Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Науково-навчальний інститут високих технологій

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

_____проф. Рябухін Сергій Вікторович

Протокол №____ засідання кафедри

від «____» _____20__ р.

СИНТЕЗ КОНФОРМАЦІЙНО УТРУДНЕНИХ β-гем-ДИФЛУОР ПРОЛІДИНІВ ТА ПІПЕРИДИНІВ

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студента спеціальності
102 Хімія
Бондаренка Дениса Володимировича

Науковий керівник, професор
Рябухін Сергій Вікторович

Оцінка захисту роботи

_____

Київ, 2022 р.

Анотація

Кваліфікаційна робота магістра

Key words: organofluorine compounds, cyclic amines, conformational restriction

Fluorinated piperidine and pyrrolidine derived compounds are highly valuable compounds in organic and medicinal chemistry. This kind of molecules is employed as fragments during drug research and development, ex. fluorine scans. Of remarkable value are 2-disubstituted derivatives of these scaffolds, being conformationally restricted species. In this paper our main goal was to develop synthetic approach to make those compounds accessible, ideally on multigram scale. We prepared a number of aminoketone precursors, fluorinated those, developed fluorination method and conditions, showed how usual deoxyflurionation methods did not yield satisfactory results.

Ключові слова: флуороорганічні сполуки, циклічні аміни, конформаційне утруднення

Флуоровані піперидинові та піролідинові похідні є дуже привабливими для органічної та медичної хімії. Цей клас молекул використовуються в якості фрагментів при розробці лікарських засобів, напр. флуорного скану. 2-дизамещені похідні цих основ мають особливу цінністьб бо є конформаційно обмеженими молекулами. В цьому дослідженні наша ціль полягала в розробці синтетичної стратегії для отримання вказаних сполук, бажано в мультиграмових кількостях. Ми отримали низку амінокетонних прекурсорів, розробили метод та умови флуорування, показали чому класичні методи флуорування не давали втішних результатів.

Зміст

Вступ 4

Розділ 1. Огляд літератури 6

1.1 Флуорування циклізованих амінокетонів 6

1.2 Циклізація флуорованих сполук 9

Розділ 2. Попередні дослідження 14

2.1 Стратегія та синтез амінокетонів 14

2.2 Флуорування 16

Розділ 3. Основна частина 19

3.1 Масштабування модельних сполук 19

3.2 Перевірка гіпотези стеричних утруднень 20

3.3 Отримання і флуорування множини кетонів 21

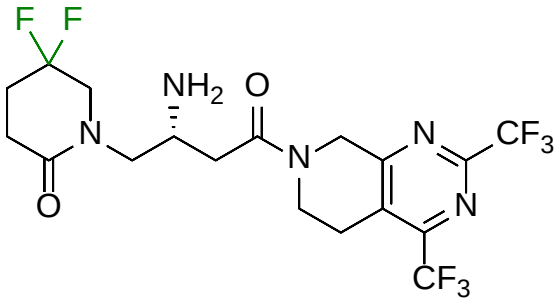
Розділ 4. Експериментальна частина 23

Розділ 5. Висновки 30

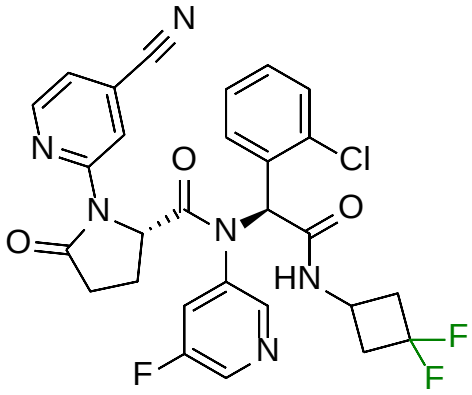
Список літератури 31

Вступ

Проблема розробки і оптимізації лікарьских препаратів є ключовою в сучасному світі. Досить часто виявляється, що первинні сполуки які мають певну фармакологічну активність при тесті на мішенях чи інших моделях не відповідають вимогам для лікарського засобу. Аби підвищити активність речовини та поліпшити інші властивості, зазвичай використовують аналоги сполуки з певними хімічними модифікаціями. Одна з найбільш розповсюджених і ефективних модифікацій такого типу це введення атомів флуору замість атомів водню. Наприклад, одне з джерел оцінює що наявність одного атому флуору в молекулі підвищує шанси на успіх приблизно у 10 разів[1]. Є кілька явищ, які пояснюють чому спостерігається така закономірність. Заміна атому водню на флуор може покращити метаболітичну стійкість молекули, підвищувати афінність до цілі і взагалому змінювати фізико-хімічні властивості речовини у потрібну сторону[2]. Окремим підкласом такої модифікації є введення CF_2 фрагменту – «гем-дифлуор». Нижче наведено пара затверджених лікарських засобів такого типу(1-2) [3][4]:



Gemigliptin, 1
Anti-diabetic drug
LG Life Sciences



Ivosidenib, 2
Anti-acute myeloid leukemia drug
Agios Pharmaceuticals, Inc.

Саме цей фрагмент має окрему цінність при розробці лікарських засобів. Він містить два атому флуору, посилюючи локальний зміну порівняно з вуглеводневим фрагментом CH_2. Також може слугувати біоізостерною заміною для певних карбонільних фрагментів, спиртів, фосфатів та деяких гетероциклічних фрагментів [5].

Особливу цінність мають циклічні аміни, що мають такий фрагмент в складі циклу, що підтверджується низкою сполук, описаних в літературі [6][7][8][9][10][11], Але, серед цих сполук ми помітили брак синтезів певного підкласу - □-гем-флуорованих пірролідинів та піперидинів, і вирішили розробити методику для їх отримання. В попередній роботі ми продемонстрували можливість флуорування альфа-дизаміщених бета-амінокетонів на прикладі двох модельних сполук, а в цій роботі значно розширили пул отриманих гем-дифлуор амінів.

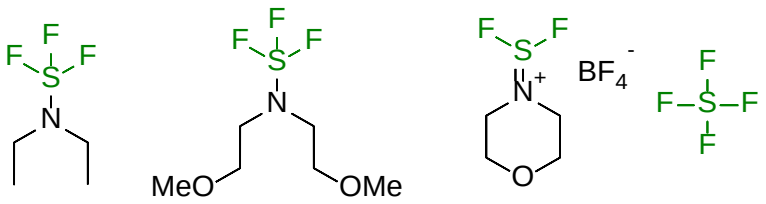
Розділ 1. Огляд літератури

Для огляду досягнень описаних в літературі було проведено пошук усіх описаних синтезів бета-дифлуорованих циклічних амінів. Одна з закономірностей, що ми побачили, дозволили поділити усі стратегії на 2 підходи. У першому підході спочатку синтезується відповідний амінокетон, а далі флуорується (з використанням захисних груп за потреби). У другому підході флуорування передує циклізації фрагменту у піперидинову чи пірролідинову похідну.

Можна припустити, що таку закономірність ми бачимо через кардинально різні властивості карбонільної та карбон-дифлуор груп, що вимагає різних підходів до синтезу відповідного циклу.

1.1 Флуорування циклізованих амінокетонів

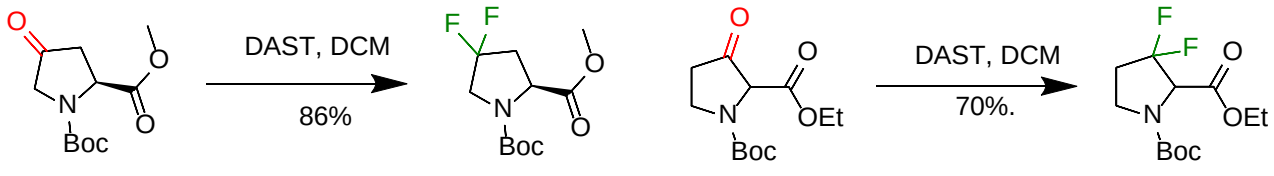
Найбільш популярний спосіб введення такого фрагменту це нуклеофільне деоксифлуорування. Більшість реагентів для цього є похідними сульфур тетрафлуориду. Оригінальний реагент нині використовується рідко через газуватість та високу токсичність, а отже використання що потребує спеціального обладнання. Велика кількість прикладів флуорування похідних піперидонів ті пірролідонів описана в джерелах. Зазвичай використовують DAST(3) чи Deoxo-Fluor(4), трохи рідше - XtalFluor-M(5), лише у певних випадках - SF_4(6)[13].



3 DAST **4** Deoxo-Fluor **5** XtalFluor-M **6** SF_4

В літературних джерелах наведено низку флуорувань таких циклічних амінокетонів. Мабуть, найбільшу кількість випадків припадає на пролінові похідні, що очікувано з огляду на те що це одна з основних амінокислот.

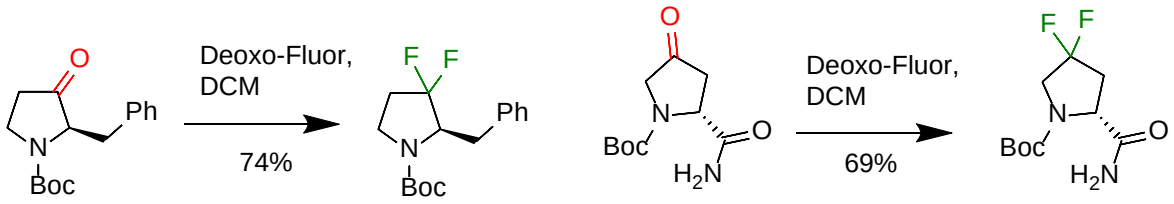
У наступних двох синтезах від Rene et al[14] та Chen et al[12]. Сполуку 7 синтезували методом Сверна з комерційно доступного спирту, сполуку 9 отримали за допомогою конденсації Дікмана.



7 Chen et al,[12] 8 9 Rene et al, [14] 10

Схема 1

Окрім власне пролінових похідних, інші замісники теж наявні в описаних синтезах. Yang et al [] надає приклад з альфа-арильним заміщеним циклом. А у патенті [] описано флуорування проліну з амідом у епсилон положенні.

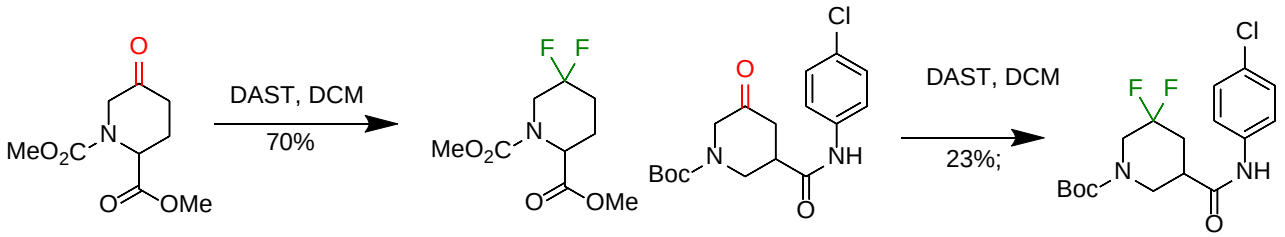


11 Yang et al, [15] 12 13 EP2933247A1, [16] 14

Схема 2

В наведених прикладах амінна функціональність захищена трет-бутоксикарбонілом (-Boc), що є дуже зручним для синтетиків через майже універсальність такого захисту. Але важливими є і демонстрації використання інших захисних груп. Це дозволяє гнучкіше планувати синтези. У патентах Chongxun et al[17], Bonsmann et al[18] продемонстровано використання бензильної та карбамід-бензильної захисних функцій.

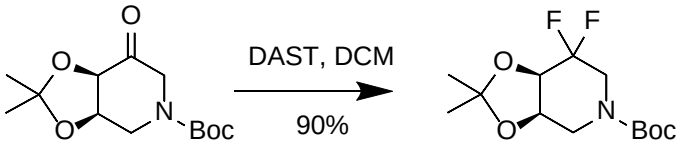
Більшість випадків флуорування похідних піперидону суттєво не відрізняється від похідних піролідону, але наведемо кілька прикладів.



15 Dhimane et al, [19] 16 17 Hutchings et al, [20] 18

Схема 3

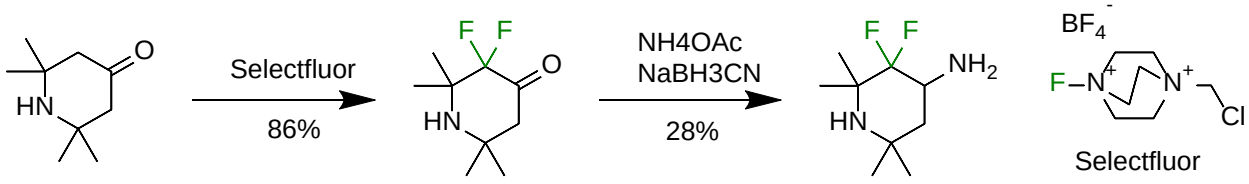
Dhimane et al[19] описують естерну похідну 16, подібну до пролінових – згаданих раніше. Hutchings et al [20] спробували профлуорувати амідну похідну 17, але при цьому вихід реакції порівняно нижчий. Цікавим прикладом є синтез описаний Bhuma et al[21], в якому діол захищений ацеталем пережив флуорування з гарним виходом. Хоча це можна було б передбачити за фактом що Бок захист спокійно переживає флуорування (обидва захисти знімаються у кислих умовах), але емпіричне підтвердження цього факту все ще важливе.



19 Bhuma et al, [21] 20

Схема 4

Усі наведені приклади використовували реакцію нуклеофільного деоксифлуорування, але це не єдиний можливий підхід. Важлива альтернатива – електрофільне флуорування. У цій реакції, зазвичай атому водню у альфа-положенні до карбонільної похідної замінюються на атоми флуору. Після цього досить часто карбонільну групу відновлюють до CH_2, або перетворюють на іншу функціональність. Такий ланцюг наводить Nasveschuk et al[22]:



21 22 Nasevchuk et al, [22] 23 24

Схема 5

При цьому вихід флуорування при цьому досить гарний, хоч і на наступних стадіях виходи гірше. При цьому сполука 21 є комерційно доступною.

Цікавою деталлю є відсутність захисної групи на атомі нітрогену, але це може пояснюватися як і властивостями такого флуорування, так і наявністю чотирьох метильних замісників, які створюють значні стеричні перешкоди для будь-яких реакції з участю атому нітрогену.

1.2 Циклізація флуорованих сполук

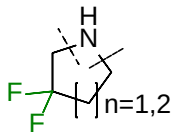
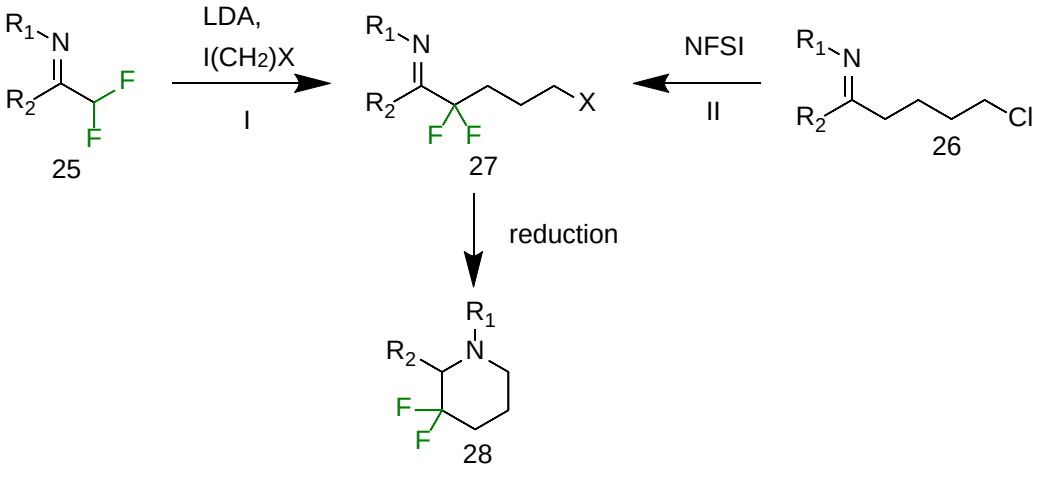


Схема 6

Циклізація сполуки за означенням потребує утворення зв'язку карбон-карбон або ж карбон-азот для циклічних амінів розглянутих типів. За відсутності інших функціональних груп, найбільш ймовірними кандидатами є два зв'язки біля азоту. Аміни – відносно гарні нуклеофіли, тому їх алкілування чи ацилювання є очевидними кандидатами на утворення такого зв'язку. Один з прикладів такого підходу це робота Verniest et al[23], демонструючи отримання набору сполук з множиною алкільних замісників для R_1 та арильних для R_2.



Verniest et al[23]

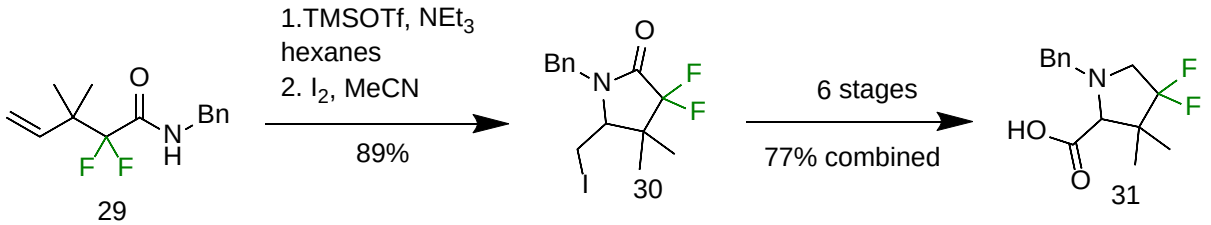
Схема 7

Автори наводять два шляхи для отримання флуорованих галоген-імінів, перший це алкілування дифлуор карбону, а інший це електрофільне флуорування галоген-іміну. Імінна група синтезувалася з відповіних кетонів отриманням амінів і подальшим алкілуванням.

При цьому перший шлях передбачає не надто високі виходи алкілування через присутність флуору, і складність очистки після реакції. Цікавим варіантом також є використання азиду замість галогену в циклізації, що дозволяє отримати піперидини з незаміщеним атомом азоту.

Другий шлях дає кращі сумарні виходи – 20-70 % за три стадії. (Перша стратегія давала 10-25%). Основна причина цього – отримання амінів зе не флуорованих кетонів, і їх алкілування. Окрім того, якщо у положення R_2 ввести бензильну групу, то після зняття захисту також отримуємо незаміщений піперидин.

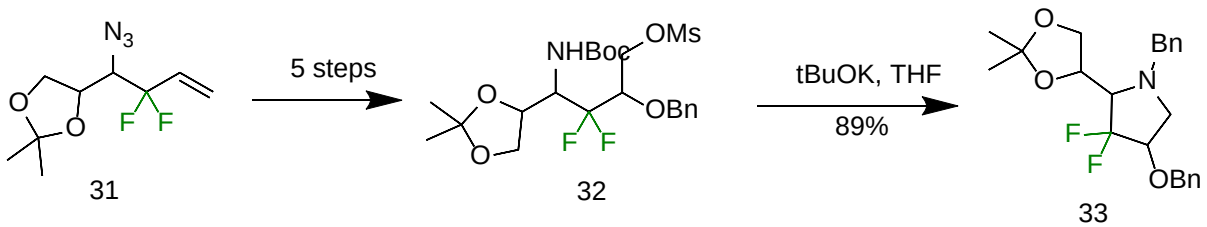
Chen et al [24] надає приклад іншого, але схожого підходу до отримання циклічних амінів. Він використовує йодолактамізацію з аміноолефінів. Далі, лактами відновлюють задля отримання циклічних амінів.



Chen et al [24]

Схема 8

Автори демонструють прекрасні виходи для усього ланцюгу, хоча і продемонстровано ланцюг лише для однієї сполуки.



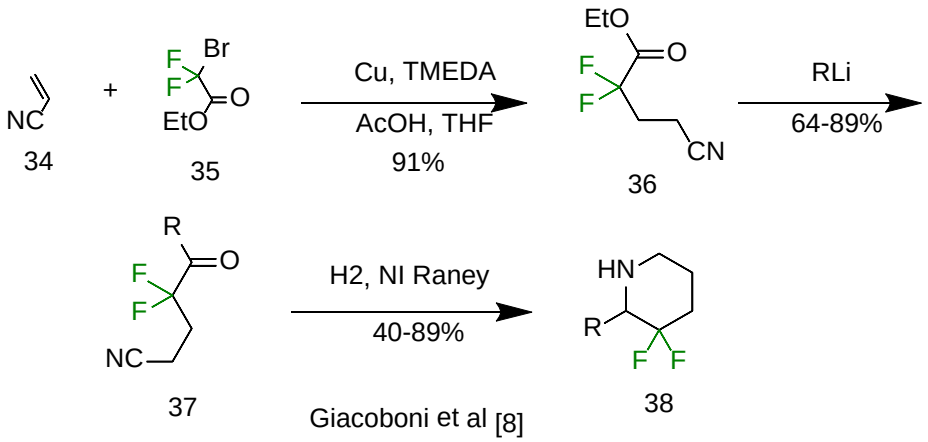
Yue et al [6]

Схема 9

Yue et al[6] надає останній приклад з цієї групи стратегій. Вони почали синтез з використання азідо-олефіну, який перетворили на захищений амін-мезилат, який далі циклізували.

Інша група полярних циклізацій використовує карбонільну групу або спряжений з нею подвійний зв'язок (акцептор Міхаеля) у ролі електрофільного партнеру.

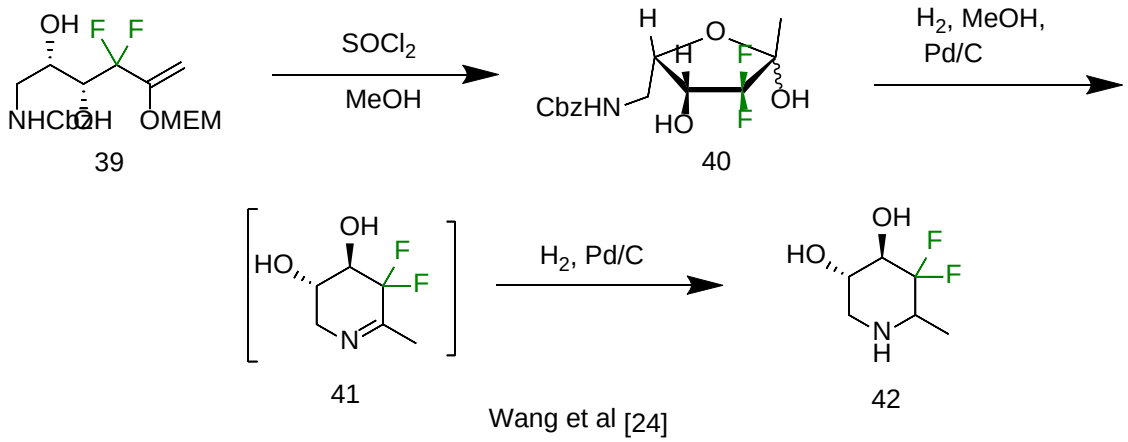
Перший зразок це робота Giacobonia et al. Вони почавши з широкодоступних речовин приєднали галогензаміщений естер до акрилового нітрилу, отримали кетон з цього естеру. Отриманий кетон-нитрил у відновлювальних умовах перетворюється на (миттєвий) аміно-кетон, який далі перетворюється на піперидин 38.



Giacoboni et al [8]

Схема 10

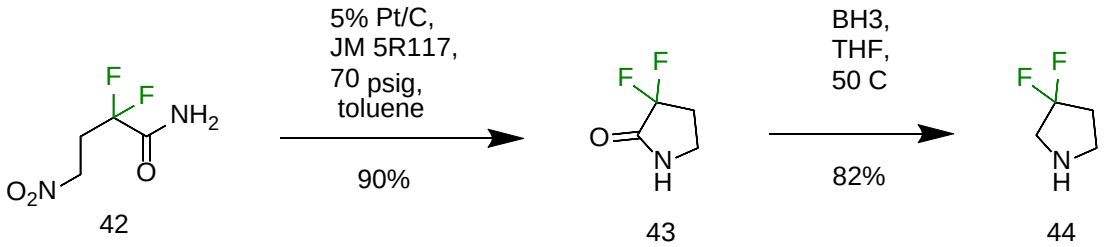
Замісники – арильні або метил. В усіх випадках на всіх стадіях крім останньої. У ній є одна проблема, з тим що каталізатор порівнянно швидко псується, що вимагає більшої його витрати. Якщо ж додавати субстрат поступово, можна синтезувати більшу кількість за раз, але з меншим виходом.



Wang et al [24]

Схема 11

Wang et al[24] демонструє дещо схожий підхід. Певний аналог 39 був конвертований до циклічного геміацеталю, який далі теж був перетворений на кінцевий піперидин шляхом редукційного амінування.

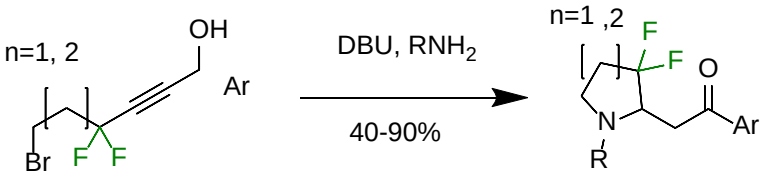


Wei et al [25]

Схема 12

Група Wei et al[25] розробила цікавий двостадійний шлях. Така нітроамідна похідна 42 відновлюється до аміно-амідної, яка одразу ж циклізується. Далі лактам відновлюється до піролідину. Початковий амід добре синтезується з легкодоступної дифлуорхлороцтової кислоти. Бачимо, що виходи чудові, і потенційно такий підхід має великі шанси на успіх для циклічних амінів інших розмірів, особливо беручи до уваги, що дуже багато таких лактамів задокументовано.

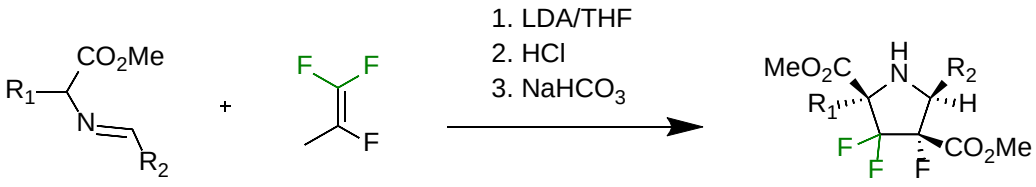
Як згадували раніше, іншим акцептором може бути подвійний зв’язок спряжений з акцептором електронів – т.зв. акцептор Міхаеля. Hariss et al[26] надають приклад one pot реакцію, у якій спершу амін алкілюється і в подальшому відбувається інтрамолекулярна циклізація за Міхаелем.



45 Harris et al [26] 46

Схема 13

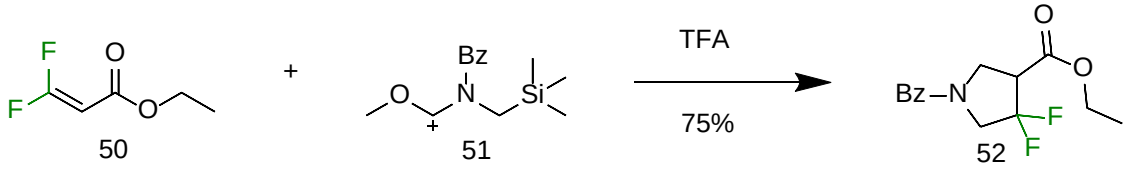
При цьому субстрат 45 синтезувався з комерційно доступного альдегіду. Інша реакція яку можна було б використати – 1,3 біполярне приєднання, що продемонстровано групою Yamada et al[27].



47 48 Yamada et al [27] 49

Схема 14

Інший зразок використання цієї реакції – робота Fabian et al[28].

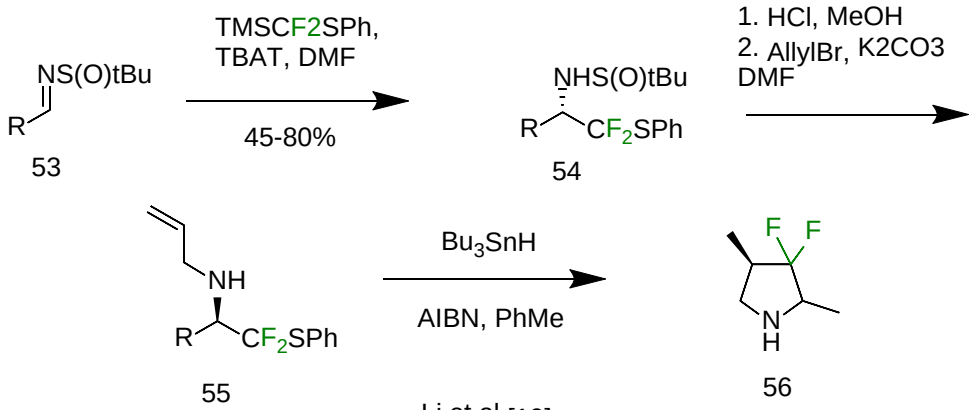


50 51 52

Fabian et al [28]

Схема 15

При цьому описані зв’язки карбон-нітроген на початку розділу – не єдині місця для роз’єднань при застосуванні ретросинтетичного аналізу.



53 54 55 56

Li et al [10]

Схема 16

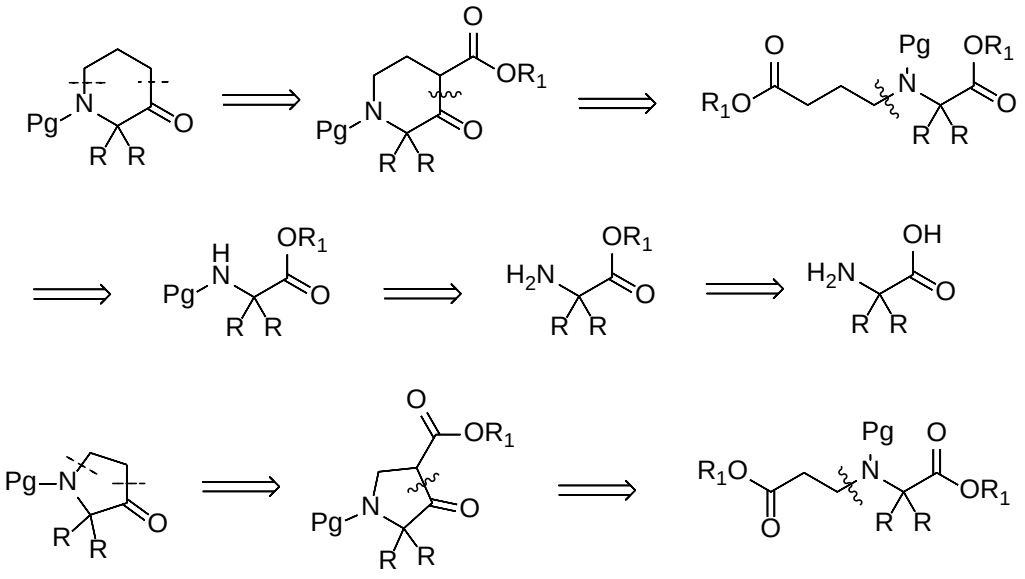
Спершу за рахунок дифлуорметилювання ми вводимо бажаний фрагмент до молекули, далі – аллільний ланцюг. Після цієї підготовки радикальною циклізацією закривають амін. Цей ланцюг продемонстровано для низки різних замісників R. Виходи сягають 60-80% та 50-75% для останніх двох стадій відповідно.

Розділ 2. Попередні дослідження

У цьому розділі описана робота, що була виконана у попередній фазі цього дослідження, і була в деталях описана у дипломній роботі[30]. Тут наведено її скорочений опис аби забезпечити необхідний контекст для нової частини досліджень.

2.1 Стратегія та синтез амінокетонів

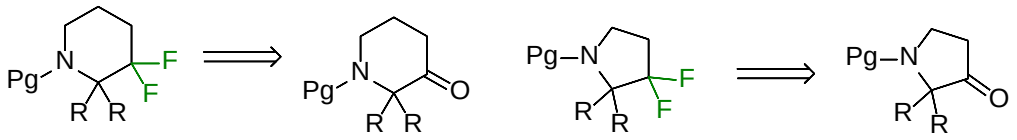
Через велику низку подібних прикладів і певну гнучкість такого підходу, ми вирішили обрати перший підхід до синтезу – спочатку ситез амінокетонного циклу, а далі його деоксифлуорування. Як і низка інших груп, ми обрали карбон-нітроген зв'язок в якості роз'єднання, а для циклізації вирішили використати локацію біля карбонільної групи. Додаючи карбоксильну групу, отримуємо умови для циклізації Дікмана. Оскільки ми планували отримати низку



Retrosynthetic analysis for aminoketones
Dashed lines represent potential disconnections,
curved lined represent disconnections in that step

сполук з різними замісниками дономари цих замісників було обрано легко доступні відповідні амінокислоти.

Після отримання піролідонів та піперидонів відповідним кроком є деоксифлуорування.



Planned fluorinations

Схема 18

Так само зручною деталлю було використання аналогічних стратегій для обох розмірів циклу, що спрощувало роботу в цілому. Pinto et al[29] описали схожий підхід, що підтвердило ґрунтовність нашої стратегії.

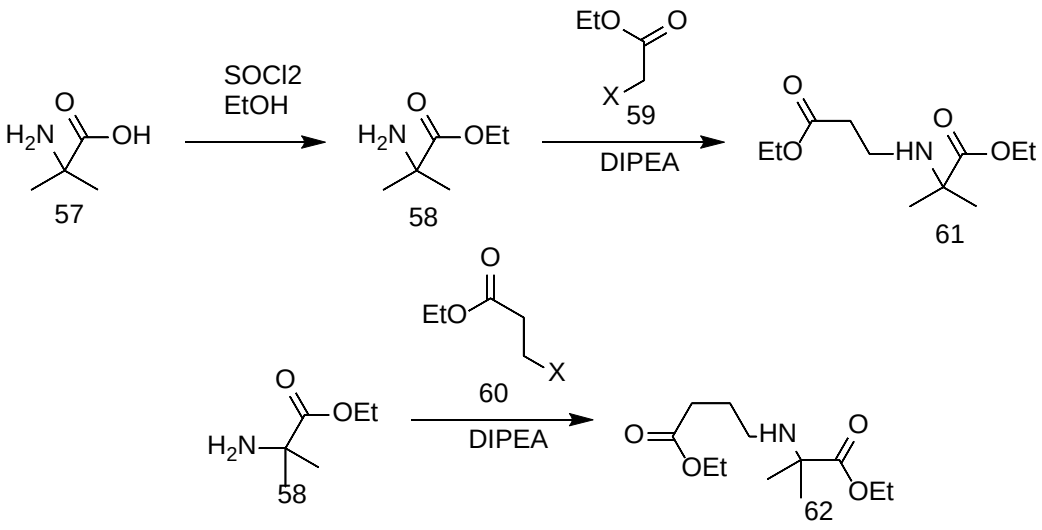


Схема 19

Спочатку ми перевіряли цю схему на синтезах диметилпіперидону та диметилпіролідону. Перша стадія – класична процедура естерифікації за Фішером. Отриманий аміноестер 58 далі алкілували з використанням 59 чи 60 відповідно, використовуючи DIPEA в якості основи. Далі ми захистили амінну функцію захисною групою –Бок (терт-бутил карбамат) у дихлорметані. Отримавши прекурсори 61 та 62 настав час власне проводити циклізацію Дікмана. Традиційні умови з використанням алкоголятів у спирті чи літієвих

амідних основ не дали задовільних результатів. Але використання натрію в амміаку (відповідно з генерацією аміду натрію) дозволили провести цю циклізацію.

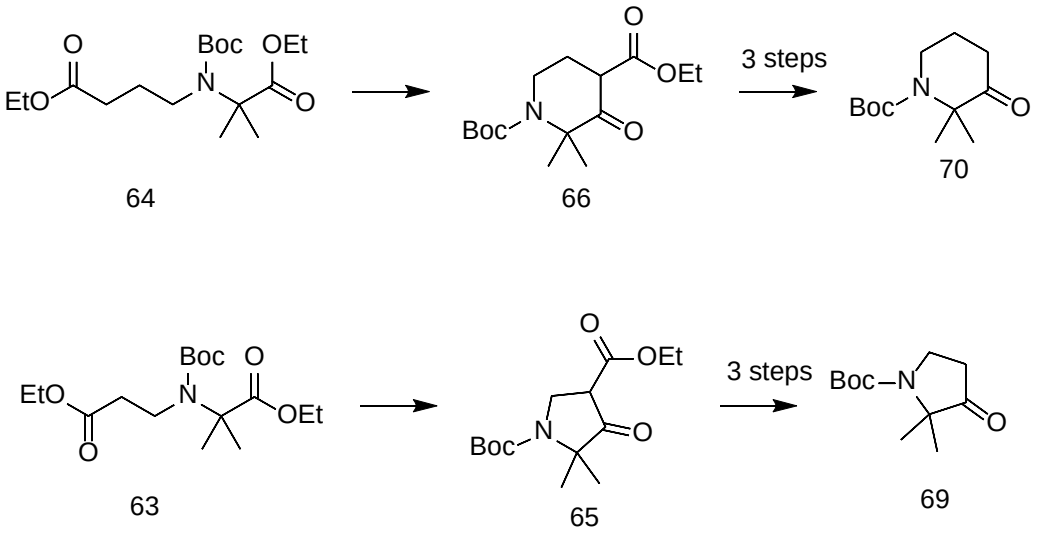


Схема 20

Після цього потрібно провести декарбоксилювання, що ми зробили в кислих умовах. Далі отриманий гідрохлорид амінокетону знову захищаємо потрібною групою, за замовчанням –Бок.

2.2 Флуорування

Спершу ми спробували флуорування класичними нуклеофільними реагентами (DAST, MorphDAST, Deoxo-Fluor, XtalFluor-E) у різних розчинника та за різних температур, але у жодних умовах вихід продукту не перевищував 10%.

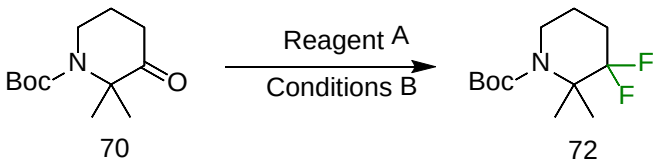


Схема 21

Повноцінний перебір умов було здійснено для піперидону, але і спроба кількох з умов у випадку піролідину не показала кращих результатів. У одній з недавніх статей у групі Трохімчука [30] продемонстрували деоксифлуорування серії кетоестерів з використанням SF_4/HF. Варто зауважити що це токсичний

газуватий реагент, використання якого потребує спеціального обладнання та заходів безпеки. Та якщо цей реагент спрацює у випадку, коли безпечніші – ні, його використання може бути виправданим.

Але такі умови є очікувано жорсткими, і незахищені або Бок-захищені аміни не переживають цієї реакції. Відповідно довелося спробувати низку умов та захисних груп, і ми зупинилися на бензильній захисній групі та 273 К в якості температури проведення реакції. При цьому виходи усього ланцюгу сягали 30+% для обох субстратів. При малих кількостях, насправді трифторацетильна захисна группа показала кращі виходи для піролідину, але за проведення реакції у масштабі 5г виходи з ТФА впали, а з бензильною групою покращились. Через це ми обрали бензильну групу для флуорувань обох класів сполук.

Флуорування піролідину

Захисна група	Умови флуорування	Загальний вихід, %
-TFA (a)	**273**	**35**
	298	32
	313	33
-Bn (b)	273	28
	298	24
	313	--**
HTFA (c)	273	26
	298	23
	313	24

Таблиця 1

Флуорування піперидину

Захисна група	Умови флуорування	Загальний вихід, %
-TFA (a)	273	20*
	298	16*
	313	18*
-Bn (b)	**273**	**34**
	298	33
	313	30
HTFA (c)	273	23
	298	15
	313	19

Таблиця 2

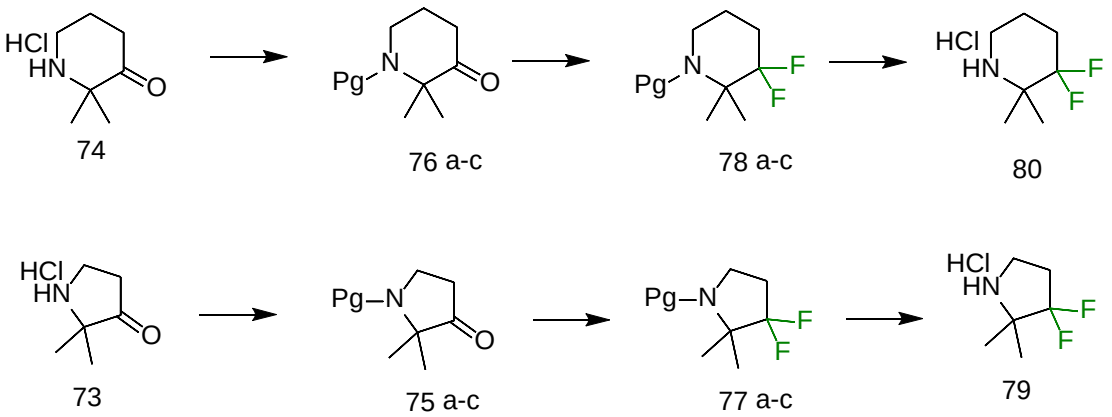


Схема 22

Варто зауважити, що для гарного проходження останньої стадії потрібна очистка продукту флуорування. Ми припускаємо, що причиною цього є травлення каталізатора у випадках без очистки.

Наші дослідження демонструють помітну різницю у реакційних здатностях між системами SF_4/HF та SF_3-аміно реагентів. Нашим основним поясненням (гіпотезою) було що збільшення стеричних перешкод за рахунок замісників та обмеження можливих конформацій субстратів зашкоджувало проходженню реакції.

Розділ 3. Основна частина

У цій секції описані нові результати, контекст для яких наведено у попередньому розділі.

3.1 Масштабування модельних сполук

Після отримання свідчень про можливість такого ланцюгу на малих кількостях субстрату (1г), потрібно було перевірити, чи придатна така стратегія для отримання більших кількостей бажаної речовини.

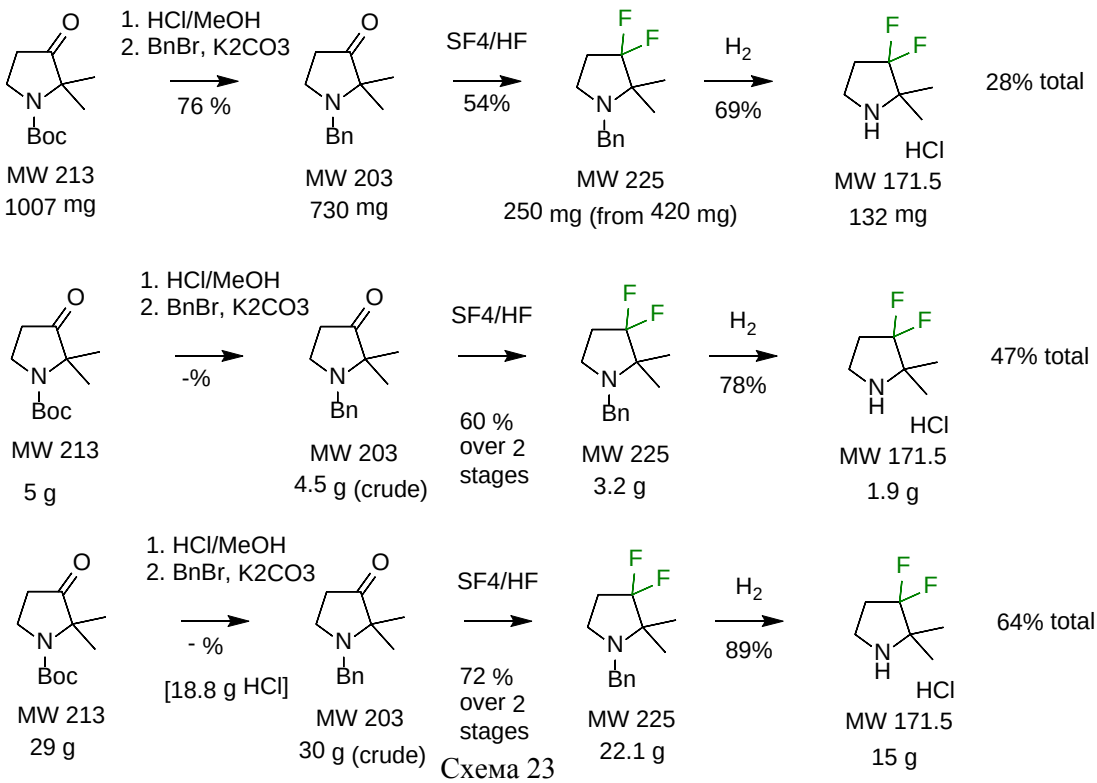


Схема 23

Для диметилпіролідину ми спостерігаємо підвищення виходів при більшому масштабі, начебто за рахунок як стадії флуорування, так і за рахунок стадії відновлювального дебензилювання. стадіях очистки і сепарації.

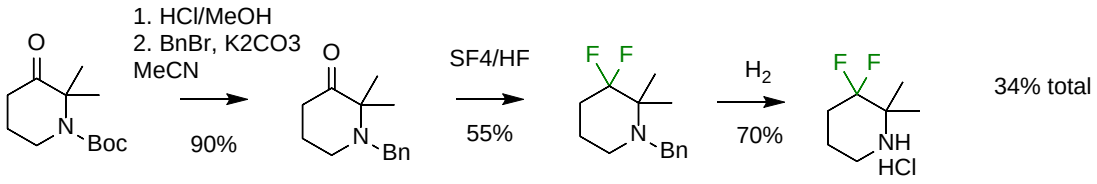


Схема 24

Окрім кращого проходження реакції, підвищення виходів могло бути спричинено меншими (відносними) втратами на Так само, наступним кроком було перевірити цю стратегію на моделі диметилпіперидину. Теж бачимо, що при масштабуванні вихід зростає, і стратегія працює.

3.2 Перевірка гіпотези стеричних утруднень

Після отримання свідчень ми вирішили перевірити наше припущення. Ми постулювали, що стеричне утруднення альфа-замісників до карбонільної групи спричинило. Відповідно, таке припущення передбачає, що за відсутності або ж меншої кількості цих замісників флуорування менш активними реагентами має проходити швидше та\або з кращими виходами.

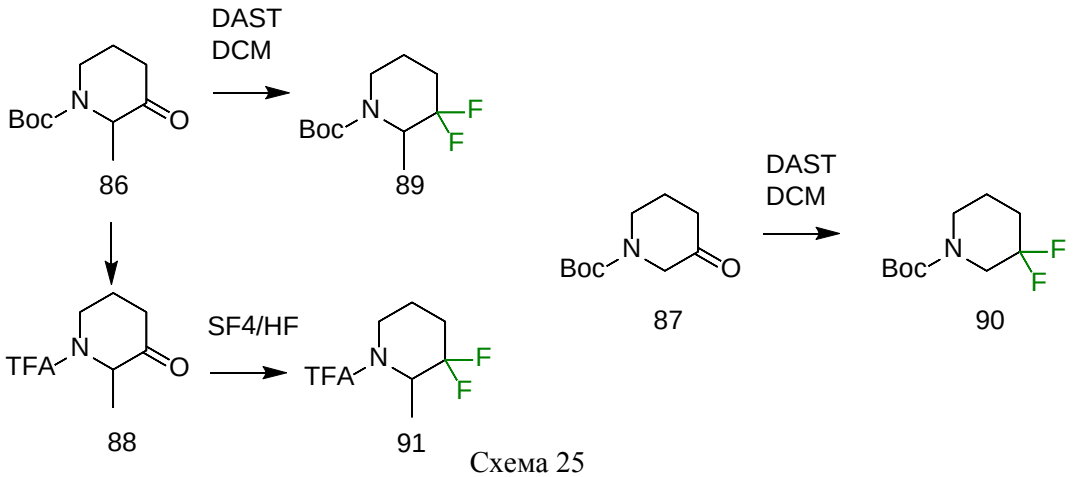


Схема 25

Ми придбали незаміщений та монозаміщений піперидони (87, 88) та спробували їх профлуорувати за допомогою DAST. У випадку незаміщеного субстрату флуорування пройшло добре, що співпадає з результатами описаними у літературі. У випадку ж монозаміщеному, нам не вдалося досягти виходів вищих за 15%. При цьому це дійсно вище за конверсії для дизаміщених, але недостатньо для практичного використання цього методу. Після цього ми спробували використати тетрафлуорид сірки для флуорування 86 (попередньо захистивши, отримуючи 88). Цей ланцюг спрацював. Як ми вказували раніше,

дизаміщений піперидон не давав виходів краще за 5% за використання умов DAST/DCM.

3.3 Отримання і флуорування множини кетонів

Наступною фазою наших досліджень був синтез набору кетонів, та флуорування їх захищених форм.

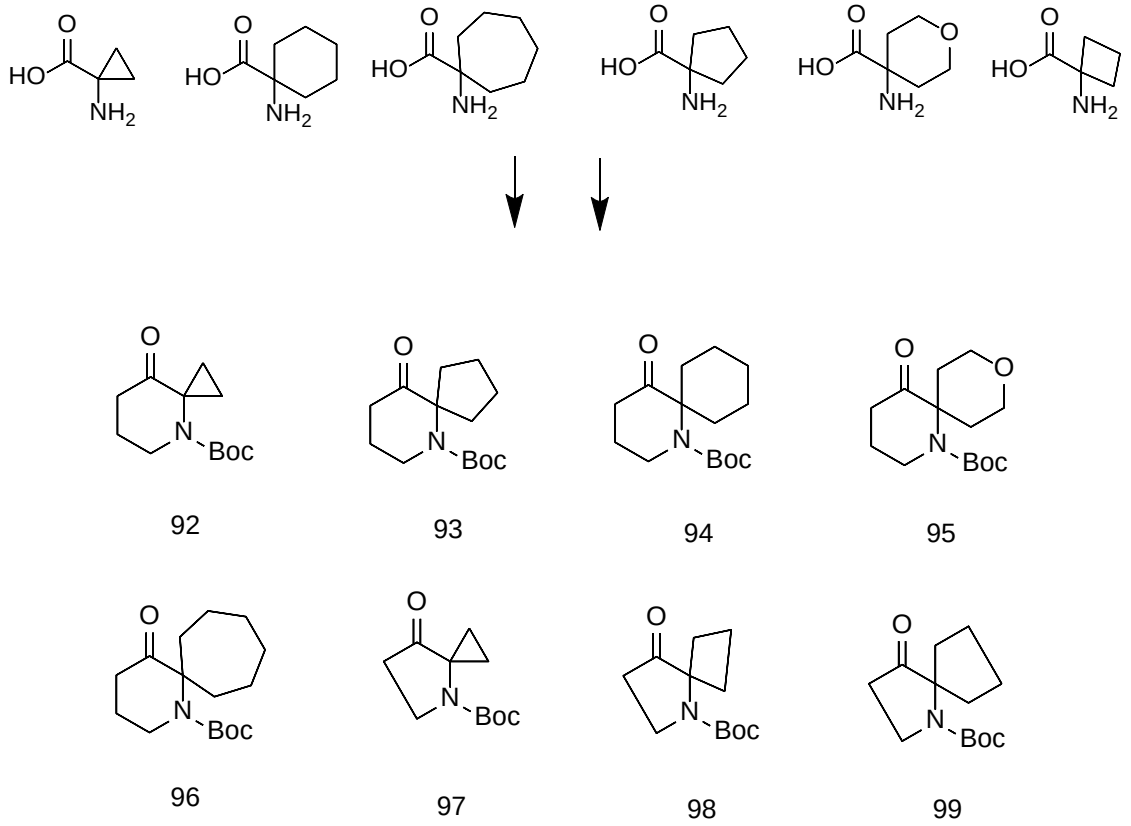


Схема 26

Для цього ми замовили відповідний набір амінокислот, і відтворили розроблену нами стратегію для отримання вказаних амінокетонів. В цілому ми були приємно здивовані відтворюваністю ланцюгу та сталістю умов проведення реакцій. Єдині відмінності були в умовах очистки певних стадій, як то градієнтів розчинників при хроматографічному розділенні чи перекристалізації. Після отримання амінокетонів ми захищали їх бензильною групою. Далі потрібно було провести флуорування. Більшість кетонів профлуорувалися за вже визаначених умов, за винятком сполук 96, 99. Для ми змінили температуру

проведенн реакції до кімнатної. Також, однією з стадій очистки є перегонка, і, природньо що температури змінюються при зміні сполук.

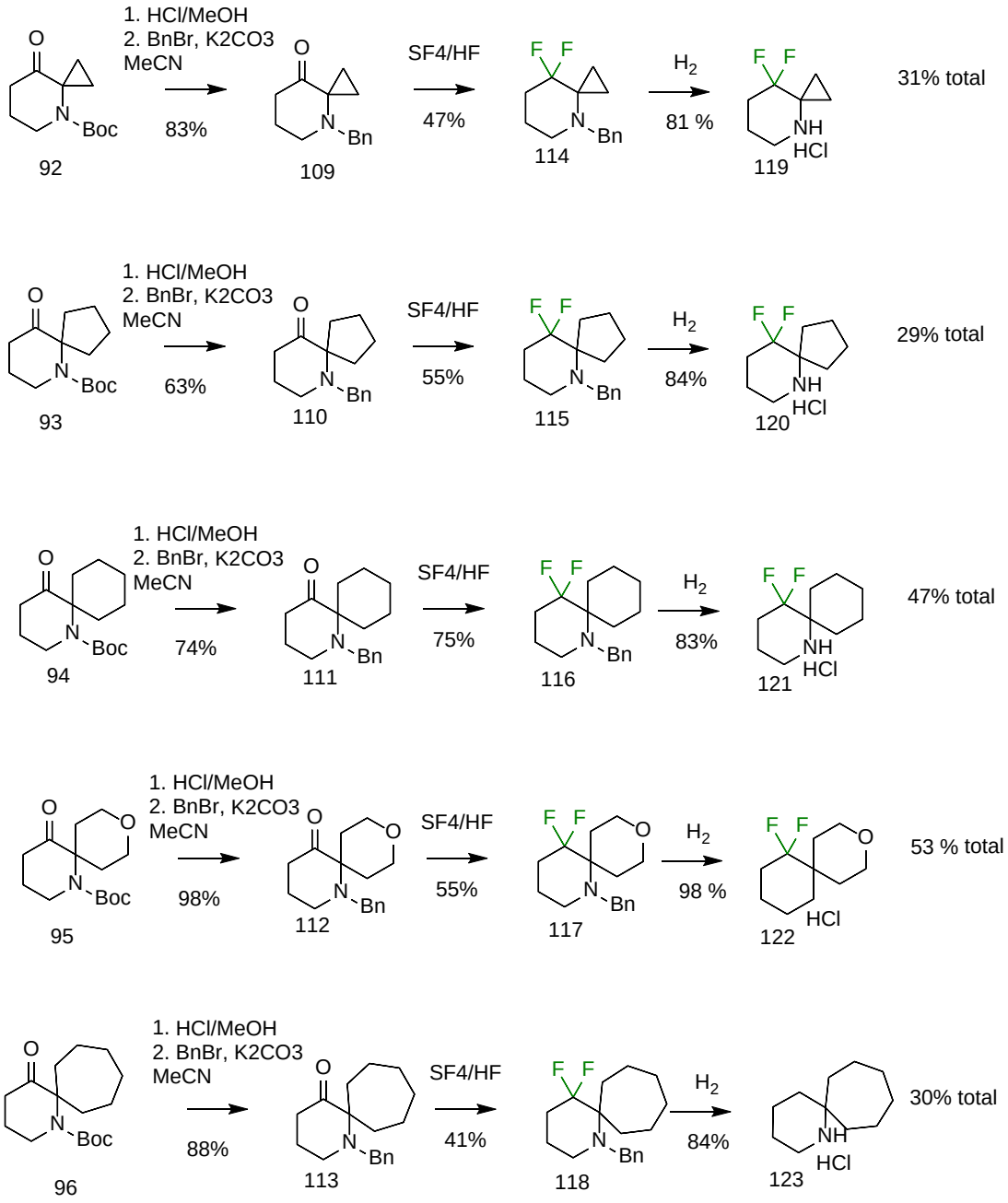


Схема 27

В цілому отримано низку сполук зі різними виходами, але усі з них були вище за 20% для ланцюгу, і для більшості – вище за 30%.

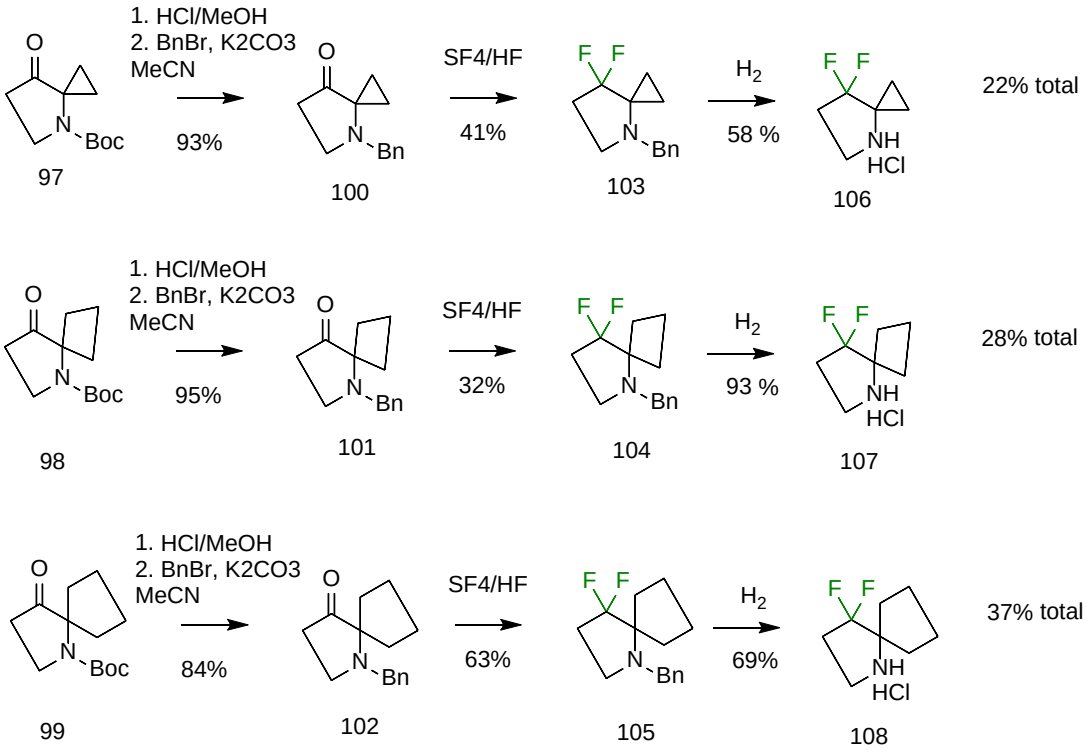


Схема 28

Розділ 4. Експериментальна частина

Усі розчинники були очищені відповідно до стандартних процедур. Усі речовини і матеріали були отримані від Enamine Ltd. 1H, 13C, та 19F ЯМР спектри були записані на Bruker 170 Avance 500 (на 500 MHz для протонів та 126 MHz для C-13) та Varian Unity Plus 400 (at 400 MHz для протонів, 101 MHz для C-13, and 376 MHz для F-19). Tetramethylsilane (1H, 13C) чи hexafluorobenzene (19F) використовувалися як стандарти. Дейтерохлороформ та дейтородиметилсульфід використовувалися як розчинники для ЯМР спектроскопії. Хроматомасові спектри були записані на Agilent 1100 LCMSD SL (APCI)) та Agilent 5890 Series II 5972 GCMS ((EI)).

Загальний протокол флуорування I з SF_4/HF

Кетони (0.1-1 mol) був поміщений у автоклав Hastelloy (100mL для 100mg-1g загрузок субстрату, 1200 mL для загрузок більше граму) та охолоджений рідким

азотом. Безводний флуорид водню (1 mL на 0.01 mol аміну) був сконденсований у автоклав. Автоклав вакуумували мебранним вакуумним насосом, та SF4 (близько 1.7 equiv) конденсували в актоклав. Автоклав відігріли до (273, 298 or 313 K) та встановили на магнітний перемішувач на ніч. Газуваті продукти були стравлені у пастку, розчин був переміщений з автоклаву та обережно вилитий на лід. Отриману суміш нейтралізували розчином карбонату натрію та екстрагували кілька разів MTBE, органічні екстракти були об'єднані та промиті розчином гідрокарбонату натрію, сульфату натрію, та сконцентровані для отримання речовини.

2,2-dimethylpyrrolidin-3-one hydrochloride (73) У 1000 mL колбу додали tert-utyl 2,2-dimethyl-3-oxopyrrolidine-1-carboxylate (69) (10.1 g, 47.4 mmol), додали насичений розчин HCl у MeOH (500 mL), та колбу розмістили на магнітну мішалку за кімнатної температури і поставили на ніч. Розчин випаровували та залишок сушили (0.3 mbar, 313 K) протягом 30 хвилин для отримання продукту (73) як блідно-жовтих кристалів (6.8 g, 96% yield) 1H NMR (D_6-DMSO): δ = 1.32-1.35 (s, 6H), 2.67-2.71 (t, 2H), 3.54-3.58 (t, 2H) GCMS : [M+] = 113.1.

2,2-dimethylpiperidin-3-one hydrochloride (74) 1H NMR (D_6-DMSO) δ = 1.39-1.42 (s, 6H), 2.04-2.12 (q, 2H), 2.55-2.61 (t, 2H), 9.96-10.04 (s, broad, 2H) LCMS: [M+] = 127.1.

1-benzyl-2,2-dimethylpyrrolidin-3-one (75b) 1H NMR ($CDCl_3$) δ =1.05-1.19 (s, 6H), 2.30-2.41 (t, 2H), 2.73-2.83 (t, 2H), 3.58-3.69 (s, 2H), 7.37-7.48 (m, 5H) LCMS: [M+] = 203.2

1-benzyl-2,2-dimethylpiperidin-3-one (76b) 2,2-dimethylpiperidin-3-one hydrochloride (74) (207 mg, 1.16 mmol), карбонат калію (246 mg, 1.16 mmol) та бензилбромід (215 mg, 1.16 mmol) додали до 50 mL колби, що містила 10 mL сухого MeCN. Колбу розмістили на магнітну мішалку за кімнатної температури

і поставили на ніч. Потім, додали насичений розчин $NaHCO_3$ (30 mL), та продукт екстрагували MTBE (3x 30mL), органічні екстракти об'єднали, промили розчином солі, посушили на сульфатом натрію та сконцентрували аби отримати продукт (76b) в якості жовтого масла (226 mg, 90%) 1H NMR ($CDCl_3$) δ =1.26-1.35 (s, 6H), 1.75-1.87 (m, 2H), 2.45-2.452 (t, 2H), 2.61-2.68 (t, 2H), 3.60-3.65 (s, 2H) 7.37-7.48 (m, 5H) LCMS: [M+] = 217.0

1-benzyl-3,3-difluoro-2,2-dimethylpyrrolidine (77b) 1-benzyl-2,2-dimethylpyrrolidin-3-one (75b) (340 mg, 1.67 mmol) було введено у реакцію згідно з загальним протоколом флуорування I для отримання продукту (77b) (190 mg, 50% yield) в якості темно помаранчевого масла. 1H NMR ($CDCl_3$) δ =1.10-1.18 (s, 6H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.60-2.70 (t, 2H), 3.52-3.62 (s, 2H), 7.27-7.39 (m, 5H) F19 NMR($CDCl_3$) δ =-107.7 - -105.8 (s, 2F), GCMS: [M+] = 225.2.

1-benzyl-3,3-difluoro-2,2-dimethylpiperidine (78b) 1-benzyl-2,2-dimethylpiperidin-3-one (76b) (434 mg, 2.0 mmol) було введено у реакцію згідно з загальним протоколом флуорування I для отримання продукту (78b) (235 mg, 49% yield) в якості темно жовтого масла. 1H NMR ($CDCl_3$) δ =1.17-1.29 (s, 6H), 1.55-1.70 (s, 2H), 1.86-2.00 (m, 2H), 2.39-2.51 (s, 2H), 3.50-3.63 (t, 2H), 7.15-7.42 (m, 5H) LCMS: [M+] = 239.1.

3,3-difluoro-2,2-dimethylpyrrolidine hydrochloride (79)

1-benzyl-3,3-difluoro-2,2-dimethylpyrrolidine (77b) перетворили на гідрохлорид, та розмістили разом з 100 mg of Pd/C та MeOH у реактор високого тиску. Реактор продули воднем 3 рази, та задули водню до тиску 40 bar, на розмістили на магнітному перемішувачі. Після, гази у реакторі стравили, відфільтрували реакційну суміш, промили осад MeOH. Об'єднані фільтрати при випаровуванні дали продукт (76%). 1H NMR (D_6-DMSO): δ = 1.32-1.46 (s, 6H), 2.52-2.65 (m,

2H), 3.31-3.43 (s, 2H), 10.2-10.5 (broad, 2H) F19 NMR($CDCl_3$) δ =-109.0- -109.4 (t, 3F) GCMS : [M+] = 113.1.

3,3-difluoro-2,2-dimethylpiperidine hydrochloride (80)

1-benzyl-3,3-difluoro-2,2-dimethylpiperidine (78b) перетворили на гідрохлорид, та розмістили разом з 100 mg of Pd/C та MeOH у реактор високого тиску. Реактор продули воднем 3 рази, та задули водню до тиску 50 bar, на розмістили на магнітному перемішувачі. Після завершення реакції, гази у реакторі стравили, відфільтрували реакційну суміш, промили осад MeOH. Об'єднані фільтрати при випаровуванні дали продукт (80%). 1H NMR (D_6-DMSO) δ = 1.36-1.48 (s, 6H), 1.74-1.88 (s, 2H), 2.06-2.21 (m, 2H), 2.97-3.09 (s, 2H) F19 NMR($CDCl_3$) δ =-108.2 - -108.6 (s, 3F) GCMS: [M+] = 127.1.

tert-butyl 10-oxo-6-azaspiro[4.5]decane-6-carboxylate (93) 1H NMR ($CDCl_3$) δ =

3.57(t, 2H), 2.62(t, 2H), 2.17(? 2H), 2.13(? 2H), 2.06(qt, 2H), 1.93(t, 2H), 1.66(m, 2H), 1.53(d, 9H); LCMS: [M+] = 253.2

tert-butyl 5-oxo-1-azaspiro[5.5]undecane-1-carboxylate (94) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 3.53(t, 2H), 2.58(m, 4H), 2.04(qt, 2H), 1.82(d, 2H), 1.64(m, 6H?), 1.52(s, 9H). LCMS: [M+] = 267.2

tert-butyl 5-oxo-9-oxa-1-azaspiro[5.5]undecane-1-carboxylate (95) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 3.80(d, 2H), 3.61(t, 2H), 3.49(t, 2H), 2.73(m, 2H), 2.53(t, 3H), 1.99(qt, 2H), 1.76(d, 2H), 1.45(s, 9H). LCMS: [M+] = 269.2

tert-butyl 7-oxo-4-azaspiro[2.4]heptane-4-carboxylate (97) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 3.72(t, 2H), 2.53(t, 2H), 1.86-1.75(s, broad, 2H), 1.36(s, 9H), 0.99(q, 2H) GCMS: [M+] = 206.9

tert-butyl 8-oxo-5-azaspiro[3.4]octane-5-carboxylate (98) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 3.54(t, 2H), 2.98-2.65(m, broad, 2H), 2.44(t, 2H), 2.12(s, 2H), 1.93-1.75(m, 2H), 1.47(s, 2H). LCMS: [M+] = 224.0

tert-butyl 4-oxo-1-azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate (99) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 3.56(s, broad, 2H), 2.48(s, broad, 2H), 2.09-1.93(s, broad, 2H), 1.88-1.77(s, broad, 2H), 1.75-1.60(d, broad, 4H), 1.41(s, 9H) GCMS: [M+] = 239.0

4-benzyl-4-azaspiro[2.4]heptan-7-one (100) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 7.38-7.30(m, 4H), 7.30-7.25(m, 1H), 3.44(s, 2H), 2.98(t, 2H), 2.43(t, 2H), 1.11(d of m, 4H). LCMS: [M+] = 202.3

5-benzyl-5-azaspiro[3.4]octan-8-one (101) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 7.44-7.11(m, 5H), 3.84(s, 2H), 2.73(t, 2H), 2.33(quint, 2H), 2.12(t, 2H), 2.00(m, 2H), 1.73(m, 2H). LCMS: [M+] = 230.2

1-benzyl-1-azaspiro[4.4]nonan-4-one (102) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 7.37-7.30(m, 4H), 7.25(t, 1H), 3.67(s, 2H), 2.73(t, 2H), 2.36(t, 2H), 1.74(m, 8H). LCMS: [M+] = 216.2

4-benzyl-7,7-difluoro-4-azaspiro[2.4]heptane (103) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 7.32(d, 4H), 7.26(m, 1H), 3.50(s, 2H), 2.85(t, 2H), 2.40(m, 2H), 0.92(d of m, 2H). LCMS: [M+] = 224.2 F19 NMR ($CDCl_3$) δ = -97.14 (s, 2F)

5-benzyl-8,8-difluoro-5-azaspiro[3.4]octane (104) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 7.38-7.32(m, 4H), 7.26(t, 2H), 3.81(t, 2H), 2.61(t, 2H), 2.27(t, 4H), 2.19(m, 2H), 1.88-1.70(m, 2H). LCMS: [M+] = 238.2 F19 NMR ($CDCl_3$) δ = -106.09 (s, 2F)

1-benzyl-4,4-difluoro-1-azaspiro[4.4]nonane (105) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 7.47-7.40(m, 4H), 7.35(t, 1H), 3.71(s, 2H), 2.70(t, 2H), 2.31(m, 2H), 2.04(t, 2H), 1.80(t, 2H). LCMS: [M+] = 252.3 F19 NMR ($CDCl_3$) δ = -105.09 (s, 2F)

7,7-difluoro-4-azaspiro[2.4]heptane hydrochloride (106) 1H NMR (D_6-DMSO) δ = 10.65(s, 2H), 3.45(t, 2H), 2.62(m, 2H), 1.47(s, 2H), 1.14(s, 2H). LCMS: [M+] = 134.0 F19 NMR (D_6-DMSO) δ = -100.06 (s, 2F)

8,8-difluoro-5-azaspiro[3.4]octane hydrochloride (107) 1H NMR (D_6-DMSO) δ = 10.70(s, 2H), 3.29(t, 2H), 2.41-2.62(m, 6H), 2.32(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.79(m, 1H) LCMS: [M+] = 148.0 F19 NMR (D_6-DMSO) δ = -111.41 (s, 2F)

4,4-difluoro-1-azaspiro[4.4]nonane (108) 1H NMR (D_6-DMSO) δ = 10.41(s, 2H), 3.35(t, 2H), 2.55(m, 2H), 2.04(t, 2H), 1.91(m, 2H), 1.79(t, 2H), 1.64(S, 2H). LCMS: [M+] = 162.2 F19 NMR (D_6-DMSO) δ = -108.92 (s, 2F)

4-benzyl-4-azaspiro[2.5]octan-8-one (109) 1H NMR ($CDCl_3$) δ =7.27(m, 5H), 3.88(s, 2H), 2.99(t, 2H), 2.52(t, 2H), 2.14(qt, 2H), 1.28(s, 2H), 0.98(s, 2H). LCMS: [M+] = 234.2

6-benzyl-6-azaspiro[4.5]decan-10-one (110) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 7.32(d, 1H), 7.29(t, 1H), 7.21(t, 1H), 3.63(s, 2H), 2.73(t, 2H), 2.52(t, 2H), 2.18(qt, 2H), 1.92(qt, 2H), 1.80(qt, 2H), 1.64(d of t, 4H). LCMS: [M+] = 244.2

1-benzyl-1-azaspiro[5.5]undecan-5-one (111) 1H NMR ($CDCl_3$) δ =7.38-7.26(m, 4H), 7.23(t, 2H), 3.72(s, 2H), 2.89(t, 2H), 2.50(t, 2H), 2.08(quint, 2H), 1.91(s, broad, 2H), 1.84(t, 2H), 1.74(q, 2H), 1.48(s, 2H). LCMS: [M+] = 258.2

1-benzyl-9-oxa-1-azaspiro[5.5]undecan-5-one (112) 1H NMR ($CDCl_3$) δ =7.35-7.23(s, 4H), 7.22(s, 1H), 3.91(t, 2H), 3.69(s, 2H), 3.55(t, 2H), 2.89(t, 2H), 2.51(t, 2H), 2.10(t, 4H), 1.92(t, 2H). LCMS: [M+] = 260.1

1-benzyl-1-azaspiro[5.6]dodecan-5-one (113) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 7.35(d, 2H), 7.31(t, 2H), 7.23(t, 2H), 3.73(s, 2H), 2.68(t, 2H), 2.51(t, 2H), 2.20(m, 2H), 1.88(dt, 4H), 1.54(m, 8H) LCMS: [M+] = 272.3

4-benzyl-8,8-difluoro-4-azaspiro[2.5]octane (114) 1H NMR ($CDCl_3$) δ =7.38-7.25 (m, 5H), 4.04(s, 2H), 2.81(t, 2H), 2.13(m, 2H), 1.95(s, 2H), 1.07(s, 2H), 0.81(s, 2H). LCMS: [M+] = 236.2 F19 NMR ($CDCl_3$) δ = -102.49 (s, 2F)

6-benzyl-10,10-difluoro-6-azaspiro[4.5]decane (115) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 7.39(d, 2H), 7.32(t, 2H), 7.24(t, 1H), 3.60(s, 2H), 2.44(t, 2H), 2.00(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.71(t, 4H), 1.66(m, 2H). LCMS: [M+] = 266.2 F19 NMR ($CDCl_3$) δ = -106.37 (s, 2F)

1-benzyl-5,5-difluoro-1-azaspiro[5.5]undecane (116) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = find spectra later LCMS: [M+] = 280.2

7,7-difluoro-3-oxaspiro[5.5]undecane (117) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 9.86(s, 2H), 2.98(s, broad, 2H), 2.25-2.13(m, 4H), 1.98(t, 2H), 1.82(d, broad, 4H), 1.49(s, 6H) LCMS: [M+] = 190.2 F19 NMR ($CDCl_3$) δ =-107.19 (s, 2F)

1-benzyl-5,5-difluoro-1-azaspiro[5.6]dodecane (118) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 7.40(d, 2H), 7.34(t, 2H), 7.25(t, 2H), 3.89(s, 2H), 2.64(t, 2H), 2.11-2.01(m, 4H), 1.86-1.97(m, 2H), 1.75-1.59(m, 12H) LCMS: [M+] = 294.2 F19 NMR ($CDCl_3$) δ =-103.11 (s, 2F)

8,8-difluoro-4-azaspiro[2.5]octane hydrochloride (119) 1H NMR (D_6-DMSO) δ = 10.64-10.12(s, 2H), 3.07(s, 2H), 2.14(s, 2H), 1.92(s, 2H), 1.30(s, 2H), 1.07(s, 2H). LCMS: [M+] = 148.2 F19 NMR (D_6-DMSO) δ =-106.45 (s, 2F)

10,10-difluoro-6-azaspiro[4.5]decane hydrochloride (120) 1H NMR (D_6-DMSO) δ = 10.12(s, 2H,) 2.98(s, 2H), 2.12(m, 2H), 1.99(?, 2H), 1.87(?, 4H), 1.80(s, 2H), 1.55(s, 2H). LCMS: [M+] = 176.0 F19 NMR (D_6-DMSO) δ =-107.38 (s, 2F)

5,5-difluoro-1-azaspiro[5.5]undecane (121) hydrochloride 1H NMR (D_6-DMSO) δ = 9.86(s, 2H), 2.98(s, 2H), 2.25-2.04(m, 4H), 1.98(t, 2H), 1.81(s, 4H), 1.49(s, 6h) LCMS: [M+] = 190.2 F19 NMR (D_6-DMSO) δ =-107.19 (s, 2F)

5,5-difluoro-1-azaspiro[5.6]dodecane (122) hydrochloride 1H NMR (D_6-DMSO) δ = 9.80(s, 2H), 3.05(s, 2H), 2.19-1.96(m, 4H), 1.85-1.66(m, 6H), 1.47-1.58(d, 3), 1.27(t, 1H) LCMS: [M+] = 204.3 F19 NMR (D_6-DMSO) δ =-107.03 (s, 2F)

Розділ 5. Висновки

При виконанні цієї роботи було досягнуто наступних результатів:

1. Розширення синтетичної методології основаної на циклізації Дікмана для нових субстратів
   1.1. Досягнуто масштаби синтетичного шляху до 50 г значного набору фінальних продуктів для створеної раніше стратегії
2. Перевірено методологію флуорування дизаміщених піперидинів та піролідинів
   2.1. Розроблено шлях та умови проведення реакцій використовуючи тетрафлуориду сульфуру для флуорування вказаних циклічних сполук і застосовано для отримання значної кількості сполук

Список літератури

1. Thayer, Ann M. Fabulous Fluorine // *Chemical & Engineering News* – 5 June 2006, Vol. 84 (23), P. 15–24
2. Poonam Shah & Andrew D. Westwell The role of fluorine in medicinal chemistry // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* – 2007 October, Vol. 22(5), P. 527–540
3. Mark J Ammirati 1, Kim M Andrews, David D Boyer, Anne M Brodeur, Dennis E Danley, Shawn D Doran, Bernard Hulin, Shenping Liu, R Kirk McPherson, Stephen J Orena, Janice C Parker, Jana Polivkova, Xiayang Qiu, Carolyn B Soglia, Judith L Treadway, Maria A VanVolkenburg, Donald C Wilder, David W Piotrowski (3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-[(2S,4S)-(4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl]-methanone: A Potent, Selective, Orally Active Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor // *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* – 2009 Apr 1, Vol 19(7), P. 1991-1995.
4. Popovici-Muller J, Lemieux RM, Artin E, Saunders JO, Salituro FG, Travins J, Cianchetta G, Cai Z, Zhou D, Cui D, Chen P, Straley K, Tobin E, Wang F, David MD, Penard-Lacronique V, Quivoron C, Saada V, de Botton S, Gross S, Dang L, Yang H, Utley L, Chen Y, Kim H, Jin S, Gu Z, Yao G, Luo Z, Lv X, Fang C, Yan L, Olaharski A, Silverman L, Biller S, Su SM, Yen K: Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers. ACS Med Chem Lett. 2018 Jan 19;9(4):300-305
5. Meanwell, N. A. Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design. – *Journal of Medicinal Chemistry* - 2018, Vol. 61, P. 5822−5880.
6. Xuyi Yue, Xiao-Long Qiu, Feng-Ling Qing Synthesis of 2′,3′-dideoxy-6′,6′-difluoro-3′-azanucleosides // *Journal of Fluorine Chemistry* – September 2008,Vol. 129(9), P. 866-874
7. Adeline René, Maxime Quilan, Yicheng Deng, Yang Cheng, Christopher A. Teleha, Pierre Raboisson, Jean-Francois Bonfanti, Jeró ̂me Fortin, Andre. B. Charette, Xavier Pannecoucke, Thomas Poisson, Philippe Jubault Practical Synthesis of Ethyl 3-Fluoro-1-pyrrole-2-carboxylate: A Key Fragment of a Potent Drug Candidate against Hepatitis B Virus // *Organic Process Research and Development* – 2020, Vol. 24(5), P. 792–801

8. Guido Verniest, Riccardo Surmont, Eva Van Hende, Arvid Deweweire, Frederik Deroose, Jan Willem Thuring, Norbert De Kimpe New Entries toward 3,3-Difluoropiperidines // *Journal of Organic Chemistry*, 2008, Vol. 73, P. 5458–5461
9. Ya Li, Jinbo Hu Stereoselective Difluoromethylenation Using Me3SiCF2SPh: Synthesis of Chiral 2,4-Disubstituted 3,3-Difluoropyrrolidines // *Angewandte Chemie* – 2007, Vol. 46, P. 2489 –2492
10. Layal Hariss, Rima Ibrahim, Nada Jaber, Thierry Roisnel, René Grée, Ali Hachem A General Approach to Various Five- and Six-Membered gem-Difluoroheterocycles: Application to the Synthesis of Fluorinated Analogues of Sedamine // *European Journal of Organic Chemistry* – 2018, P. 3782–3791
11. Jessica Giacobonia, Rasmus P. Clausen, Mauro Marigo Novel Approach toward 3,3-Difluoropiperidines from Easily Available Starting Materials and Synthesis of a New Phosphodiesterase Inhibitor // *Synlett* – 2016, Vol. 27, P. 2803–2806
12. Tao Chen, Nicholas William Reich, Noah Bell, Patricia D. Finn, David Rodriguez, Jill Kohler, Kenji Kozuka, Limin He, Andrew G. Spencer, Dominique Charmot, Marc Navre, Christopher W. Carreras, Samantha Koo-McCoy, Jocelyn Tabora, Jeremy S. Caldwell, Jeffrey W. Jacobs, Jason Gustaf Lewis Design of Gut-Restricted Thiazolidine Agonists of G Protein-Coupled Bile Acid Receptor 1 (GPBAR1, TGR5) // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2018, Vol. 61, P. 7589−76130
13. Chuanfa Ni, Mingyou Hu, Jinbo Hu Good Partnership between Sulfur and Fluorine: Sulfur-Based Fluorination and Fluoroalkylation Reagents for Organic Synthesis // *Chemical Reviews* – 2015, Vol. 115, P. 765−825
14. Adeline Rene, Maxime Quilan, Yicheng Deng, Yang Cheng, Christopher A. Teleha, Pierre Raboisson, Jean-Francois Bonfanti, Jeró ̂me Fortin, Andre. B. Charette, Xavier Pannecoucke, Thomas Poisson, Philippe Jubault Practical Synthesis of Ethyl 3-Fluoro-1-pyrrole-2-carboxylate: A Key Fragment of a Potent Drug Candidate against Hepatitis B Virus // *Organic Process Research and Development* – 2020, Vol. 24(5), P. 792–801
15. Yang Wu, Wang Yufeng, Roberge Jacques Y., Ma Zhengping, Liu Yalei, Lawrence R. Michael, Rotella David P., Seethala Ramakrishna, Feyen Jean H. M., Dickson Jr. John K. Discovery and structure-activity relationships of 2-benzylpyrrolidine-substituted aryloxypropanols as calcium-sensing receptor antagonists // Bioorganic Medicinal Chemistry Letters – 2005, Vol. 15, P. 1225–1228

16. Fukuda Hiromi, Hasui Tomoaki, Ikeda Shuhei, Kajita Yuichi, Kimura Eiji, Koike Tatsuki, Nishi Toshiya, Yoshikawa Masato Heterocyclic Compound // *Patent*: EP 2933247 A1, 2015
17. Ge Chongxun, Qiu Yangcheng, Sun Kunjie, Wang Yong, Yang Shengwei, Yu Jia, Zhang Xian, Zhang Zhijie, Zhao Liwen Compound as apoptosis protein inhibitor, and application thereof // *Patent*: CN 108440507 A, - 2018
18. Bonsmann Susanne, Donald Alastair, Springer Jasper, Urban Andreas, Wegert Anita NOVEL, HIGHLY ACTIVE PYRAZOLO-PIPERIDINE SUBSTITUTED INDOLE-2-CARBOXAMIDES ACTIVE AGAINST THE HEPATITIS B VIRUS (HBV) // *Patent*: WO 2019/086142 A1, - 2019
19. Singh Sukhdev, Martinez Claire-Marie, Calvet-Vitale Sandrine, Prasad Ashok K., Prange Thierry, Dalko Peter I., Dhimane Hamid Synthesis and conformational analysis of fluorinated pipecolic acids //*Synlett* – 2012, Vol. 23(16), P. 2421 – 2425
20. Hutchings, Kim M., Lisabeth Erika M., Rajeswaran, Walajapet Wilson, Michael W., Sorenson Roderick J., Campbell Phillip L., Ruth Jeffrey H., Amin, Asif, Tsou Pei-Suen, Leipprandt Jeffrey R., Olson Samuel R., Wen Bo, Zhao Ting, Sun Duxin, Khanna Dinesh, Fox David A., Neubig Richard R., Larsen Scott D. Pharmacokinetic optimitzation of CCG-203971: Novel inhibitors of the Rho/MRTF/SRF transcriptional pathway as potential antifibrotic therapeutics for systemic scleroderma // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* – 2017, vol. 27(8), P. 1744 – 1749
21. Bhuma Naresh, Burade Sachin S., Louat Thierry, Herman Jean, Kawade Sonali, Doshi Pooja J., Dhavale Dilip D. Fluorinated piperidine iminosugars and their N-alkylated derivatives: Synthesis, conformational analysis, immunosuppressive and glycosidase inhibitory activity studies // *Tetrahedron* – 2018, P. 852 – 858
22. Nasveschuk Christopher G., Gagnon Alexandre, Garapaty-Rao Shivani, Balasubramanian Srividya, Campbell Robert, Lee Christina, Zhao Feng, Bergeron Louise, Cummings Richard, Trojer Patrick, Audia James E., Albrecht Brian K., Harmange Jean-Christophe P. Discovery and optimization of tetramethylpiperidinyl benzamides as inhibitors of EZH2 // *ACS Medicinal Chemistry Letters* – 2014, Vol. 5(4), P. 378 – 383
23. Guido Verniest, Riccardo Surmont, Eva Van Hende, Arvid Deweweire, Frederik Deroose, Jan Willem Thuring, Norbert De Kimpe New Entries toward 3,3-Difluoropiperidines // *Journal of Organic Chemistry*, 2008, Vol. 73, P. 5458–5461

24. Ruo-Wen Wang, Feng-Ling Qing Highly Stereocontrolled Synthesis of gem-Difluoromethylenated Azasugars: D- and L-1,4,6-Trideoxy-4,4-difluoronojirimycin // *Organic Letters* – 2005, Vol. 7(11), P. 2189-2192
25. Lulin Wei, Teresa M. Makowski, Jennifer L. Rutherford An efficient synthesis of 3,3-difluoro-pyrrolidine hydrochloride starting with 2-chloro-2,2-difluoroacetic acid // *Journal of Fluorine Chmemistry* – 2012, Vol. 135, P. 354-357
26. Layal Hariss, Rima Ibrahim, Nada Jaber, Thierry Roisnel, René Grée, Ali Hachem A General Approach to Various Five- and Six-Membered gem-Difluoroheterocycles: Application to the Synthesis of Fluorinated Analogues of Sedamine // *European Journal of Organic Chemistry* – 2018, P. 3782–3791
27. Shigeyuki Yamada, Masao Higashi, Tsutomu Konno, Takashi Ishihara Straightforward and Highly Stereoselective Synthesis of 3,3,4-Trifluoropyrrolidines Involving 1,3-Dipolar Cycloaddition with 2,3,3-Trifluoroacrylate // *European Journal of Organic Chemistry* – 2016, Vol. 26, P. 4561-4568
28. Dey Fabian, Hu Yimin, Lin Xianfeng, Liu Yongqiang, Shen Hong, Shi Houguang, Tan Xuefei, Vercruysse Maarten, Yan Shixiang, Zhou Chengang, Zhou Mingwei Novel pyrido[2,3-b]indole compounds for the treatment and prophylaxis of bacterial infection // *Patent*: WO 2018178041 A1, 2018
29. Américo C. Pinto, Rodrigo V. Abdala, Paulo R. R. Costa ynthesis of chiral pyrrolidine and pyrrole derivatives through the chemoselective Dieckmann reaction of α,β-aminodiesters // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2000, Vo. 11(21), P. 4239-4243
30. Бондаренко Д. Синтез конформаційно утруднених β-гем-дифлуор піролідинів та піперидинів // Диплом бакалавра, КНУ ім. Т. Шевченка, 2020