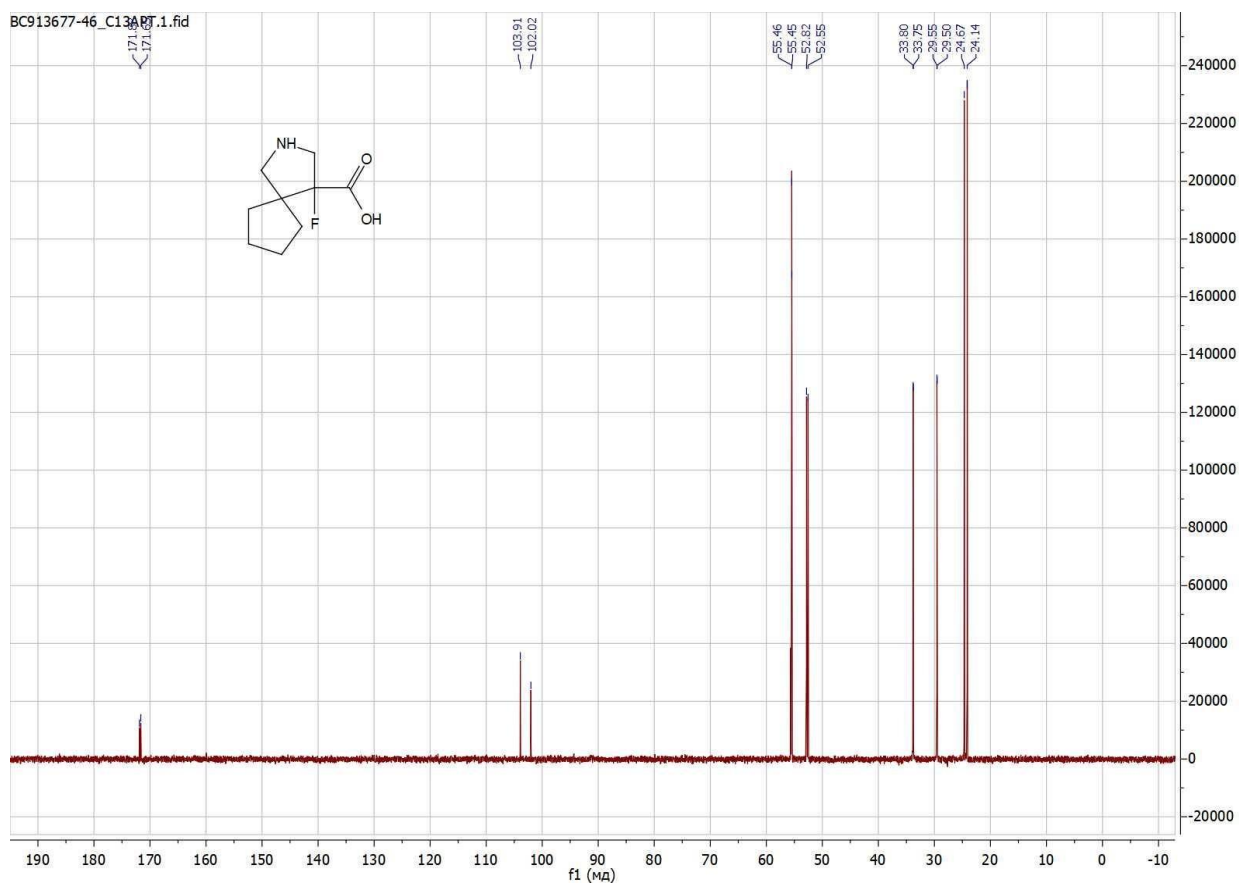


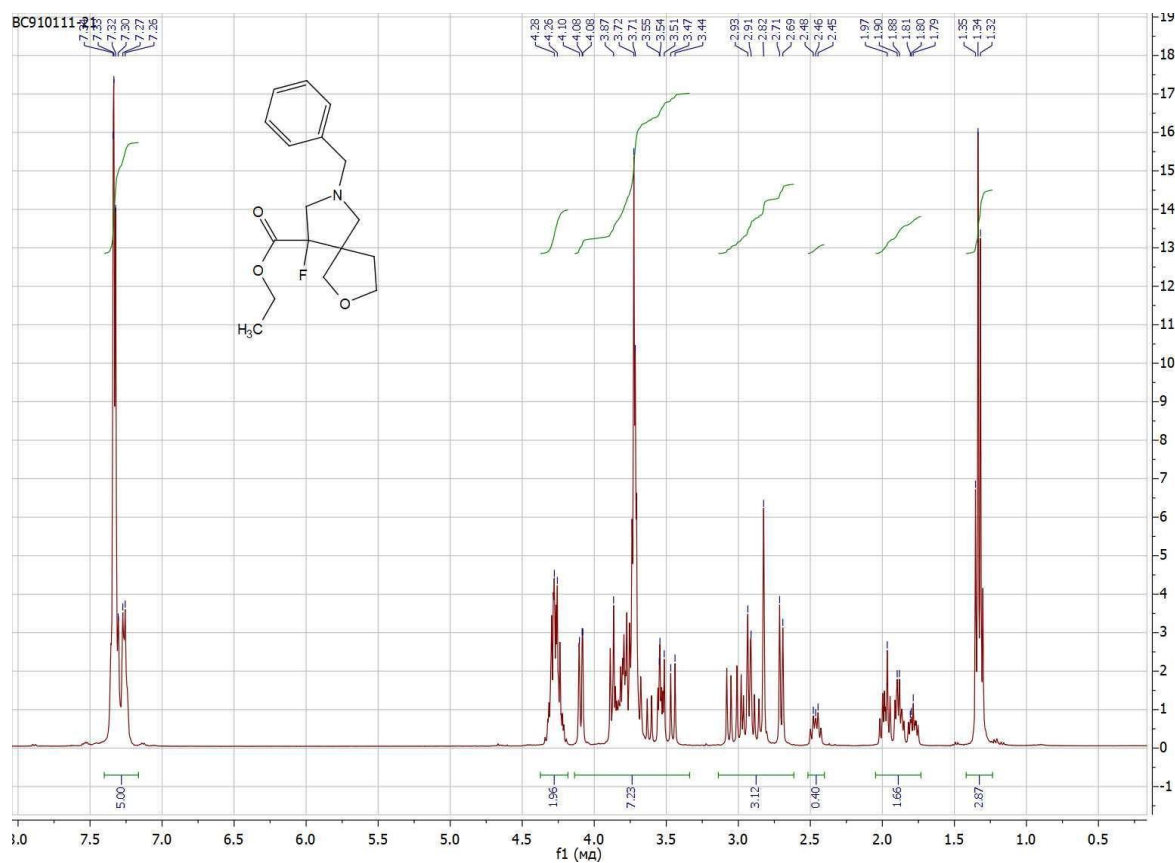
Додаток А.4

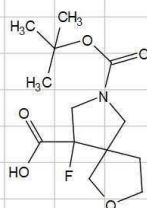
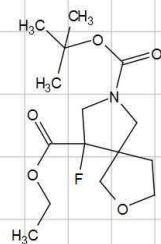


Додаток А.5

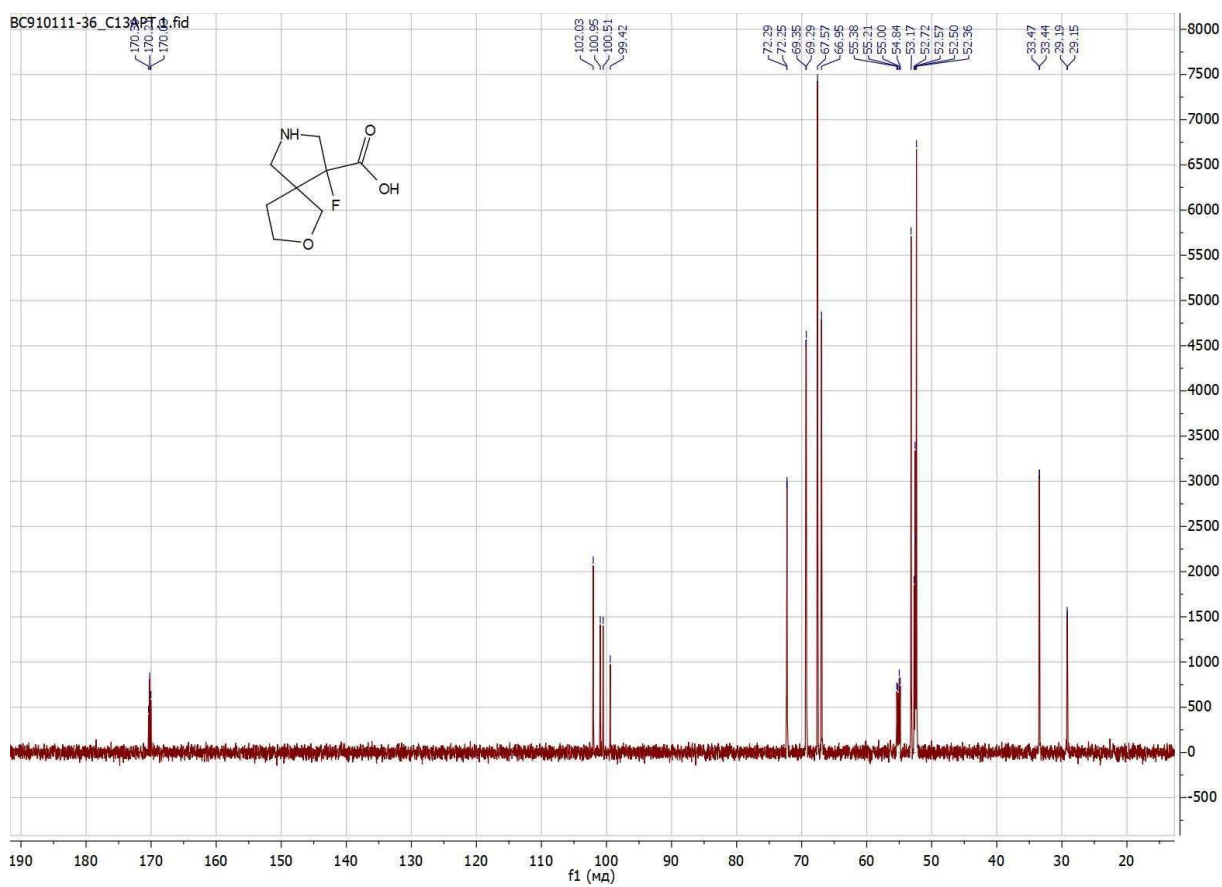
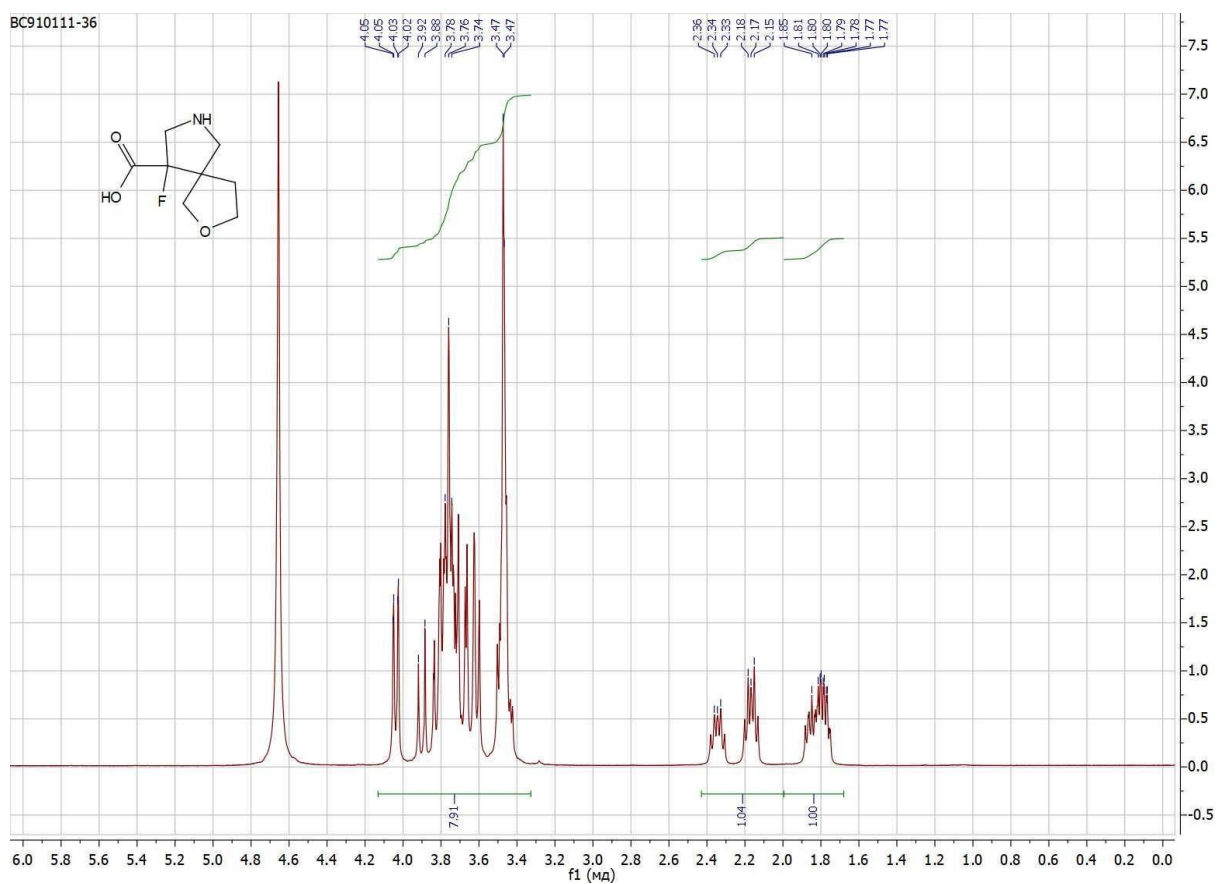




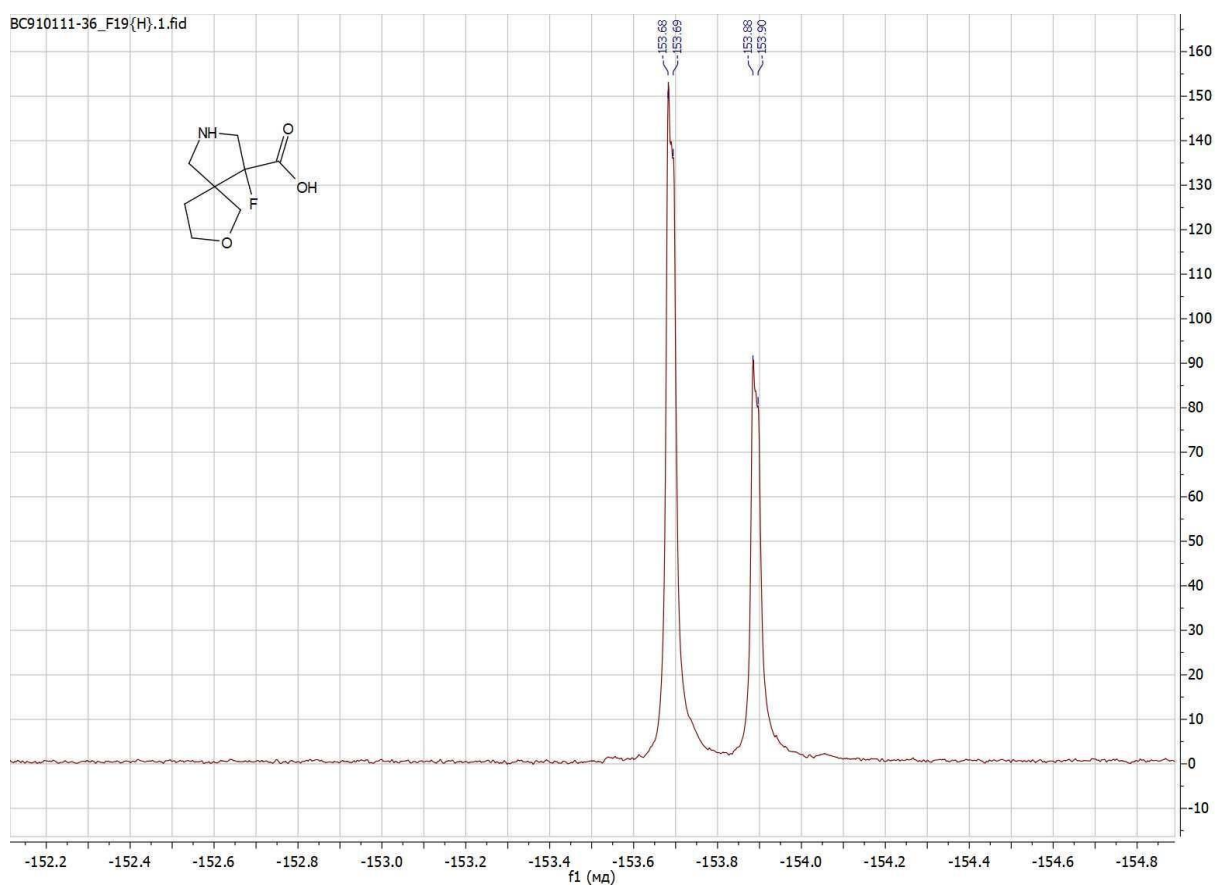




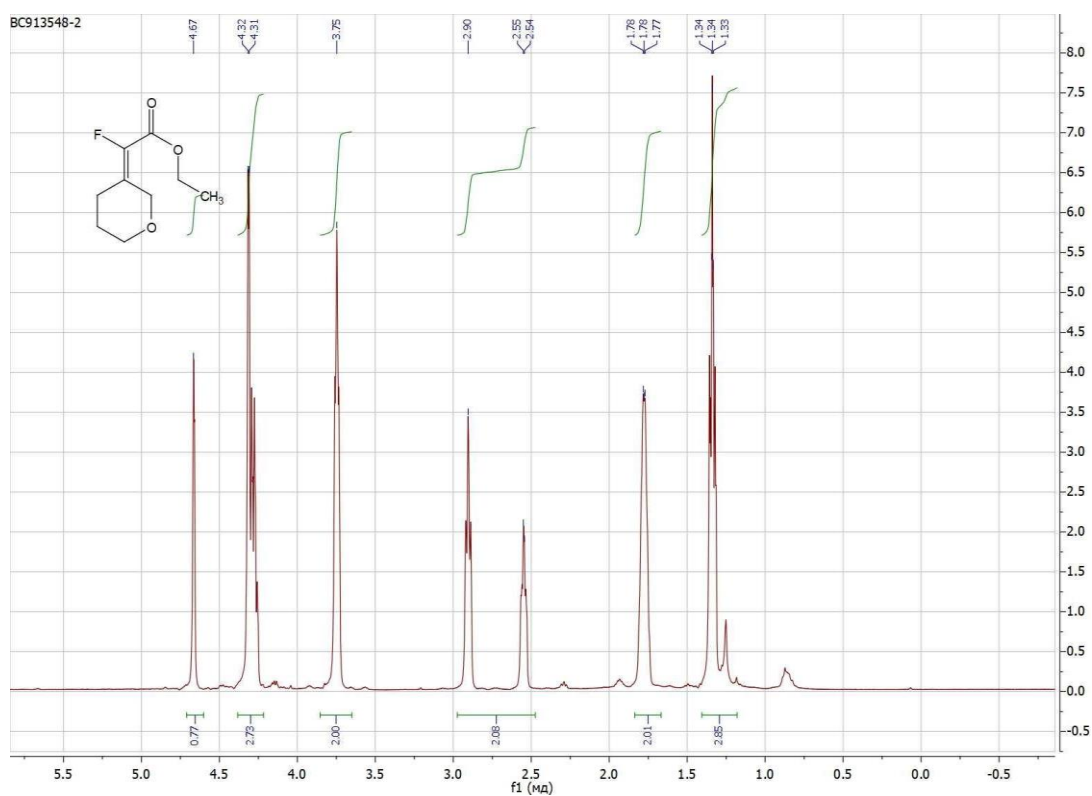
Додаток Б.3



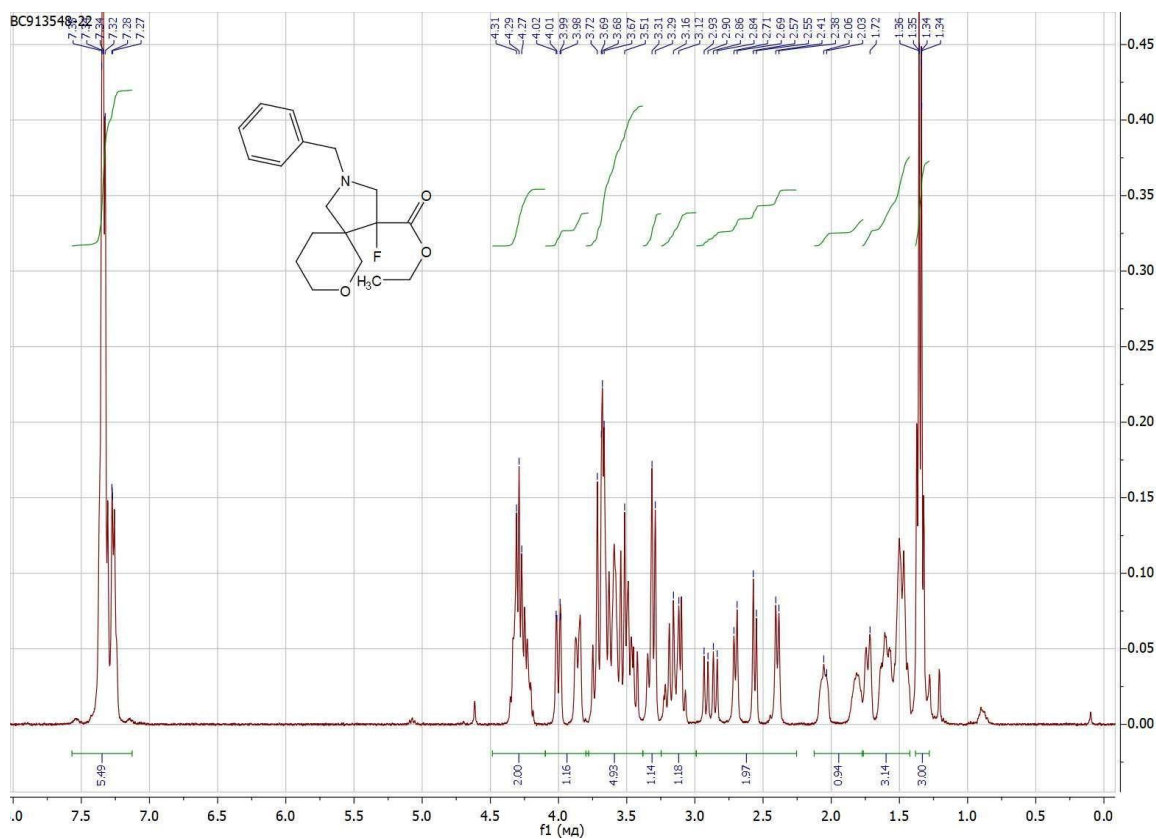
BC910111-36_F19(H).1.fid



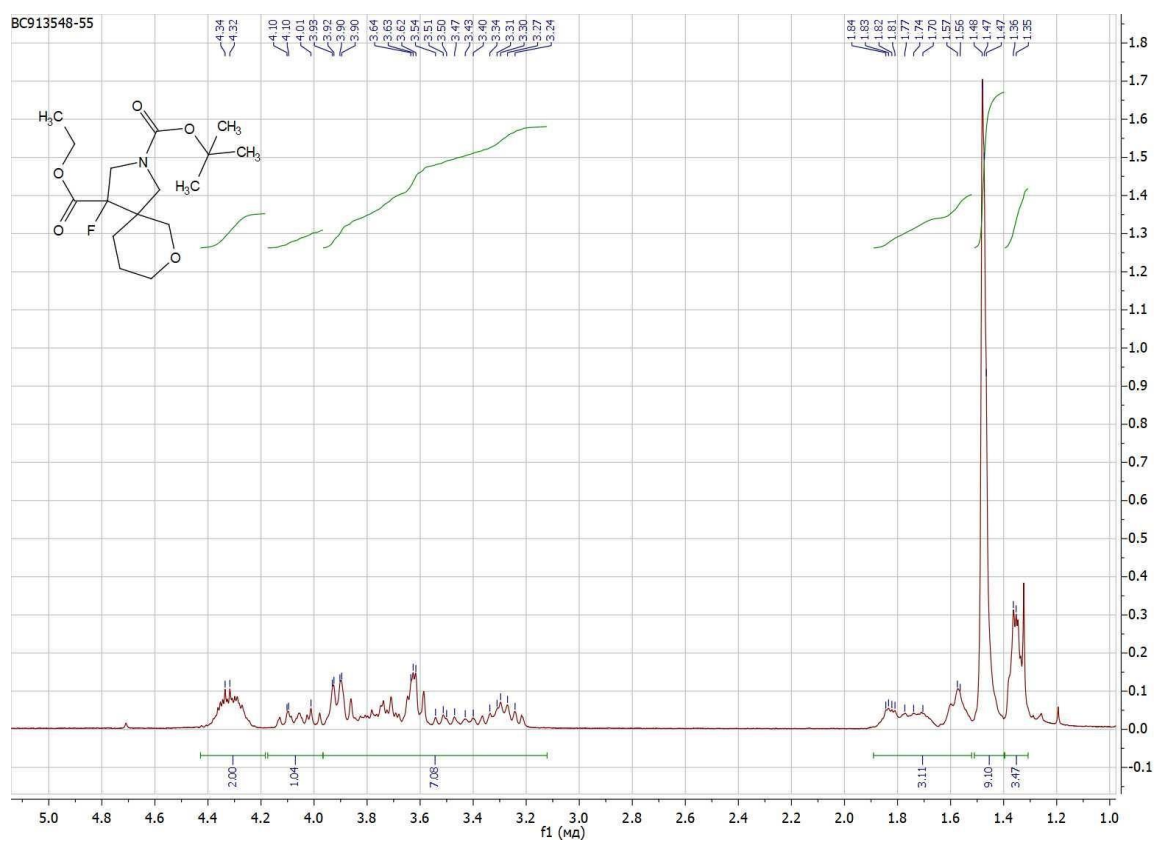
Додаток В.1



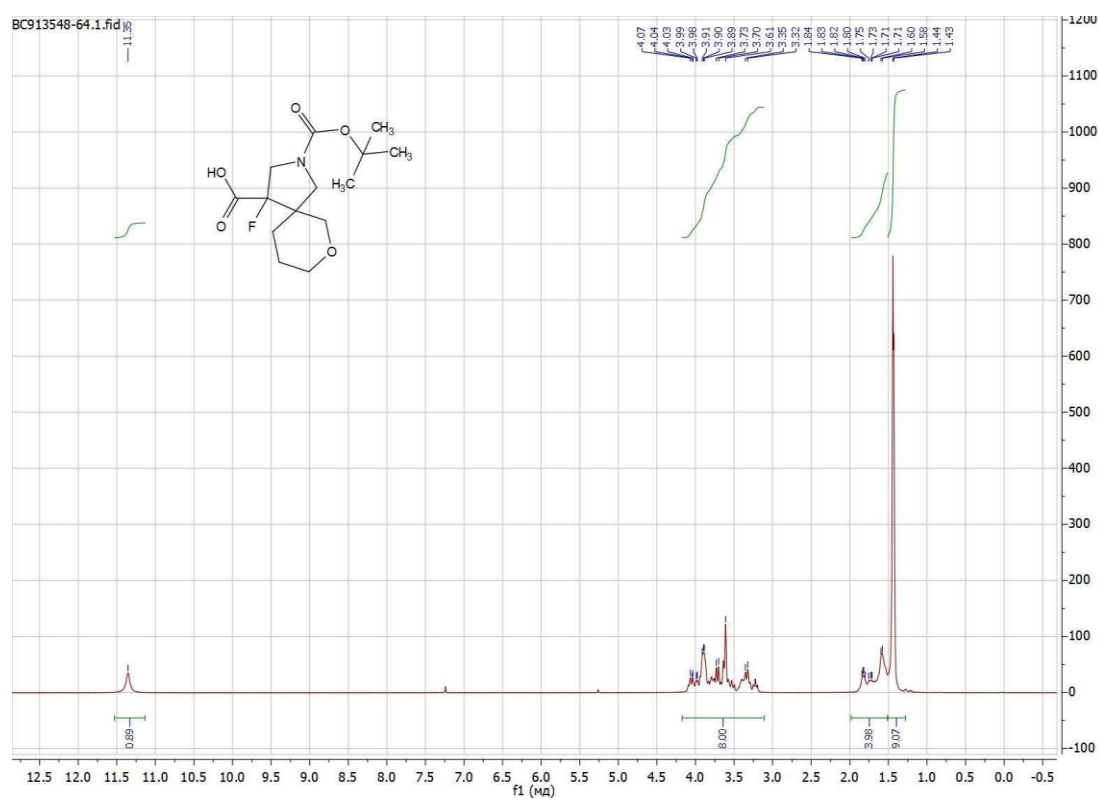
Додаток В.2



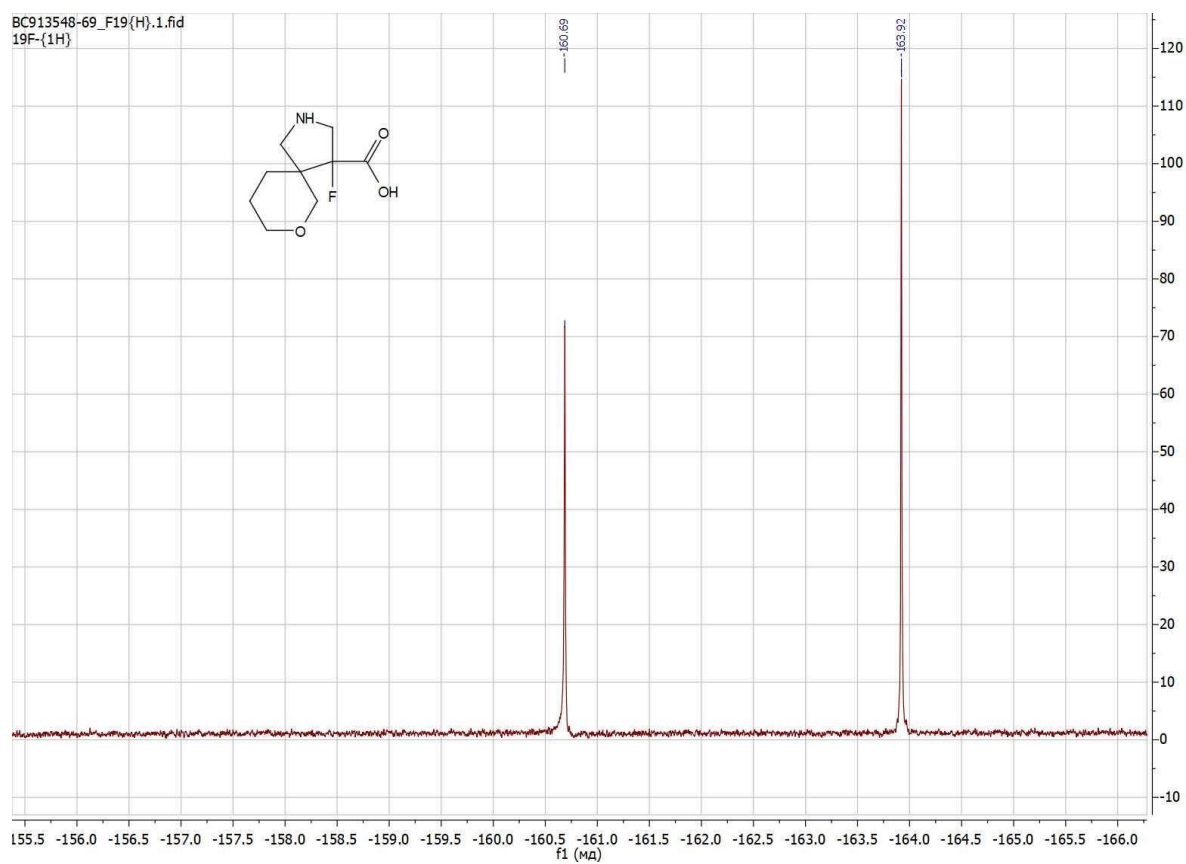
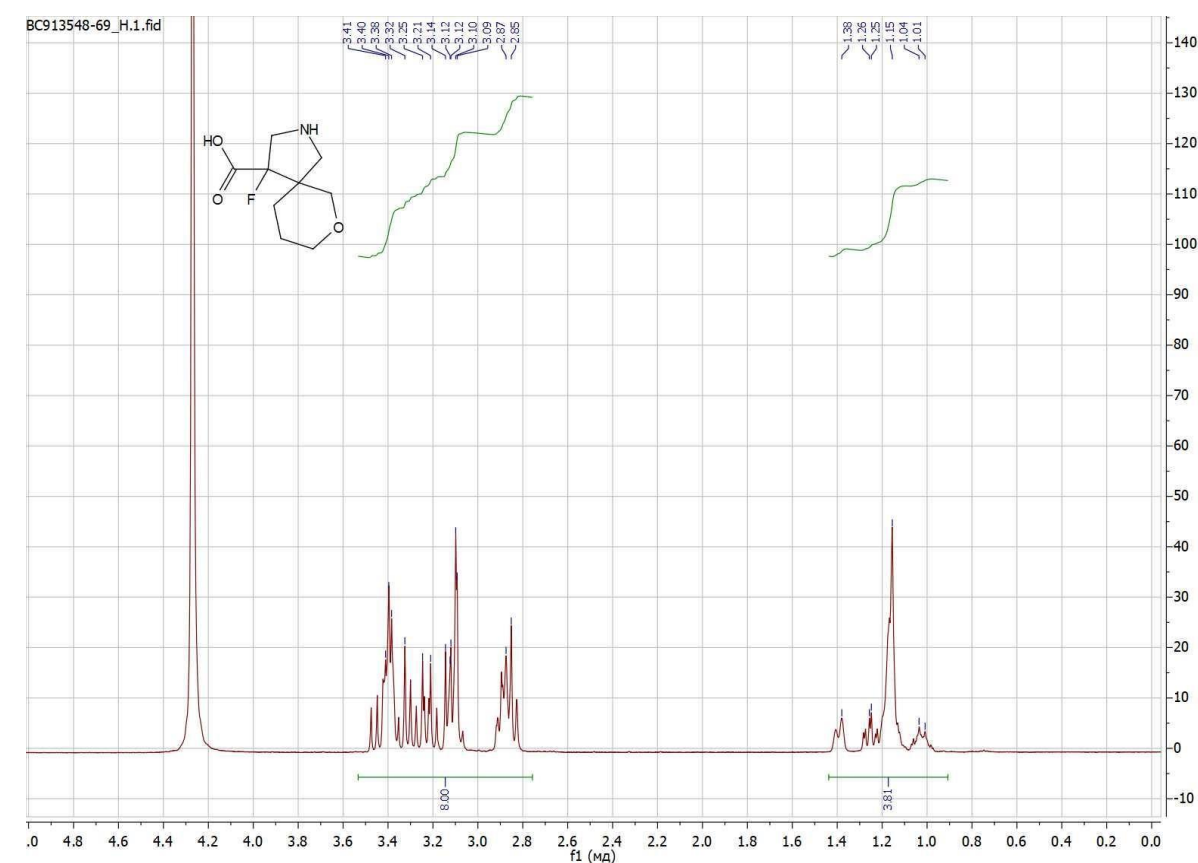
Додаток В.3

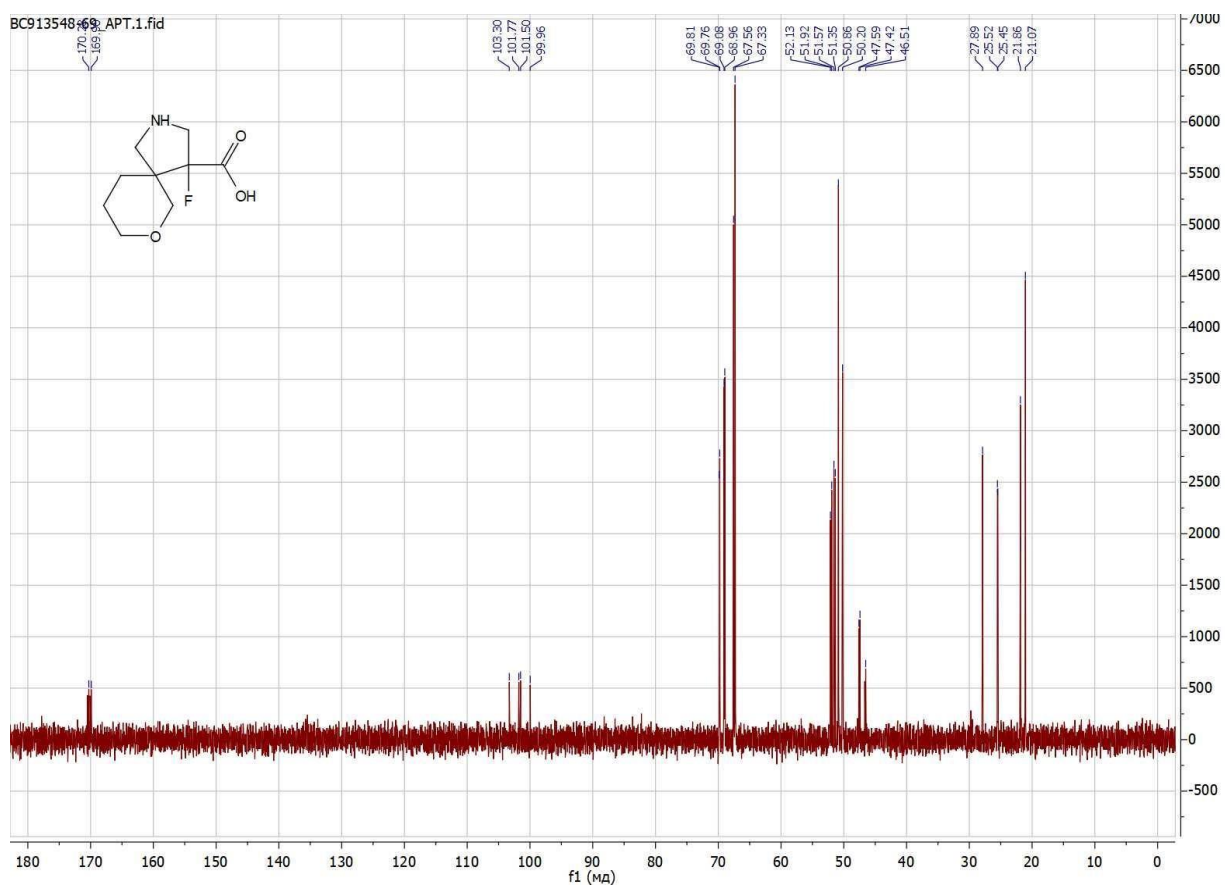


Додаток В.4

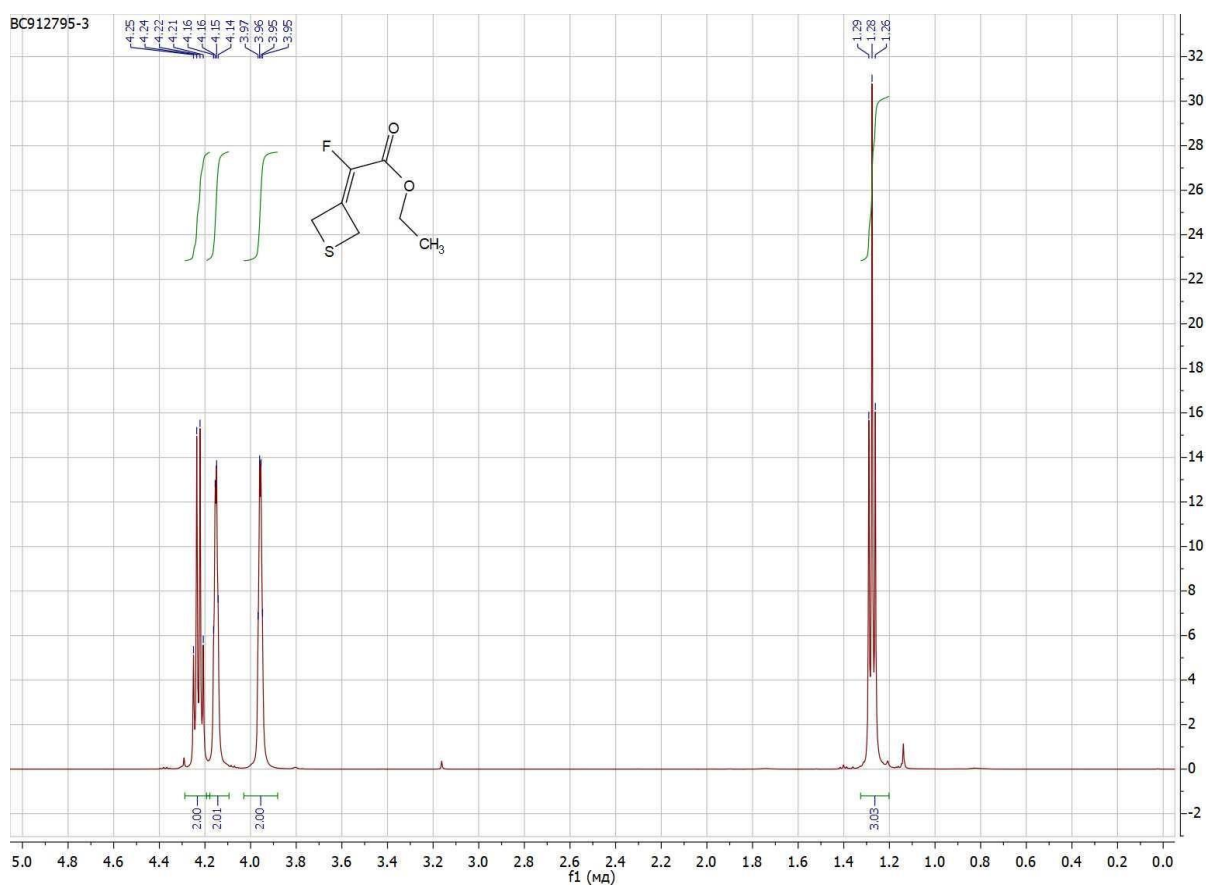


Додаток В.3

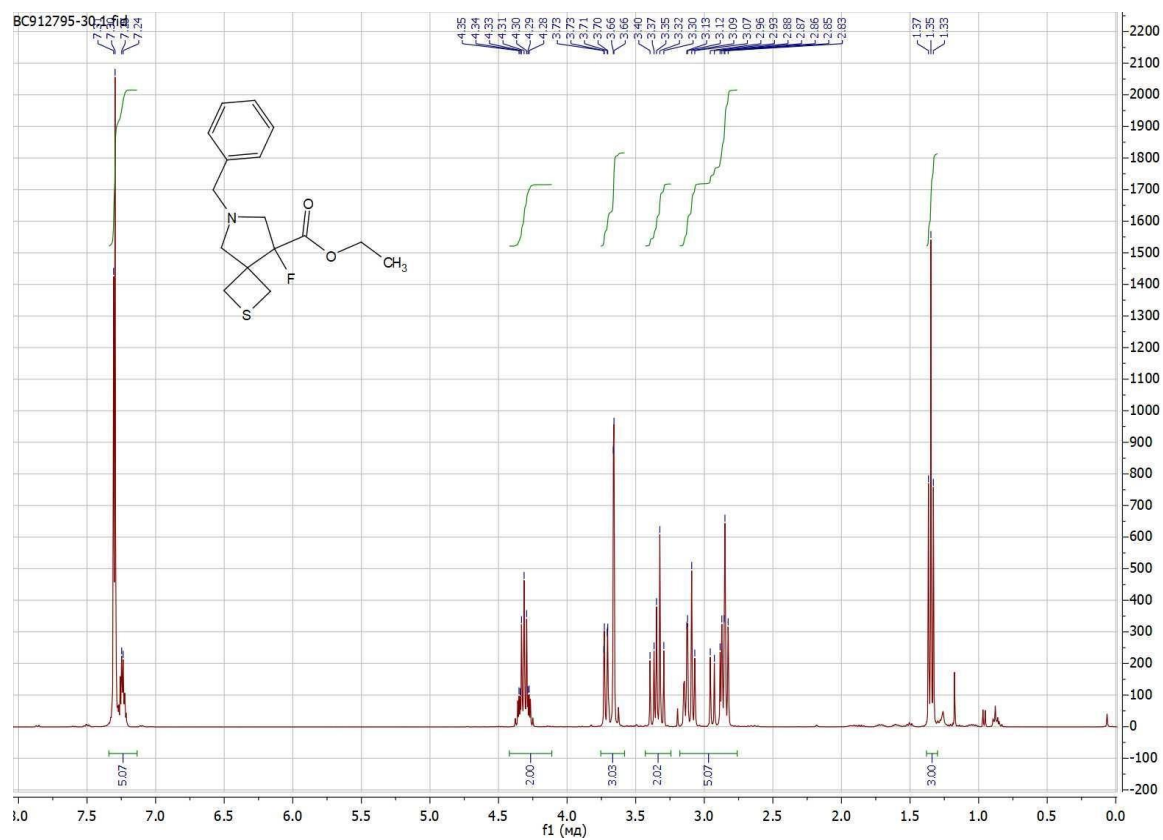




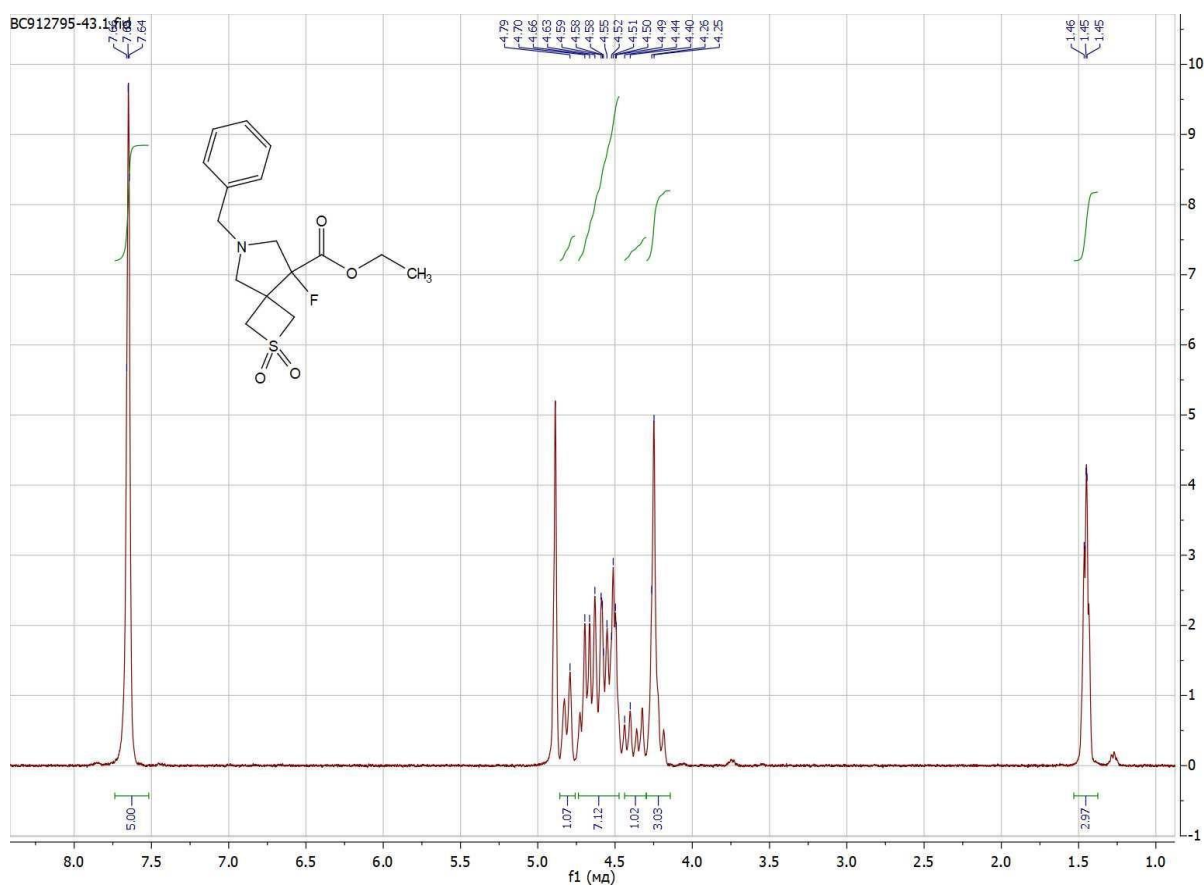
Додаток Г.1



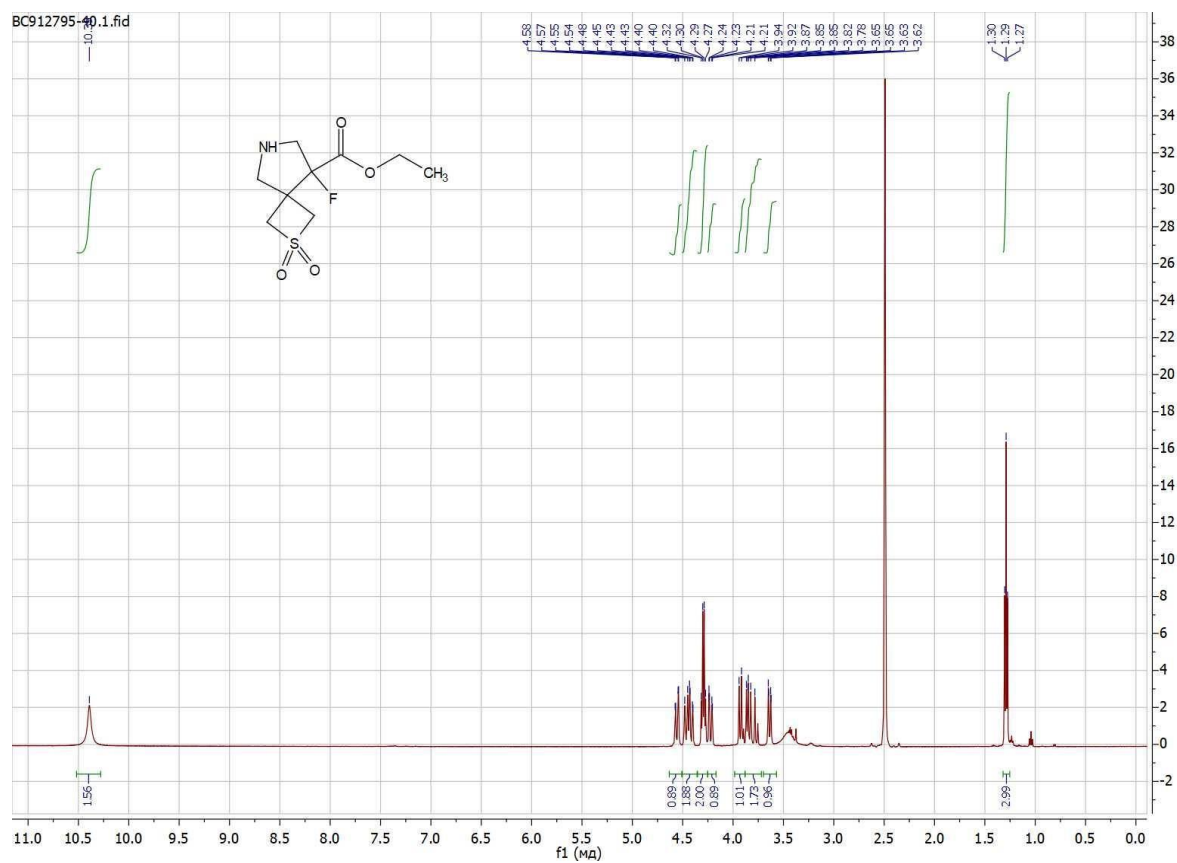
Додаток Г.2



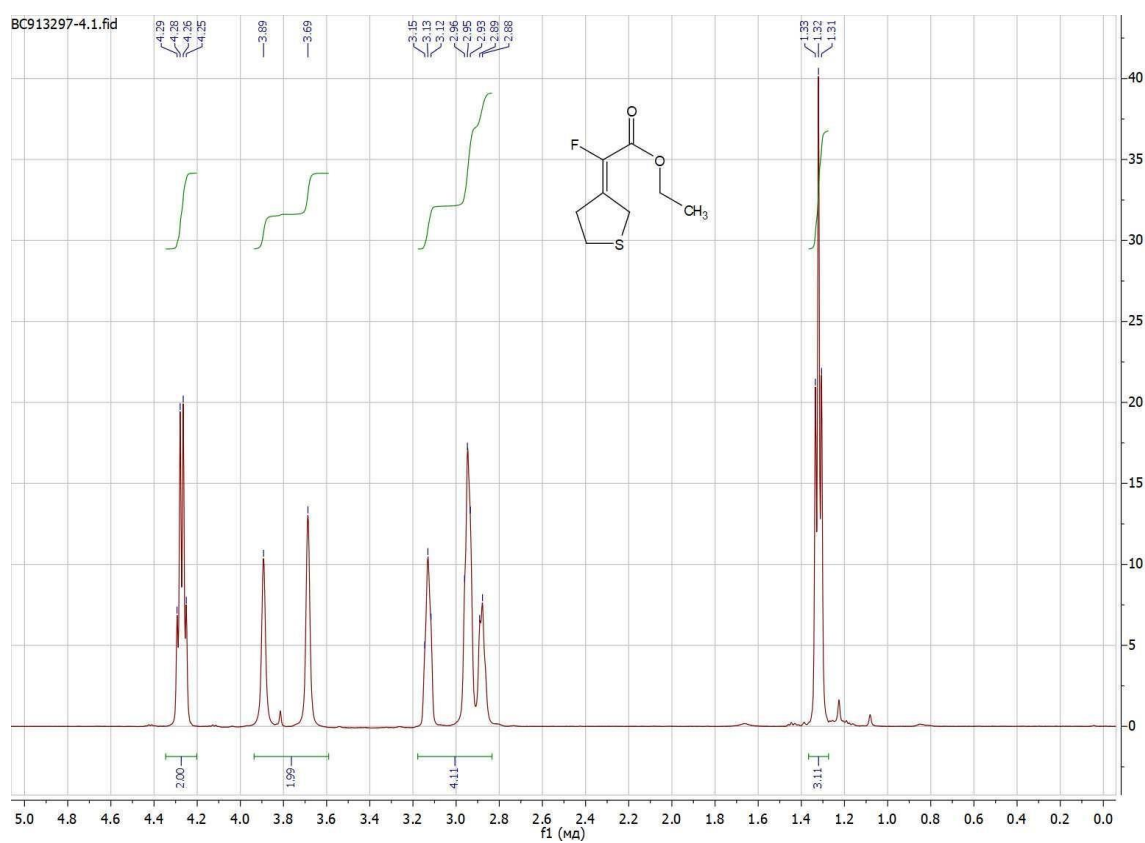
Додаток Г.3



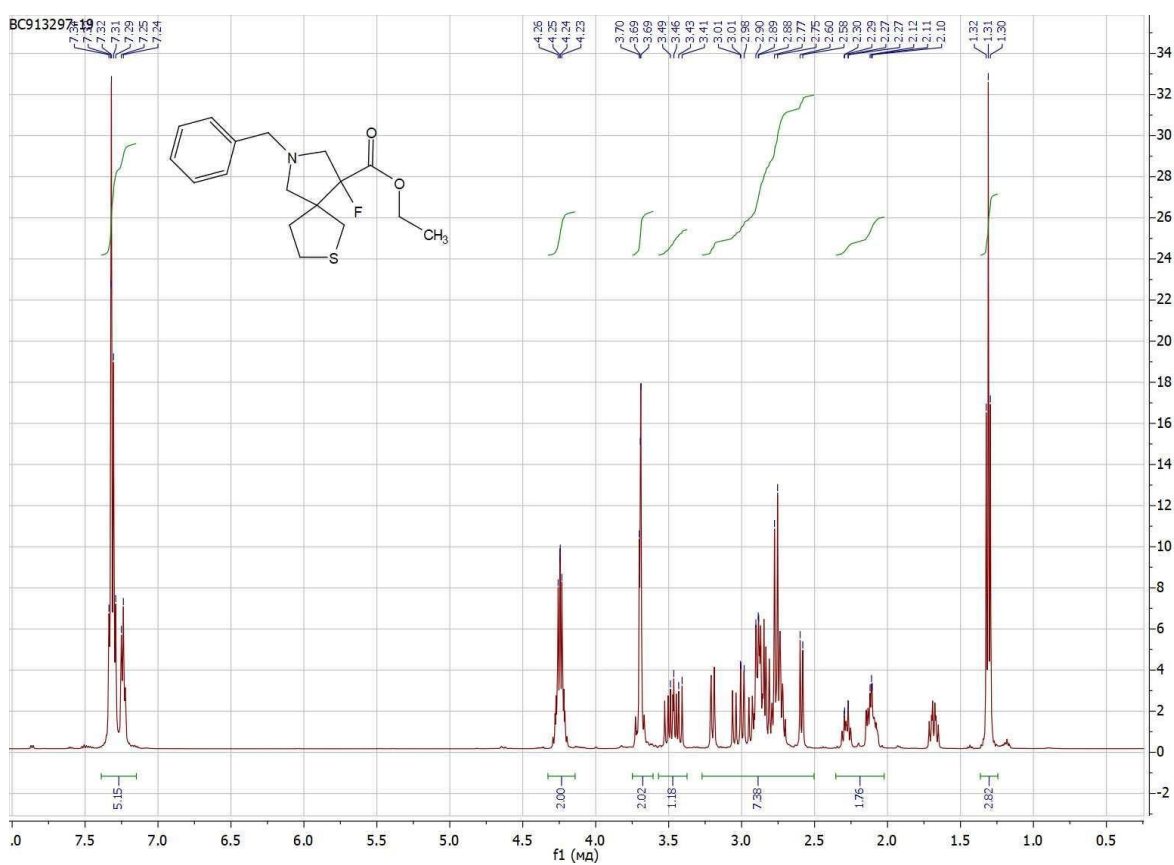
Додаток Г.4



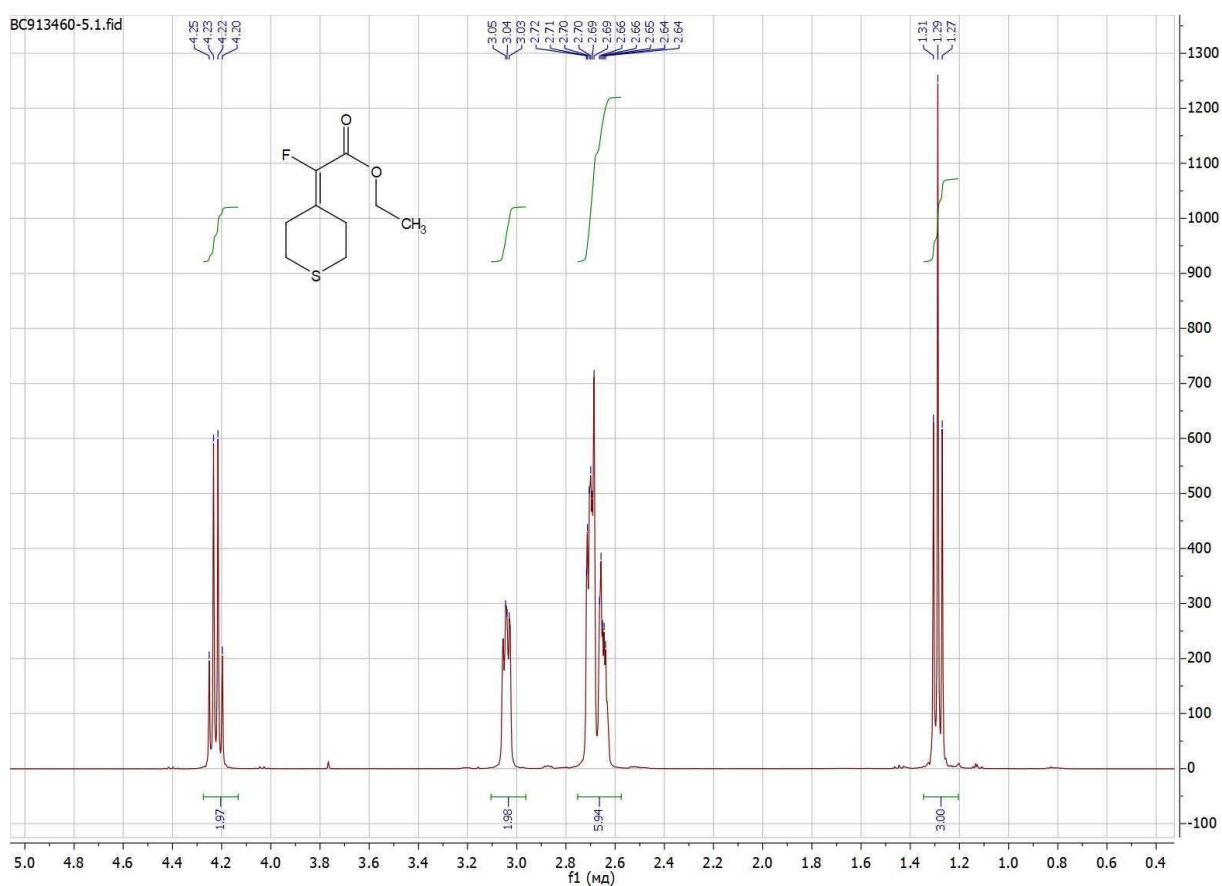
Додаток Д.1



Додаток Д.2



Додаток Е.1



Додаток Е.2

