

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Сергій Вікторович Рябухін

Протокол № ____ засідання кафедри

від “ ____ ” червня 2023 р.

СИНТЕЗ 1,2-ДИЗАМІЩЕНИХ ЦИКЛОБУТАНІВ

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра

студента спеціальності 102 Хімія

ОП «Хімія (високі технології)»

Кудрика Олександра Володимировича

Науковий керівник

професор кафедри супрамолекулярної хімії

д.х.н. **Волочнюк Д.М.**

Оцінка захисту роботи

Київ – 2023 р.

АНОТАЦІЯ

Кудрик О.В. Синтез 1,2-дифункціоналізованих циклобутанів. – Випускна кваліфікаційна робота бакалавра за спеціальністю 102 Хімія ОП «Хімія (високі технології)».

У роботі проведено аналіз актуальності синтезу 1,2-дифункціоналізованих циклобутанів як будівельних блоків у контексті медичної хімії. Наведено приклади біологічно активних сполук, що містять фрагменти ідентичні або схожі до синтезованих у роботі сполук.

Проаналізовано синтетичні шляхи до цільових та схожих сполук, якщо наявні. Висвітлено їх переваги та недоліки та обґрунтовано необхідність розробки нових синтетичних підходів.

Синтезовано і описано нові сполуки: трет-бутил цис-(2-аміноциклобутил)карбамат, трет-бутил транс-(2-(флуоросульфоніл)циклобутил)карбамат; транс-2-меркаптоциклобутан-1-амін і транс-2-сульфамоїлциклобутан-1-амін у вигляді гідрохлоридів. Синтезовано за альтернативними до описаних шляхами наступні сполуки: цис-2-аміноциклобутан-1-ол та транс-2-аміноциклобутан-1-ол у вигляді гідрохлоридів, трет-бутил транс-(2-аміноциклобутил)карбамат; наведено переваги обраних стратегій синтезу.

Ключові слова: циклобутани, медична хімія, аміноспирти, монозахищені діаміни, білдинг-блоки.

ABSTRACT

Oleksandr V. Kudryk. Synthesis of 1,2-difunctionalized cyclobutanes.

Relevance and importance of 1,2-difunctionalized cyclobutanes in medicinal chemistry has been shown. Biologically active compounds containing 1,2-disubstituted cyclobutane motifs have been listed.

Alternative synthetic pathways to previously synthesized key compounds, described in this work, have been shown. Their pros and cons have been identified.

New compounds have been synthesized: tert-butyl cis-(2-aminocyclobutyl)carbamate and tert-butyl trans-(2-(fluorosulfonyl)cyclobutyl)carbamate; trans-2-mercaptocyclobutane-1-amine and trans-2-sulfamoylcyclobutane-1-amine as hydrochlorides. New synthetic pathways for the following compounds have been shown: cis-2-hydroxycyclobutane-1-amine and trans-2-hydroxycyclobutane-1-amine as hydrochlorides; tert-butyl trans-(2-aminocyclobutyl)carbamate.

Keywords: cyclobutanes, medicinal chemistry, amino alcohols, monoprotected diamines, building blocks.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	7
1.1 Біологічна активність речовин, що містять структурні фрагменти речовин (1)-(4) та подібних.	7
1.1.1 Фрагменти циклобутанів у лікарських засобах.	7
1.1.2 Фрагменти 1,2-дизаміщених циклобутанів у біологічно активних речовинах.....	7
1.1.2.1 Фрагменти (1) та (2).	7
1.1.2.2 Фрагменти (3) та (4).	10
1.2 Відомі методи синтезу досліджуваних у даній роботі сполук.....	10
1.2.1 Сполука 1.	10
1.2.2 Сполука 2.	13
1.2.3 Діастереомерні суміші сполук 1, 2 та їх похідних.	14
1.2.4 Незахищені циклобутан-1,2-діаміни.....	15
1.2.5 Сполуки 3 та 4, а також інші ортогонально захищені циклобутан-1,2-діаміни.	17
1.3 Висновки до розділу.....	20
РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	21
2.1 Синтез сполуки 1.....	21
2.2 Синтез сполук 5, 6 та 7.....	22
2.3 Синтез сполуки 2.....	24
2.4 Синтез сполук 3 та 4.....	25
2.5 Рентгеноструктурний аналіз отриманих сполук.	26
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	27
3.1 Методики синтезу.....	27
3.2 Спектральні дані отриманих сполук	36
3.3 Методи і результати рентгеноструктурного аналізу.	40
ВИСНОВКИ	42
Список використаної літератури	43
ДОДАТОК А	47
ДОДАТОК Б	62
ДОДАТОК В	64

ВСТУП

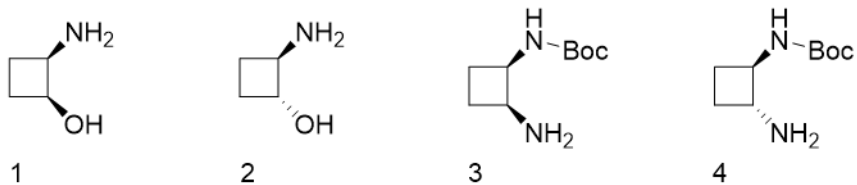
Для розробки біологічно активних сполук у медичній хімії широко використовується поняття білдинг-блоків – сполук, фрагменти яких можуть бути легко інкорпоровані у бажану структуру шляхом нескладних синтетичних перетворень.

Останнім часом сполуки з циклобутановим фрагментом все частіше використовуються у якості білдинг-блоків, оскільки дозволяють покращувати фармакологічні властивості лікарських засобів завдяки своїй особливій структурі. Основним чинниками, пов'язаними з такими змінами, є конформаційна жорсткість циклобутанових фрагментів; вища розчинність та нижча температура плавлення, порівняно з ароматичними фрагментами; підвищена метаболічна стабільність та інші [1].

У хімічному просторі дизаміщених циклобутанів 1,2-дизаміщені циклобутани є найменш репрезентованими (за винятком 1,1-дизаміщених гетероатомами, більшість з яких є нестабільними), згідно з базою даних Reaxys[®] [2]. Однак, на сьогодні значна кількість біологічно активних сполук із фрагментом 1,2-дизаміщеного циклобутану була опублікована у статтях і особливо у патентах. Відповідно, розширення наявного хімічного простору 1,2-дифункціоналізованих циклобутанів та пошук економічно ефективних шляхів до мультиграмового синтезу цих сполук є важливими завданнями для сучасної медичної хімії.

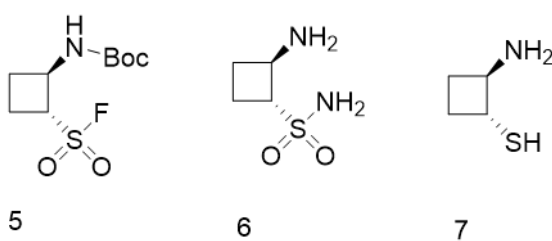
У якості досліджуваних сполук було обрано сполуки (1)-(4), оскільки, по-перше, аміногрупа є популярною функціональною групою у білдинг-блоках через легкість її введення до цільових сполук такими методами, як синтез амідів, відновне амінування, реакція Бухвальда-Хартвіга та інші. З іншого боку, як аміно-, так і гідроксильна група є популярними фармакофорами [3]. Для сполук (3)-(4) було обрано саме монозахищену форму, оскільки вона дозволяє селективне перетворення по 1 з еквівалентних груп, з наступним зняттям захисту і перетворенням іншої групи, або залишенням її як фармакофора.

Сполуки (1)-(4):



Також виходячи з речовини 1 були синтезовані 3 сульфурвмісні сполуки (5)-(7). Сполука 5 є монозахищеним біфункціональним білдинг блоком, а у сполуках 6 і 7 сульфонамідна і тіольна група відповідно виступають як фармакофори.

Сполуки (5)-(7):

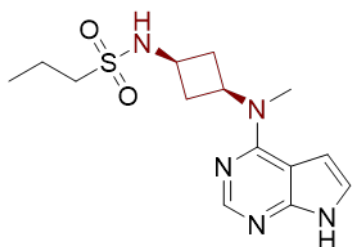


РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

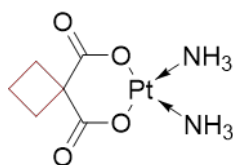
1.1 Біологічна активність речовин, що містять структурні фрагменти речовин (1)-(4).

1.1.1 Фрагменти циклобутанів у лікарських засобах.

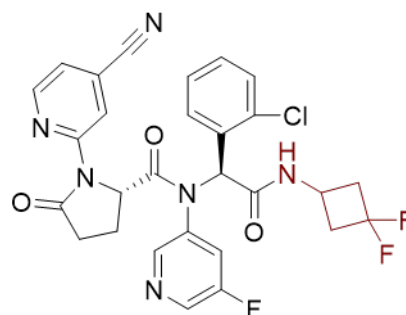
Фрагменти циклобутану присутні у лікарських засобах, що вже пройшли клінічні випробування і є у продажу. Прикладами є **Abrocitinib** – інгібітор Янус кінази 1 (JAK1), що використовується у лікуванні atopічного дерматиту; **Carboplatin** – платиновмісний хіміотерапевтичний агент другої генерації, що є аналогом цисплатина; **Ivosidenib** – інгібітор ізоцитрат дегідрогенази-1 (IDH1),



Abrocitinib



Carboplatin



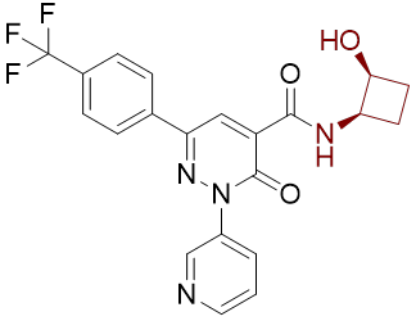
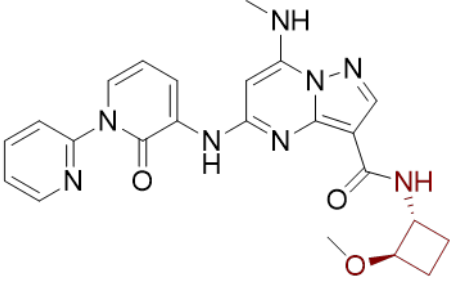
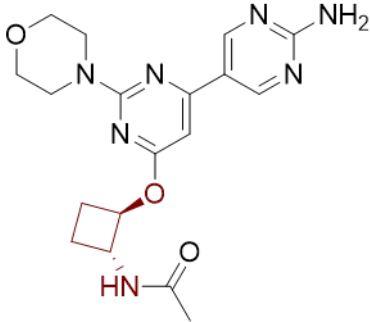
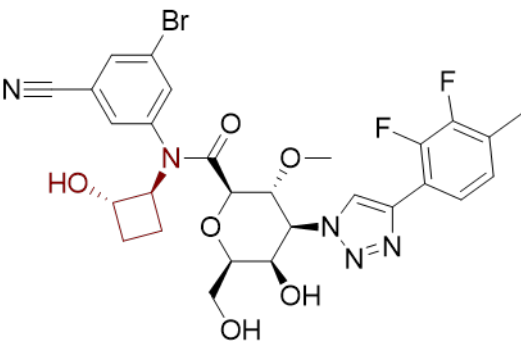
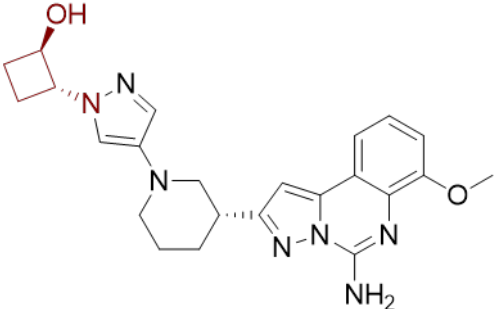
Ivosidenib

що застосовується у лікуванні лейкозу.

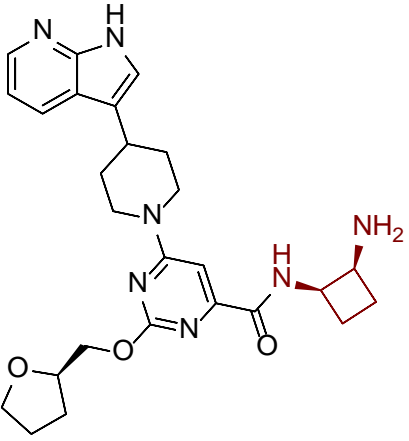
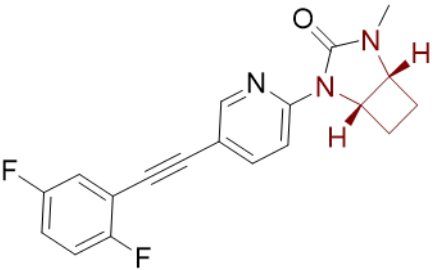
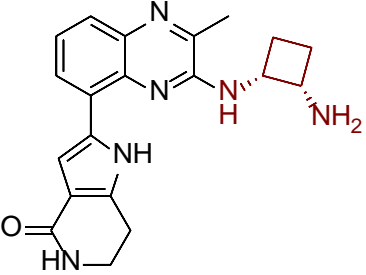
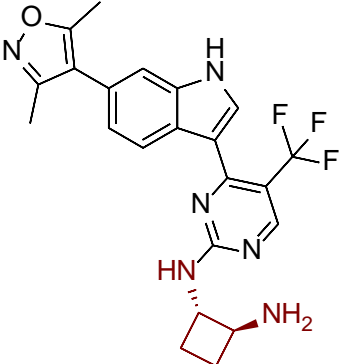
1.1.2 Фрагменти 1,2-дизаміщених циклобутанів у біологічно активних речовинах.

Пошук по датабазі Reaxys [2] дає понад 800 сполук, що проявили активність у понад мікромолярному діапазоні і містять досліджувані фрагменти для більш ніж 40 біологічних мішеней. Приклади найбільш активних сполук наведені нижче.

1.1.2.1 Фрагменти (1) та (2).

	<p>Антагоніст ($IC_{50} = 2.4 \text{ nM}$) Aryl hydrocarbon receptor [4] – транскрипційного фактору, що регулює експресію генів.</p>
	<p>Інгібітор ($IC_{50} < 200 \text{ pM}$) non-receptor tyrosine-protein kinase TYK2 [5], що належить до родини Янус кіназ і грає роль у протіканні запальних процесів. Ця речовина відома під кодовою назвою NDI-034858 і наразі успішно пройшла 2 фазу клінічних випробувань для лікування псоріазу.</p>
	<p>Інгібітор ($IC_{50} = 230 \text{ pM}$) phosphatidylinositol-3-kinase [6] – ензиму, що впливає на ріст, проліферацію та диференціацію клітин. Інгібітори PI3K можуть бути задіяні у терапії раку.</p>
	<p>Інгібітор ($IC_{50} = 17.1 \text{ nM}$) Galectin-3 [7] – білку, що бере участь у низці біологічних процесів: адгезія, ріст і диференціація клітин, клітинний цикл, апоптоз. Задіяний у таких хворобах, як рак, фіброз, хвороби серця, інсульт. Інгібітори Galectin-3 використовуються, зокрема, у лікуванні різних фіброзів та неалкогольної жирової хвороби печінки.</p>
	<p>Інгібітор ($IC_{50} = 1.8 \text{ nM}$) Adenosine A2A receptor [8]. Інгібітори A2A тестуються в імунотерапії раку та в лікуванні хвороби Паркінсона.</p>

1.1.2.2 Фрагменти (3) та (4).

	<p>Інгібітор ($IC_{50} = 110 \text{ pM}$) Tyrosine-protein kinase ресептор UFO [9], що відповідає за виживання і стимуляцію росту клітин, таргет для протиракової терапії.</p>
	<p>Інгібітор ($IC_{50} = 3 \text{ nM}$) Metabotropic glutamate ресептор 5a [10]. Інгібування mGluR5 пов'язано з антидепресивним та анксиолітичним ефектами.</p>
	<p>Інгібітор ($IC_{50} = 1.3 \text{ nM}$) Serine/threonine-protein kinase p115 [11], що кодується прото-онкогеном Pim-1.</p>
	<p>Інгібітор ($IC_{50} < 30 \text{ nM}$) Cyclin dependent kinase 7 [12], що є таргетом для протиракової терапії.</p>

1.2 Відомі методи синтезу досліджуваних у даній роботі сполук.

1.2.1 Сполука 1.

Вперше сполуку 1 у вигляді окремого діастереомеру було отримано групою Karl-Heinz Scholz, Hans-Georg Heine та Willy Hartmann [13] за допомогою фотохімічного приєднання етилену до сполуки 8 (схема 1.1).

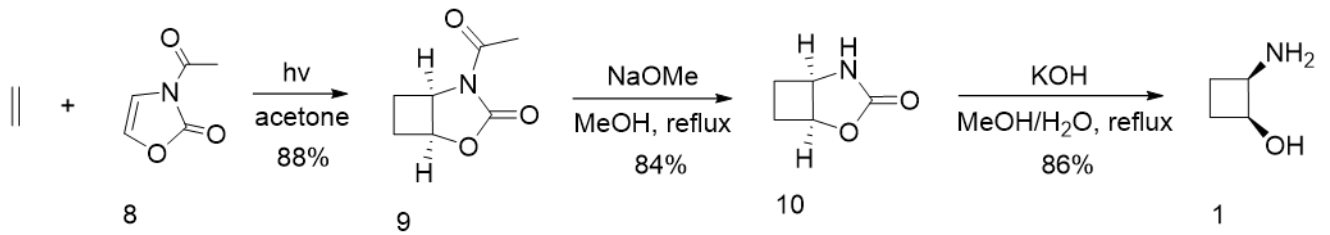


Схема 1.1

Сполука 9 може бути перетворена на сполуку 1 зняттям ацетильної групи під дією каталітичної кількості метилату натрію з наступним лужним гідролізом.

Важливо, що у статті не вказана ключова умови першої стадії – довжина хвилі світла. Також ця стадія проводиться у великому розведенні (0.11 М) у грамових кількостях, що може призвести до проблем з масштабуванням. Крім того, синтез вихідної сполуки 8 включає ще декілька непростих стадій [14] (схема 1.2).

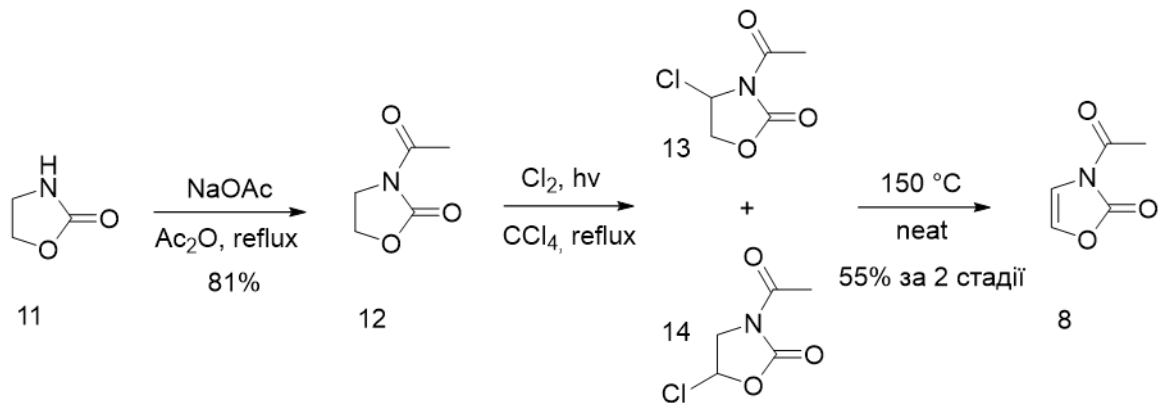


Схема 1.2

Наступний спосіб був опублікований групою Joseph G. Cannon [15]. Оскільки цій групі не вдалося повторити фотохімічну стадію, наведену вище, ними був розроблений альтернативний підхід (схема 1.3).

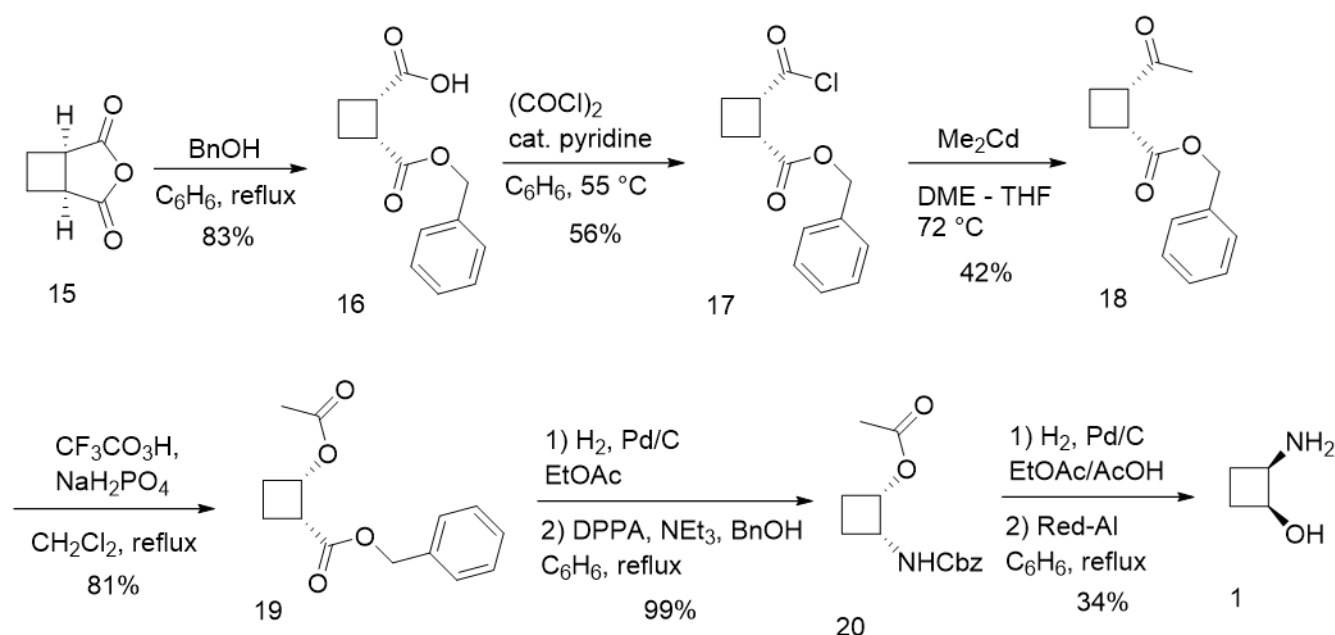


Схема 1.3

Ключовими стадіями є синтез кетона 18 з вихідної сполуки 15, його перегрупування за Байером-Віллігером та синтез гомологічного аміну через перегрупування Курціуса з наступним зняттям захисту.

Недоліками цієї схеми є її багатостадійність, низький вихід кінцевої речовини ($\approx 5\%$ за 8 стадій), необхідність використання токсичних диметилкадмію та бензену, а також вибухонебезпечного 90% пероксиду водню при генерації перокситрифтороцтової кислоти. Крім того, автори зазначають, що речовина 17 є нестабільною і має бути очищена та запущена у реакцію протягом декількох годин після її ізоляції.

Найбільш актуальний на сьогодні спосіб був описаний у статті Philippe Bisel, Elke Breitling та August Wilhelm Frahm [16] (схема 1.4).

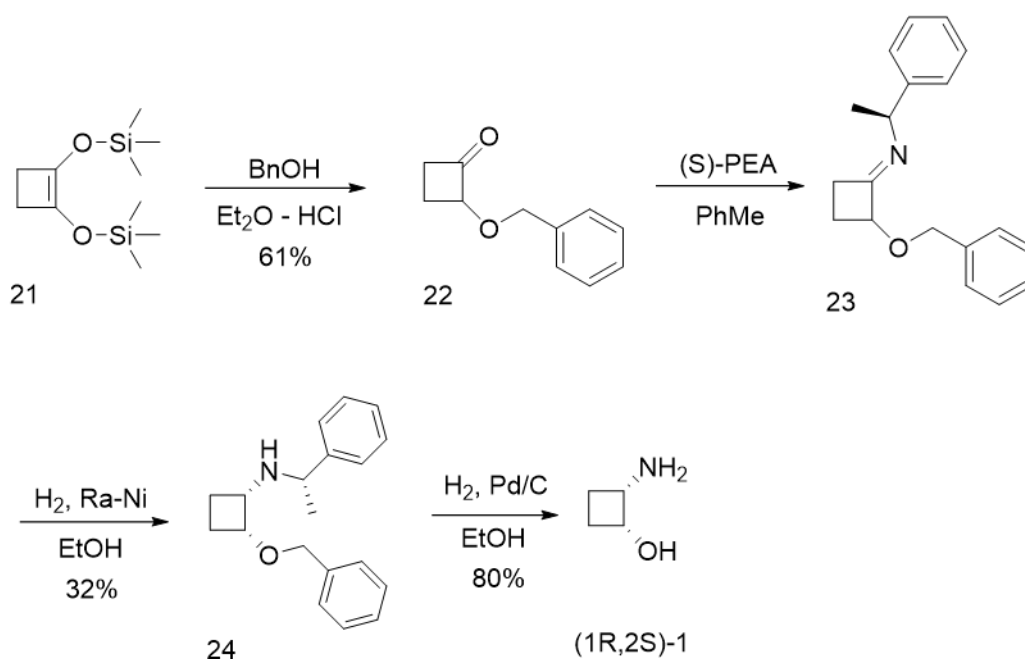


Схема 1.4

У якості вихідної використана сполука 21, яка також може бути синтезована за описаною процедурою [17]. Ключовою стадією є стереоселективне відновне амінування кетона 22 з фенетиламіном з наступним зняттям захисних груп. Можливе отримання пари енантіомерів сполуки 1 при використанні різних енантіомерів фенетиламіну. Цей спосіб є найкращим з описаних для отримання речовини 1. Його оптимізація розглянута більш детально в обговоренні експериментальних результатів.

1.2.2 Сполука 2.

У літературі наведено лише 1 спосіб синтезу сполуки 2 [18], опублікований також групою Karl-Heinz Scholz, Hans-Georg Heine та Willy Hartmann (схема 1.5).

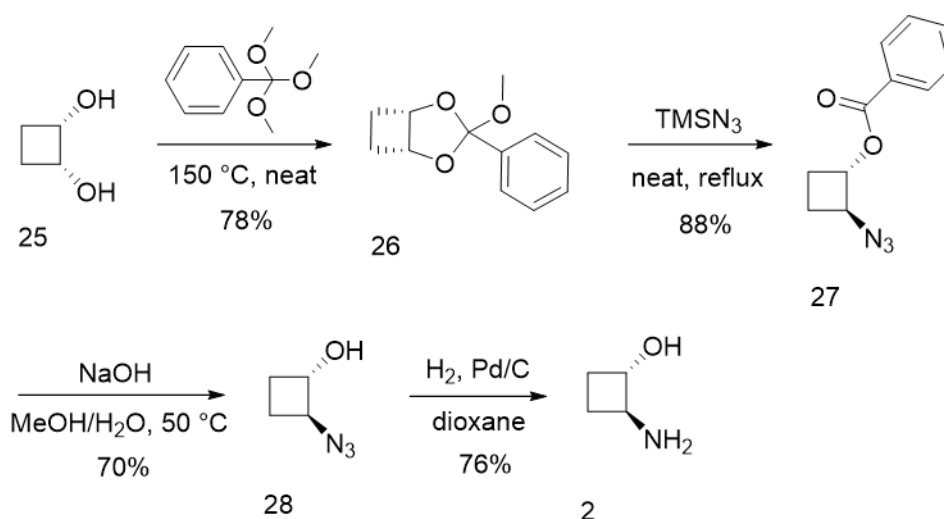


Схема 1.5

Суттєвим недоліком цього способу є умови реакції у перетворенні 26 в 27 – кип'ятіння речовини 26 у чистому триметилсилілазиді, що є вибухонебезпечною сполукою. Крім того, синтез вихідної сполуки 25 описаний одним із авторів у цій групі [19] через фотохімічне приєднання вінілен карбонату 31 (синтезований аналогічно до сполуки 8 [20]) та етилену, що повторює вже наведені вище недоліки (схема 1.6).

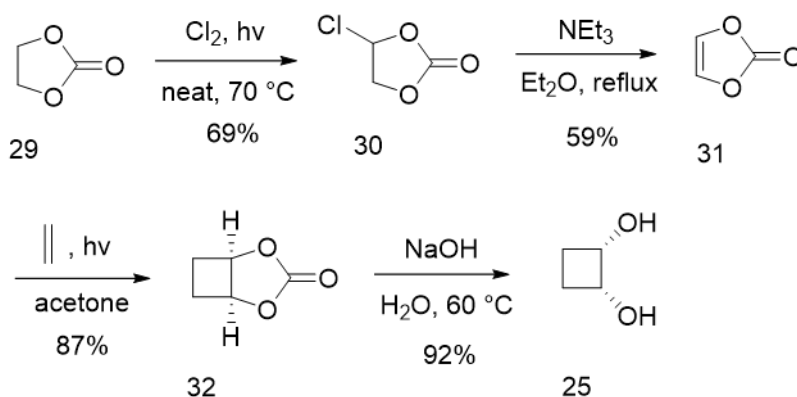


Схема 1.6

1.2.3 Діастереомерні суміші сполук 1, 2 та їх похідних.

Отримання суміші діастереомерів 34 та 35 (схема 1.7), що є монозахищеними сполуками 1 та 2 відповідно, описано у патенті [21]. Автори використовували відновлення кетона 33, що може бути отриманий в 1 стадію із речовини 21 [22].

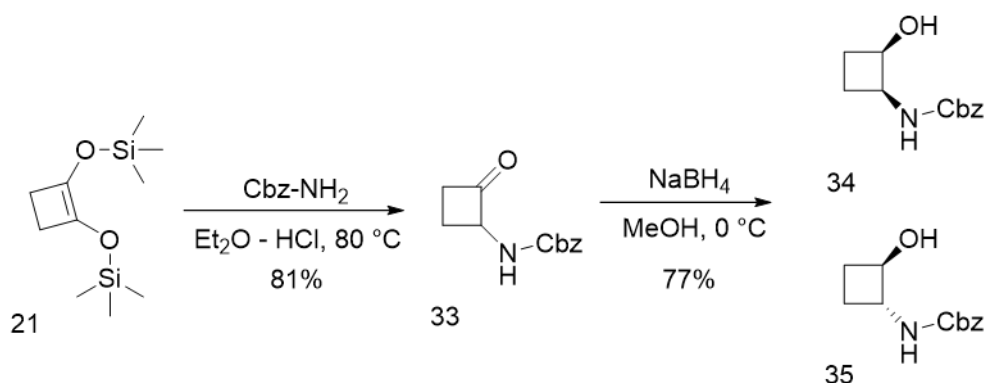


Схема 1.7

1.2.4 Незахищені циклобутан-1,2-діаміни.

Незахищені діаміни - сполуки 37 та 39 - були синтезовані Edwin R. Buchman, Alf O. Reims, Thurston Skei, та Maurice J. Schlatter [23] з використанням перегрупування Шмідта цис- і транс-циклобутан-1,2-дикарбонової кислоти (схема 1.8). Суттєвим недоліком цієї роботи є приготування і використання вибухонебезпечної азидної кислоти. Крім цього, проблематичним є отримання транс циклобутан-1,2-дикарбонової кислоти.

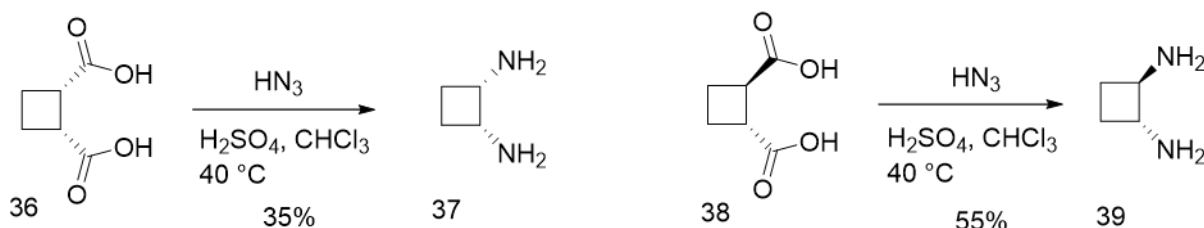


Схема 1.8

Сполука 37 також була отримана групою Karl-Heinz Scholz, Jürgen Hinz, Hans-Georg Heine, Willy Hartmann [24] з використанням подібної до присутньої у інших їх роботах фотохімії (схема 1.9).

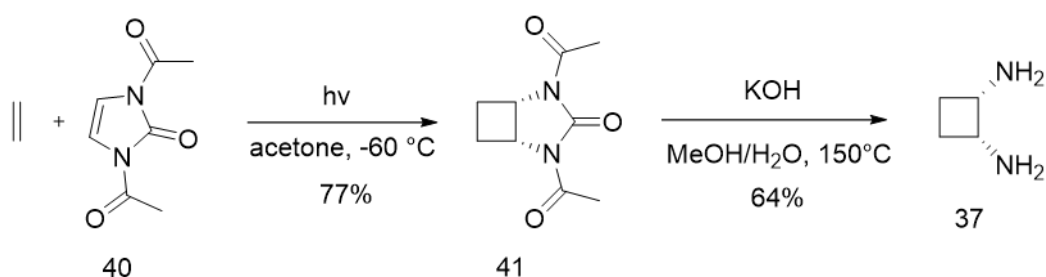


Схема 1.9

Незвичний синтез сполуки 39 був описаний Fabrice Vergne, Karolin Partogyan, David J. Aitken та Henri-Philippe Husson [25] (Схема 1.10). Сполука 43 була отримана у суміші з очікуваною сполукою 44 у співвідношенні 60:40. Отримання Cbz-похідних, розділення суміші отриманих сполук та зняття захисних груп дало цільовий діамін.

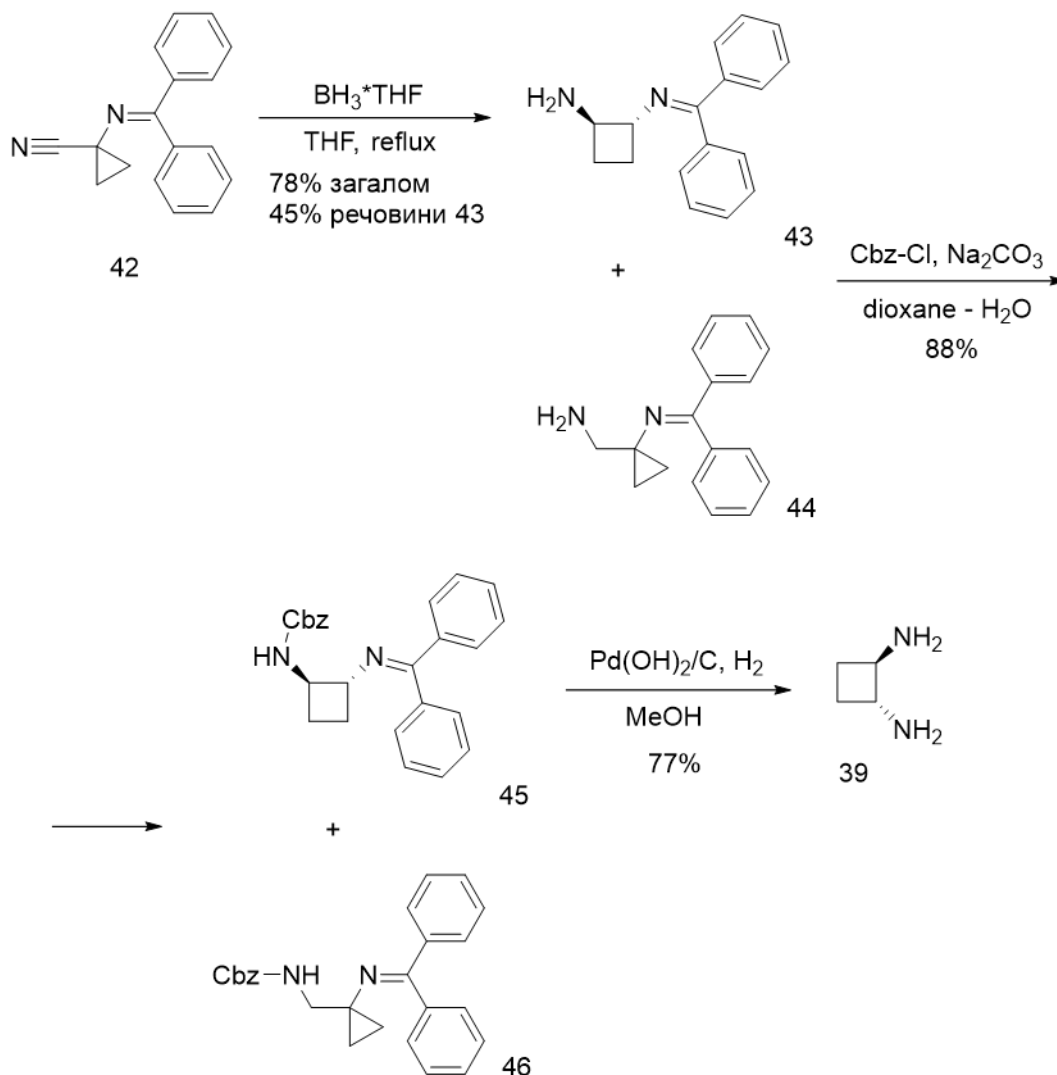


Схема 1.10

Автори зазначають, що для отримання високого виходу речовини 43 на стадії відновлення, необхідним є максимально швидке додавання 6 еквівалентів комплексу боран-ТНФ до розчину сполуки 42. Очевидно, що це призведе до проблем із масштабуванням синтезу.

1.2.5 Сполуки 3 та 4, а також інші ортогонально захищені циклобутан-1,2-діаміни.

З точки зору подальшої функціоналізації та використання сполук 37 та 39 як білдинг-блоків для медичної хімії необхідним є отримання їх у монозахищеному або ортогонально захищеному вигляді. Однак препаративних методик для отримання захищених похідних напряму зі сполук 37 та 39 не описано.

Отримання деяких захищених похідних описано в роботі Marta Sans, Ona Illa, та Rosa M. Ortuño [26]. У ній доопрацьовано ідею Edwin R. Buchman, але замість перегрупування Шмідта ключовими є 2 послідовні перегрупування Курціуса з отриманням N-захищених амінокислот та ортогонально захищених діамінів (схема 1.11).

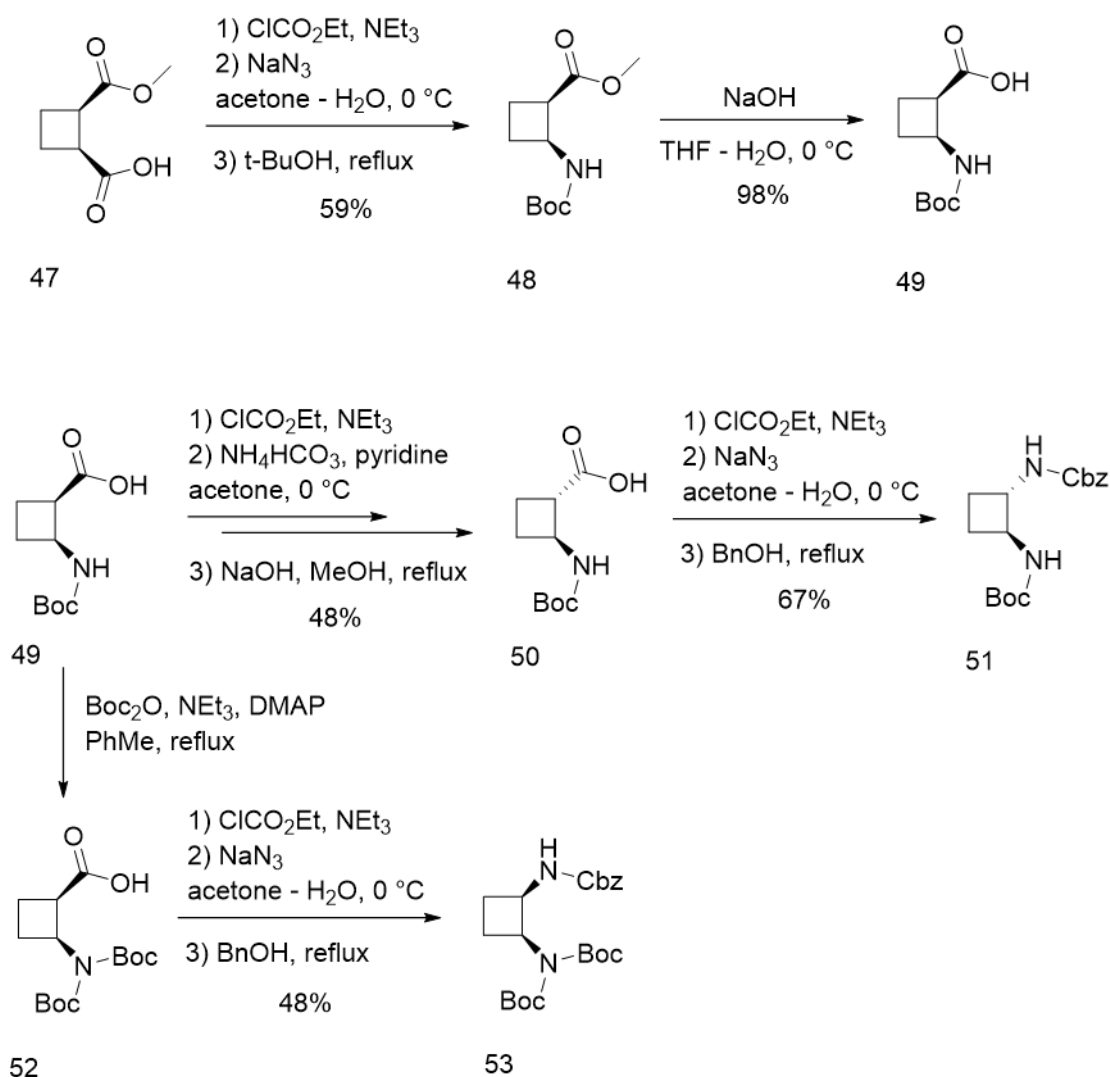


Схема 1.11

У цій роботі з отриманих сполук 51 та 53 було знято по 1 з захисних груп, отримуючи таким чином 3 цільові речовини: 4, 54 та 55 (схема 1.12).

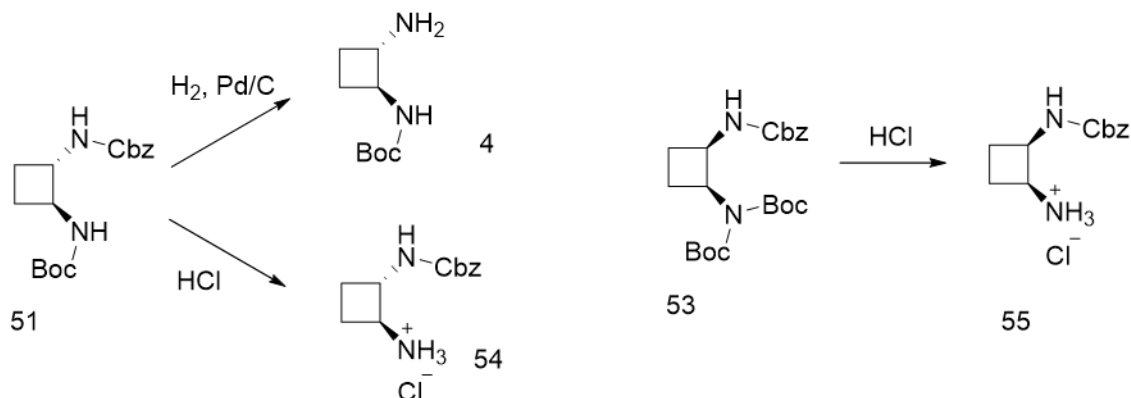


Схема 1.12

Варто зазначити, що речовини 51 та 53 були отримані в енантімерно чистому вигляді, використовуючи різні енантіомери сполуки 49.

Однак сполука 3 все ще залишається неописаною, а при спробі відтворення методик з даної статті перетворення речовини 49 у сполуку 50 не вдалося здійснити. Також з аналізу наведених у цій роботі ¹H-ЯМР-спектрів було з'ясовано, що цільові речовини були отримані з досить низькою (< 90% для 4 та 54, < 85% для 55) чистотою.

Цікавий спосіб отримання ортогонально захищеного 1,2-циклобутандіаміну описаний у роботі Thomas K. Britten, Paul D. Kemmitt, Nathan R. Halcovitch та Susannah C. Coote [27] з використанням фотохімічної циклізації 1,2-дигідропіридазинів (схема 1.13).

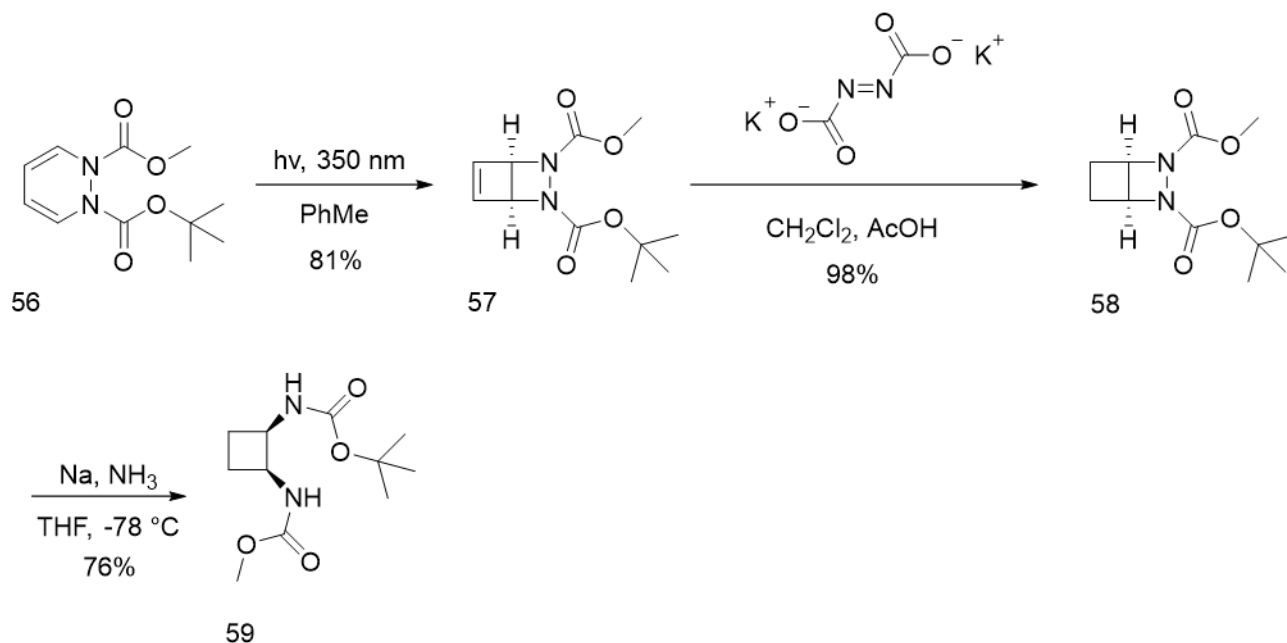
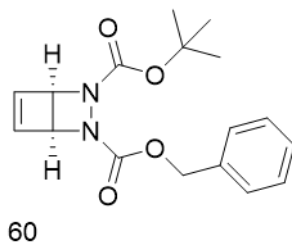


Схема 1.13

Ретельно підбираючи умови для роботи з напруженою біциклічною сполукою 57, авторами були оптимізовані наступні умови реакцій:

- фотохімічна стадія проводилася за довжини хвилі 350 нм, що сприяло високій селективності циклізації;
- у якості відновника для речовини 57 було використано згенерований *in situ* диїмід, оскільки каталітичне гідрування на гетерогенному каталізаторі призводило до утворення відповідного гексагідропіридазину;
- відновлення N-N зв'язку у системі Na/NH₃ призвело до сполуки 59 з високим виходом.

Імовірною проблемою у подальшій функціоналізації отриманої сполуки є жорсткі умови зняття метил карбамату, за яких може відбутися руйнування інших введених у цільову молекулу фрагментів. Хоча у роботі автори отримали ще один ортогонально захищений 1,2-діазетидин (сполука 60), вони не перетворили його на очікуваний захищений 1,2-циклобутандіамін. Крім того, фотохімічне перетворення, хоча й було відмасштабоване на граміві кількості речовини, проводилося у великому розведенні ($\approx 1:100$ w/V).



1.3 Висновки до розділу.

Включення до біологічно активних речовин циклобутанових фрагментів є перспективним напрямком досліджень, при чому існують описані речовини з наявним у них фрагментом 1,2-дизаміщеного циклобутану і дослідженою біологічною активністю. Розробка і покращення методик синтезу 1,2-дизаміщених циклобутанів, зокрема речовин 1, 2, 3, 4, є доцільними через брак відтворюваних та здатних до масштабування способів їх отримання.

РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

2.1 Синтез сполуки 1

За основу для схеми синтезу (схема 2.1) була взята робота Philippe Bisel, Elke Breitling та August Wilhelm Frahm [16]. У якості вихідної сполуки було обрано сполуку 21, оскільки вона наразі вже є комерційно доступною.

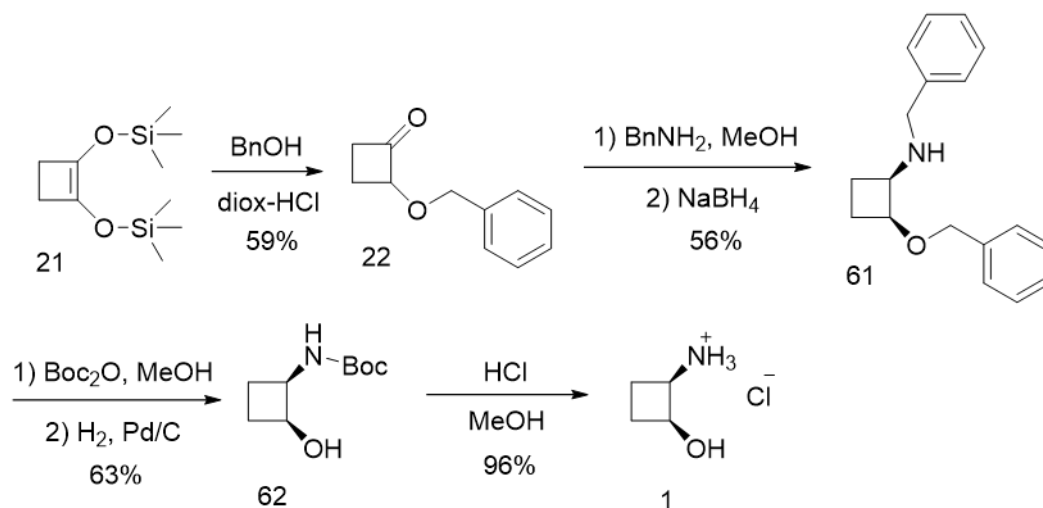


Схема 2.1

Речовина 22 була успішно синтезована за модифікованою методикою з роботи, наведеної вище. Оскільки навіть за високого вакууму (≈ 1 мм. рт. ст.) сполука 22 має температуру кипіння, вищу за 100 °С, при фракційній вакуумній дистиляції великих (> 200 г) кількостей сполуки спостерігався розклад її частини з утворенням неідентифікованих високомолекулярних речовин, що знижувало вихід реакції до 30-40%. У якості альтернативного способу очистки було використано колонкову хроматографію, за якої отриманий вихід був співставний з описаним. Спектральні дані ідентичні до наведених у роботі.

Для перетворення речовини 22 у сполуку 61 було вирішено використати методику відновного амінування без виділення проміжного іміну, оскільки у роботі [16] ця стадія проходить з помірним виходом і чистотою через ізомеризацію проміжного іміну при нагріванні за рахунок можливого 1,2-перегрупування. Також було використано бензиламін замість (R)- або (S)-фенетиламіну, оскільки метою роботи було одержання рацемату сполуки 1.

Відновлення проміжного іміну боргідридом натрію у метанолі призвело до одержання сполуки 61 з задовільним виходом і гарною діастереоселективністю (цис/транс = 84:16).

Для більш простої подальшої очистки речовину 61 було переведено у бок-похідну і перетворено на цільову речовину 62 в умовах каталітичного гідрування. Варто зазначити, що для проведення цього перетворення потрібні були досить високі температура і тиск, за яких утворювалась значна кількість побічних продуктів.

Вихід і швидкість стадії гідрування суттєво залежали від чистоти вихідної сполуки. Хоча після хроматографічної очистки сполуки 61, вона та її бок-похідна були спектрально практично чистими, однак вони містили невелику кількість забарвлених домішок. Ці домішки отруювали каталізатор і призводили до отримання побічних продуктів, зокрема гідрування бензольних фрагментів до циклогексильних через підвищення температури і тиску водню, необхідних для проведення реакції. Ця проблема могла бути усунена флеш-хроматографією бок-похідної речовини 61 та перемішуванням її розчину з невеликою кількістю активованого вугілля.

Очистка речовини 62 кристалізацією з гексану та подальшим зняттям захисної групи з кількісним виходом призвели до гідрохлориду цільової речовини 1.

2.2 Синтез сполук 5, 6 та 7

Для отримання сполук 5, 6 та 7 було синтезовано спільний ключовий інтермедіат – сульфурвмісну сполуку 64, виходячи з речовини 62 (схема 2.2). Активація гідроксильної групи утворенням відповідного мезилату і подальше S_N2 заміщення призвели до стереоспецифічного введення тіоацетильної групи.

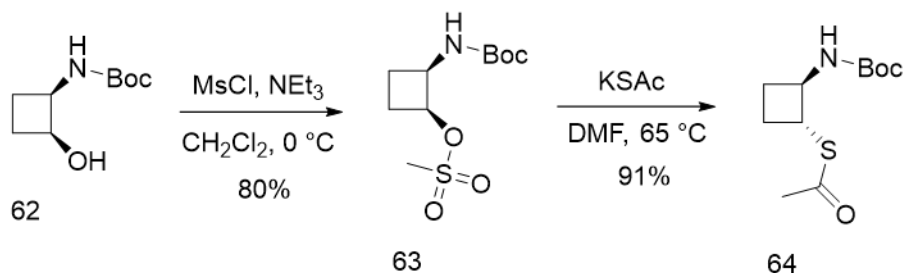


Схема 2.2

Зняттям захисних груп зі сполуки 64 було отримано речовину 7 (схема 2.3). Сполуку 65 було очищено кислотно-основною екстракцією, а гідрохлорид сполуки 7 – перекристалізацією з суміші етил ацетат : метанол = 5:1.

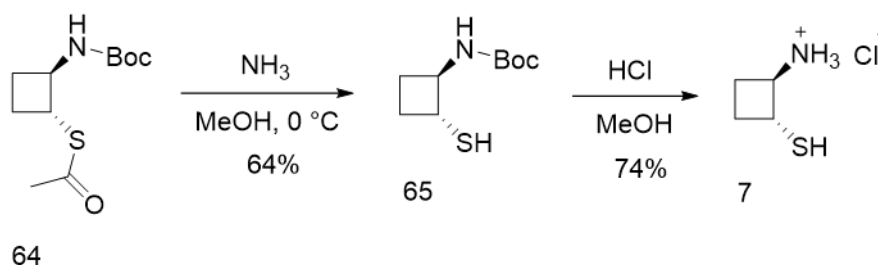


Схема 2.3

Окиснення сполуки 64 хлором при 0 °С дало відповідний сульфохлорид 66 (схема 2.4). Порцію речовини 66 без попередньої очистки було оброблено суспензією фториду калію в ацетонітрилі у присутності 18-crown-6. Після очистки реакційної маси колонковою хроматографією отримано цільову сполуку 5. Іншу порцію речовини 66 було оброблено аміаком у розчині в THF з утворенням сполуки 67. Зняття захисної групи дало гідрохлорид сполуки 6, що був очищений кристалізацією з суміші етил ацетат : метанол = 1:1.

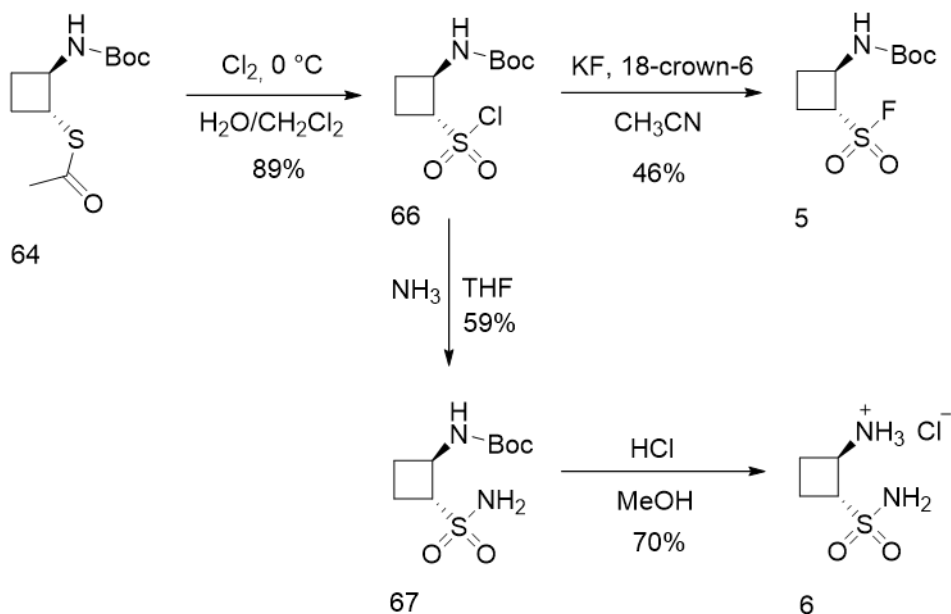


Схема 2.4

2.3 Синтез сполуки 2

Для синтезу сполук 2, 3 та 4 було отримано спільний ключовий інтермедіат – кетон 71 за наведеною нижче схемою 2.5.

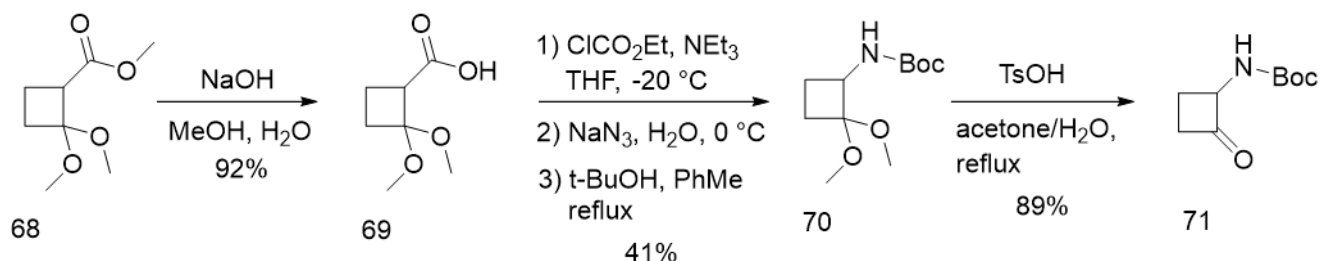


Схема 2.5

Перегрупування Курціуса речовини 69, отриманої лужним гідролізом вихідної сполуки 68, призводить до проміжної сполуки 70 з помірним виходом. Зняття ацетального захисту дає цільовий кетон 71.

Вихідна речовина 68 може бути синтезована за описаною методикою [27] через термічне [2+2] приєднання метил акрилату до 1,1-диметоксиетилену (схема 2.6). Спектральні дані ідентичні до наведених у роботі, вихід співставний з описаним.

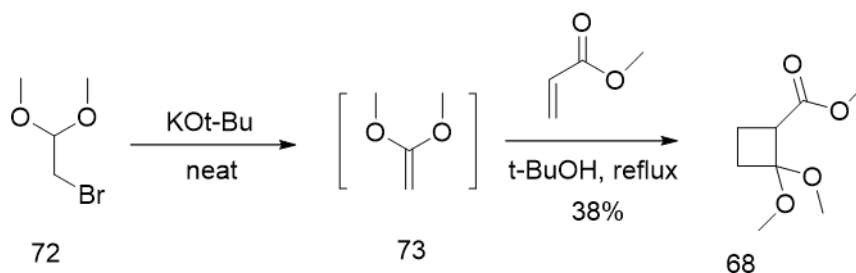


Схема 2.6

Відновлення кетону 71 боргідридом натрію в метанолі дає захищений транс-амінол 74 з високим виходом та діастереоселективністю (цис/транс $\approx 1/10$). Невелику кількість цис-ізомеру та інші домішки було відділено колонковою хроматографією з наступною кристалізацією сполуки 74 з суміші гексан : етил ацетат = 5 : 1. Зняття захисної групи дає цільову речовину 2 (схема 2.7).

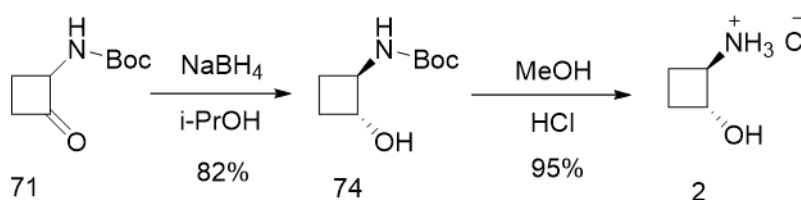


Схема 2.7

Аналогічно до синтезу сполуки 64, була здійснена спроба отримати відповідний цис-ізомер 76 (схема 2.8). Однак після обробки мезилату 75 тіоацетатом калію у диметилформаміді була виділена лише суміш неідентифікованих продуктів, що містила у ЯМР сигнали, які відповідають фрагментам циклопропану.

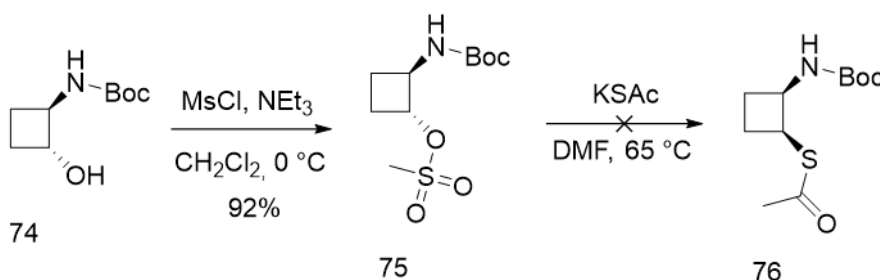


Схема 2.8

2.4 Синтез сполук 3 та 4

Суміш діастереомерів сполук 3 та 4 була отримана з кетону 71 через утворення оксиму 77 та його відновлення на нікелі Ренея у насиченому аміаком метанолі (схема 2.9).

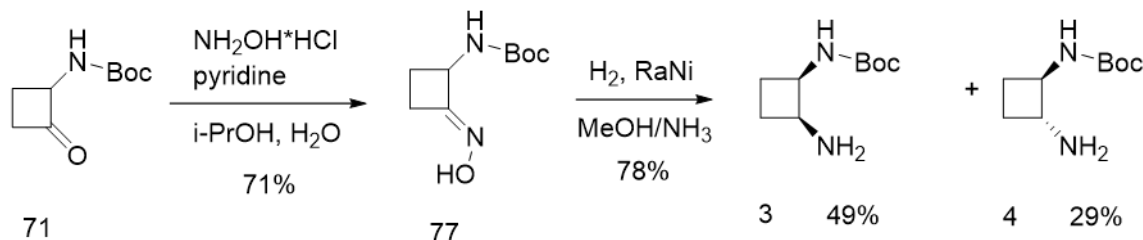


Схема 2.9

Діастереомери бок-діаміну були препаративно розділені за допомогою колонкової хроматографії з загальним виходом у 78%. Варто відзначити, що реакція відновлення була дуже чутлива до розведення і якості каталізатора, найкращі результати були отримані з розведенням >20:1 (V/w). Крім того, відновлення за відсутності аміаку проходило зі значно нижчим виходом через рівноважну реакцію утвореного аміну з вихідним оксимом.

2.5 Рентгеноструктурний аналіз отриманих сполук.

Для сполук 1, 62, 2, 3 та 65 було підтверджено структуру і конфігурацію, а також визначено конформацію у твердому стані методом рентгеноструктурного аналізу. Конформація виявилася класичною для циклобутанів, з середньою амплітудою вигину кільця $Q = 0.257 \text{ \AA}$. У транс-ізомерах замісники займали виключно псевдоаксіальні позиції, тоді як в цис-ізомерах – і псевдоаксіальні, і псевдоекваторіальні.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Методики синтезу

Речовина 22

До холодного (0 °С) насиченого розчину хлороводню у діоксані було додано 141 г (1.30 моль) бензилового спирту однією порцією та 250 г (1.08 моль) 1,2-біс((триметилсиліл)окси)циклобут-1-ену по краплях, витримуючи температуру нижче 10 °С.

Утворений розчин перемішувався ніч за кімнатної температури, після чого був упарений на роторному випаровувачі.

Залишок було очищено колонковою хроматографією із використанням суміші гексан : етилацетат = 4:1 у якості елюенту ($R_f = 0.52$). Жовте масло, вихід = 112 г, 59%.

Речовина 61

До розчину сполуки 22 (112 г, 636 ммоль) у метанолі (1 Л) було додано 75 г (700 ммоль) бензил аміну однією порцією. Утворений розчин перемішувався 3 години за кімнатної температури, після чого був охолоджений до 0 °С. До розчину було додано 24.3 г (640 ммоль) боргідриду натрію невеликими порціями, витримуючи температуру у межах 0-10 °С.

Утворена суміш перемішувалася ніч за кімнатної температури. Після цього розчинник було упарено на роторному випаровувачі. Залишок було розчинено у суміші 700 мл етил ацетату та 700 мл води. Органічний шар було відділено, висушено над безводним сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі.

Утворену сполуку 61 було очищено за допомогою колонкової хроматографії з використанням суміші гексан : етилацетат : триетиламін = 20:1:0.45 у якості елюенту ($R_f = 0.24$). Цільовий продукт 61 був отриманий у вигляді жовтого масла.

Вихід = 96 г, 56%.

Речовина 62

Сполуку 61 (95 г, 355 ммоль) було розчинено у 600 мл метанолу. До утвореного розчину було додано 93 г (426 ммоль) Woc_2O порціями при перемішуванні. Після припинення виділення газу утворений розчин перемішувався протягом 60 хвилин, після чого був упарений на роторному випаровувачі. Отриманий залишок був розчинений у 150 мл суміші гексан : етилацетат = 5:1, після чого був нанесений на тонкий шар силікагелю (600 мл). Силікагель був промитий 4 порціями по 600 мл наведеної вище суміші, фільтрат був упарений і розчинений у 600 мл метанолу. До утвореного розчину було додано 15 г активованого вугілля, отримана суспензія перемішувалася 30 хвилин. Після цього вугілля було відфільтровано і промито 2 порціями по 200 мл метанолу. Утворений розчин було перенесено до 1.4 Л автоклаву і обережно додано 15 г паладію (10% на вугіллі).

Утворена суспензія перемішувалася 48 годин при 90 атм. H_2 та 60 °С, після чого каталізатор було відфільтровано і утилізовано, а фільтрат упарено на роторному випаровувачі.

Отриману сполуку 62 було розчинено у 250 мл гексану при кипінні, після чого поміщено у холодильник при -10 °С на ніч. Утворений аморфний осад було відфільтровано і промито на фільтрі двома порціями по 100 мл гексану. Цільовий продукт 62 був одержаний у вигляді білого аморфного порошку. Вихід = 42 г, 63 %.

Речовина 1

До охолоджених до 0°С 250 мл метанолу було додано 35 мл ацетил хлориду по краплях, витримуючи температуру у межах 0-10 °С. До утвореного розчину було додано сполуку 62 (25 г, 134 ммоль) однією порцією.

Утворений розчин перемішувався протягом 1 години за кімнатної температури, після чого був упарений на роторному випаровувачі.

Залишок після упарювання містив чисту речовину 1 у вигляді рожевого кристалічного порошку. Вихід = 15.8 г, 96%.

Речовина 63

Мезил хлорид (29.6 г, 258 ммоль) був доданий до охолодженого до 0 °С розчину сполуки 62 (40 г, 214 ммоль) та триетиламіну (43.8 г, 433 ммоль) у 800 мл дихлорметану.

Реакційна суміш перемішувалася 30 хвилин за кімнатної температури, після чого була промита водою (2 x 800 мл) та насиченим розчином NaHCO_3 (800 мл). Органічний шар було відділено, висушено над безводним сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі.

Залишок після упарювання містив чисту речовину 63 у вигляді жовтого аморфного порошку. Вихід = 45.6 г, 80%.

Речовина 64

Тіоацетат калію (40 г, 350 ммоль) був доданий до розчину сполуки 63 (45.6 г, 172 ммоль) у DMF (700 мл). Утворений розчин перемішувався при 65 °С протягом 62 годин.

Реакційна суміш була розведена водою (1.5 Л) та проекстрагована етил ацетатом (1 Л). Органічний шар був промитий водою (3 x 750 мл), відділений, висушений над безводним сульфатом натрію та упарений на роторному випаровувачі.

Залишок після упарювання містив чисту речовину 64 у вигляді коричневого аморфного порошку. Вихід = 38.6 г, 91%.

Речовина 65

Сполуку 64 (9.2 г, 37.5 ммоль) було розчинено у метанолі (100 мл) та охолоджено до 0 °С. Через розчин було пропущено потік аргону протягом 10 хвилин, після чого потік аміаку протягом 60 хвилин, витримуючи температуру нижче 5°С.

Утворений розчин був упарений на роторному випаровувачі та розчинений у 100

мл 1.2 М розчину NaOH у воді. Водний шар було проекстраговано МТБЕ (3 x 50 мл), закислено NaHSO₄ до рН = 2 та проекстраговано МТБЕ (2 x 70 мл). Об'єднані органічні фази з екстракції після закислення було висушено над безводним сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі.

Залишок після упарювання містив чисту речовину 65 у вигляді коричневого аморфного порошку. Вихід = 4.9 г, 64%.

Речовина 7

Через охолоджений до 0°С метанол (50 мл) було пропущено потік аргону протягом 10 хвилин, після чого було додано 7 мл ацетил хлориду по краплях в атмосфері аргону, витримуючи температуру у межах 0-10 °С. До утвореного розчину було додано сполуку 65 (4.9 г, 24.1 ммоль) однією порцією.

Утворений розчин перемішувався протягом 1 години за кімнатної температури, після чого був упарений на роторному випаровувачі.

Залишок після упарювання був перекристалізований з суміші етил ацетат : метанол = 5:1. Вихід = 2.49 г, 74%, коричневі кристали.

Речовина 66

Сполуку 64 (20 г, 81.5 ммоль) було розчинено у суміші 200 мл дихлорметану та 200 мл води, після чого охолоджено до 0 °С. Через розчин було пропущено потік Cl₂ протягом 30 хвилин, витримуючи температуру нижче 5 °С.

Органічний шар було відділено, висушено над безводним сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі.

Залишок після упарювання містив речовину 66 у вигляді жовтого масла. Вихід = 19.6 г, 89%.

Речовина 5

До розчину сполуки 66 (9 г, 33.4 ммоль) в 100 мл ацетонітрилу було додано 18-crown-6 (0.43 г, 1.6 ммоль) та KF (3.87 г, 66.7 ммоль). Утворена суспензія перемішувалася протягом 24 годин.

Реакційна суміш була упарена на роторному випаровувачі, залишок після упарювання було очищено колонковою хроматографією. Елюент – гексан : етил ацетат = 6:1, $R_f = 0.17$. Вихід = 3.86 г, 46%, білий порошок.

Речовина 67

Сполука 66 (9 г, 33.4 ммоль) була розчинена у 30 мл THF. Утворений розчин був доданий по краплях до насиченого, охолодженого до 0 °C розчину аміаку в 200 мл THF. Через утворену суспензію було пропущено потік аміаку протягом 10 хвилин.

Утворений осад було відфільтровано і промито теплим THF (2x100 мл). Фільтрат було упарено і очищено колонковою хроматографією. Елюент – гексан : етил ацетат = 1:1, $R_f = 0.36$. Вихід = 4.92 г, 59%, білий порошок.

Речовина 6

До охолоджених до 0°C 50 мл метанолу було додано 7 мл ацетил хлориду по краплях, витримуючи температуру у межах 0-10 °C. До утвореного розчину було додано сполуку 67 (4.8 г, 19.2 ммоль) однією порцією.

Утворений розчин перемішувався протягом 1 години за кімнатної температури, після чого був упарений на роторному випаровувачі.

Залишок після упарювання був перекристалізований з суміші етил ацетат : метанол = 1:1. Вихід = 2.51 г, 70%, білий порошок.

Речовина 68

До 500 г (2.96 моль) 2-бромо-1,1-диметоксиетану було додано 340 г (3.04 моль) трет-бутилату калію з інтенсивним перемішуванням, витримуючи температуру нижче 70 °С.

Утворена суспензія перемішувалася протягом 60 хвилин, після чого цільова речовина (1,1-диметоксиетилен) була виділена дистиляцією з реакційної суміші за атмосферного тиску у вигляді розчину у трет-бутанолі. Вихід = 390 г.

До отриманого розчину було додано 400 мл трет-бутанолу та 195 г (2.26 моль) метил акрилату. Отримана суміш кип'ятилася 12 днів в атмосфері аргону, після чого леткі компоненти було упарено на роторному випаровувачі, а залишок очищено вакуумною дистиляцією (т.к 56 °С при 1 мм. рт. ст.). Вихід = 196 г, 38%, безбарвна рідина.

Речовина 69

До розчину сполуки 68 (174 г, 1 моль) у 1 Л метанолу було додано розчин гідроксиду калію (112 г, 2 моля) у 1 Л води однією порцією. Утворена перемішувалася 16 годин при кімнатній температурі.

Після цього більша частина метанолу була упарена на роторному випаровувачі. Водний розчин, що залишився, був промитий 500 мл МТБЕ, охолоджений до 10°С і закислений гідросульфатом натрію до рН = 2. Утворена емульсія була проекстрагована 1Л етил ацетату. Органічний шар було відділено, висушено над безводним сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі.

Цільовий продукт 69 був отриманий у вигляді безбарвного масла. Вихід = 147 г, 92%.

Речовина 70

Сполуку 69 (147 г, 0.92 моль) було розчинено у 1.5 Л тетрагідрофурану і охолоджено до -20°C у атмосфері аргону. До розчину було додано триетиламін (280 г, 2.77 моль) та етил хлорформіат (200 г, 1.84 моль) по краплях з механічним перемішуванням, підтримуючи температуру нижче -10°C . Утворена суспензія перемішувалась 1 годину за зазначеної температури, після чого до неї був доданий невеликими порціями розчин азиду натрію (180 г, 2.77 моль) у 900 мл води, підтримуючи температуру близько 0°C . Утворений розчин перемішувався ще 2 години за кімнатної температури.

Після цього розчин було розведено додаванням 2 Л води та екстраговано у 2.5 Л етил ацетату. Органічний шар було відділено, промито 1 Л концентрованого водного розчину соди, висушено над безводним сульфатом натрію та сконцентровано на роторному випаровувачі до ~ 400 мл.

Утворений концентрований розчин був розбавлений у 1 Л толуену, після чого до нього було додано 680 г (9.19 моль) трет-бутанолу однією порцією. Утворений розчин кип'ятився 48 годин, після чого був упарений на роторному випаровувачі.

Отримана після упарювання речовина 70 була очищена за допомогою колонкової хроматографії із використанням суміші гексан : етил ацетат = 7:1 у якості елюенту, $R_f = 0.45$. Безбарвне масло, вихід = 86.3 г, 41%.

Речовина 71

До розчину речовини 70 (85.8 г, 371 ммоль) у суміші 900 мл ацетону та 300 мл води було додано 7.06 г (37.1 ммоль) гідрату пара-толуенсульфокислоти.

Утворена емульсія кип'ятилася протягом 45 хвилин, після чого більша частина ацетону була упарена на роторному випаровувачі. Отриманий розчин був розведений у 500 мл води, сульфокислота була нейтралізована обережним порціонним додаванням соди до припинення виділення газу. Розчин був проекстрагований двома порціями по 500 мл етил ацетату. Об'єднані органічні

фази були висушені над безводним сульфатом натрію та упарені на роторному випаровувачі.

Отриманий продукт 71 був очищений за допомогою колонкової хроматографії із використанням суміші гексан : етилацетат = 3:1 у якості елюенту, $R_f = 0.27$. Білий порошок, вихід = 61.2 г, 89%.

Речовина 74

До розчину сполуки 71 (30 г, 162 ммоль) у 200 мл ізопропанолу було додано 6.3 г (166 ммоль) боргідриду натрію невеликими порціями, підтримуючи температуру не вище 25 °С. Утворена суспензія перемішувалася ніч за кімнатної температури.

Ізопропанол було упарено на роторному випаровувачі, залишок було розчинено у суміші 400 мл води та 400 мл етил ацетату. Органічний шар було відділено, висушено над безводним сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі.

Залишок – забруднену суміш діастереомерів ~10:1 – було очищено за допомогою колонкової хроматографії із використанням суміші гексан : етилацетат = 1:1 у якості елюенту, $R_f = 0.38$. Залишок після упарювання елюенту було кристалізовано із суміші гексан : етилацетат = 5:1. Білий порошок, вихід = 24.8 г, 82%.

Речовина 2

До охолоджених до 0°C 200 мл метанолу було додано 28 мл ацетил хлориду по краплях, витримуючи температуру у межах 0-10 °С. До утвореного розчину було додано сполуку 74 (16.5 г, 88.1 ммоль) однією порцією.

Утворений розчин перемішувався протягом 1 години, після чого був упарений на роторному випаровувачі.

Залишок після упарювання містив чисту речовину 1 у вигляді білого кристалічного порошку. Вихід = 10.3 г, 95%.

Речовина 75

Мезил хлорид (1.48 г, 12.9 ммоль) був доданий до охолодженого до 0 °С розчину сполуки 74 (2 г, 10.7 ммоль) та триетиламіну (2.19 г, 21.6 ммоль) у 40 мл дихлорметану.

Реакційна суміш перемішувалася 30 хвилин за кімнатної температури, після чого була промита водою (2 x 40 мл) та насиченим розчином NaHCO₃ (40 мл). Органічний шар було відділено, висушено над безводним сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі.

Залишок після упарювання містив чисту речовину 75 у вигляді жовтого аморфного порошку. Вихід = 2.62 г, 92%.

Речовина 77

Гідрохлорид гідроксиламіну (45.2 г, 650 ммоль) був розчинений у суміші 250 мл води та 73.5 г (930 ммоль) піридину. Утворений розчин був доданий до розчину 30 г (162 ммоль) сполуки 71 у 200 мл ізопропанолу однією порцією при перемішуванні. Реакційна суміш перемішувалася протягом 48 годин.

Після цього більша частина ізопропанолу була упарена на роторному випаровувачі. Залишок був розведений у 200 мл води і проекстрагований двома порціями етил ацетату по 300 мл. Об'єднані органічні фази було висушено над безводним сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі.

Отриману речовину було кристалізовано із суміші гексан : дихлорметан = 3:1. Білий порошок, вихід = 23г, 71%.

Речовини 3 та 4

До суспензії 15 г алюміній-нікелевого сплаву у 150 мл води було додано 30 г гідроксиду натрію невеликими порціями без охолодження. Утворену суспензію перемішували при 70 °С протягом 2 годин, після чого розчин було декантовано, осад промито 3 порціями по 50 мл води та 3 порціями по 50 мл метанолу.

Розчин сполуки 77 (22г, 110 ммоль) у 400 мл метанолу, насиченого аміаком, було перенесено до 700 мл автоклаву і додано приготований нікель Ренея. Утворена суспензія перемішувалася при 50 атм. H_2 за кімнатної температури, після чого каталізатор був відфільтрований і утилізований. Після упарювання фільтрату отримано суміш речовин 3 та 4.

Речовини 3 та 4 були розділені за допомогою колонкової хроматографії з елюентом гексан : етил ацетат : триетиламін = 1:3:1. Вихід речовини 3 = 10 г, 49%. Білий порошок, $R_f = 0.37$. Вихід речовини 4 = 5.9 г, 29%. Білий порошок, $R_f = 0.22$.

3.2 Спектральні дані отриманих сполук

N-бензил-2-(бензилокси)циклобутан-1-амін (61)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.24 (m, 10H), 4.59 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.18 (td, $J = 5.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.82–3.72 (m, 2H), 3.48–3.38 (m, 1H), 2.23 (br. s, 1H), 2.14–2.04 (m, 1H), 2.03–1.88 (m, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 140.5, 138.6, 128.33, 128.32, 128.28, 127.6, 127.5, 126.8, 76.4, 70.4, 56.3, 51.5, 26.5, 24.2.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 268.1693.

трет-Бутил цис-(2-гідроксициклобутил)карбамат (62)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.32 (sz, 1H), 4.09–3.90 (m, 1H), 3.69 (br. s, 1H), 2.12–1.9w (m, 2H), 1.91–1.70 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 79.4, 69.1, 49.9, 28.3, 27.2, 25.4.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 210.1101.

цис-2-Гідроксициклобутан-1-амінію хлорид (1)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (s, 3H), 5.73 (br. s, 1H), 4.25 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.15–2.00 (m, 2H), 1.98–1.85 (m, 1H), 1.85–1.75 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 64.8, 50.1, 28.1, 20.2.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + Na]^+$ 110.0579.

цис-2-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)циклобутил метансульфонат (63)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.22–4.99 (m, 2H), 4.40 (br. s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.31–2.20 (m, 2H), 2.20–2.11 (m, 1H), 2.11–2.02 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 79.9, 79.0, 48.9, 38.1, 28.3, 26.2, 25.8.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + Na]^+$ 288.0876.

S-(транс-2-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)циклобутил) етантіоат (64)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.14 (s, 1H), 4.02–3.89 (m, 1H), 3.83 (q, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.35–2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (q, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.76 (quint, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.60 (quint, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.35 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 196.0, 154.7, 79.3, 52.8, 43.0, 30.3, 28.34, 28.28, 22.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + Na]^+$ 268.0976.

трет-Бутил транс-(2-меркаптоциклобутил)карбамат (65)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.97–3.67 (m, 1H), 3.13 (quint, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.29 (q, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.18 (q, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.70 (quint, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.54 (quint, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 79.5, 57.0, 40.7, 28.4, 27.6, 27.1.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + Na]^+$ 226.0873.

транс-2-Меркаптоциклобутан-1-амінію хлорид (7)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.61 (br. s, 3H), 3.54 (quint, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.48–3.42 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.24 (q, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.13 (q, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.97 (quint, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.70 (quint, $J = 9.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 54.8, 36.5, 27.0, 23.7.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ 104.0529.

трет-Бутил транс-(2-(флуоросульфоніл)циклобутил)карбамат (5)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.97 (s, 1H), 4.65–4.20 (m, 2H), 2.48–2.13 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 80.6, 59.1, 48.7, 28.2, 25.7, 17.7.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ 46.7.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + \text{NH}_4]^+$ 271.1124.

трет-Бутил транс-(2-сульфамоїлциклобутил)карбамат (67)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (s, 2H), 5.15 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.42 (quint, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.68 (q, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.37–2.26 (m, 1H), 2.14 (quint, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.91 (quint, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.40 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 80.7, 64.7, 48.2, 28.2, 24.6, 17.3.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + \text{Na}]^+$ 273.0874.

транс-2-Сульфамоїлциклобутан-1-амінію хлорид (6)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (s, 3H), 7.04 (s, 2H), 4.05 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.84 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.21 – 1.95 (m, 4H).

^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ 59.5, 46.4, 21.9, 18.3.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ 151.0537.

2,2-диметоксициклобутан-1-карбонова кислота (69)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.33 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.33 (td, $J = 10.8, 8.6$ Hz, 1H), 2.19–1.99 (m, 3H), 1.94–1.84 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 176.6, 103.0, 49.4, 48.7, 29.8, 14.2.

GC-MS (EI) m/z : 129 $[M - \text{CH}_3\text{O}]^+$, 115 $[M - \text{CO}_2 - \text{H}]^+$.

трет-Бутил (2,2-диметоксициклобутил)карбамат (70)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.16–2.01 (m, 2H), 1.69 (dt, $J = 13.1, 8.2$ Hz, 1H), 1.44–1.38 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 103.2, 78.7, 51.8, 48.7, 47.8, 27.8, 25.6, 21.9.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 254.1362.

трет-Бутил (2-оксоциклобутил)карбамат (71)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.08 (s, 1H), 4.83 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.96–2.74 (m, 2H), 2.42 (q, $J = 10.1, 4.3$ Hz, 1H), 1.97 (quint, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 205.9, 154.8, 80.4, 65.3, 41.6, 28.4, 20.2.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 208.0944.

трет-Бутил транс-(2-гідроксициклобутил)карбамат (74)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.91 (s, 1H), 3.95 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.79–3.66 (m, 1H), 3.46 (br. s, 1H), 2.14–1.98 (m, 2H), 1.60 (quint, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.34–1.22 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 79.6, 73.4, 55.3, 28.4, 24.9, 19.4.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 210.1101.

транс-2-Гідроксициклобутан-1-амінію хлорид (2)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (br. s, 3H), 5.61 (br. s, 1H), 4.07 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.37–3.18 (m, 1H), 2.03 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.86 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.61–1.40 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 68.6, 53.4, 26.0, 17.2.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 110.0588.

транс-2-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)циклобутил метансульфонат (75)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.93 (s, 1H), 4.78 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.23–4.06 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.21 (quint, $J = 9.7$ Hz, 2H), 1.85 (quint, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.57–1.47 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 154.2, 79.5, 77.6, 52.4, 37.9, 27.8, 22.7, 20.4.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 288.0875.

трет-Бутил (2-(гідроксиіміно)циклобутил)карбамат (77)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.75–4.56 (m, 1H), 2.65–2.54 (m, 1H), 2.44–2.32 (m, 1H), 2.21–2.08 (m, 1H), 1.86 (quint, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.36 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 157.9, 154.5, 77.8, 52.3, 28.1, 25.4, 23.8.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 223.1052.

трет-Бутил цис-(2-аміноциклобутил)карбамат (3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.25 (br. s, 1H), 4.07–3.85 (m, 1H), 3.65–3.53 (m, 1H), 2.18–2.08 (m, 1H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.84–1.74 (m, 1H), 1.52–1.43 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.29 (s, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 79.1, 50.7, 49.0, 28.3, 26.4, 26.0.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 187.1439.

трет-Бутил транс-(2-аміноциклобутил)карбамат (4)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.88 (s, 1H), 3.65–3.49 (m, 1H), 3.05 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.01 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.35–1.23 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 79.1, 56.8, 56.4, 28.3, 25.7, 22.6.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 187.1439.

3.3 Методи і результати рентгеноструктурного аналізу.

Отримані характеристики наведені в таблиці 3.1. Для сполуки 3 спостерігалися 2 конформери, дієдральний кут для одного з конформерів наведений у дужках.

Сполука	1*HCl	62	2*HClO ₄	3	65
Розчинник для кристалізації	гексан	гексан	10% HClO ₄ в H ₂ O/MeOH	толуен	етил ацетат
Метод кристалізації	охолодження до -10 °C	повільне випаровування	повільне випаровування	повільне випаровування	повільне випаровування
Параметри комірки:					
Сингонія	моноклінна	триклінна	орторомбічна	моноклінна	орторомбічна
Кристалографічна група	<i>P2₁/c</i>	<i>P-1</i>	<i>P2₁2₁2₁</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>Pna2₁</i>
<i>a</i> (Å)	6.2427(3)	6.4960(5)	5.1390(2)	6.2366(9)	8.2995(7)
<i>b</i> (Å)	6.5939(3)	6.5938(5)	7.8474(3)	24.642(3)	13.4555(12)
<i>c</i> (Å)	15.1122(7)	12.4947(11)	18.6225(6)	7.0208(9)	10.0689(9)
α (°)	90	87.937(6)	90	90	90
β (°)	99.595(3)	89.715(6)	90	90.191(9)	90
γ (°)	90	89.517(5)	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	613.37(5)	534.82(7)	751.00(5)	1079.0(3)	1124.43(17)
<i>Z</i>	4	2	4	4	4
<i>d</i> (g/cm ³)	1.338	1.163	1.659	1.147	1.201
Параметри структури:					
<i>Q</i> (Å)	0.175	0.234	0.321	0.249	0.306
Дієдральний кут R ₁ -C ₁ -C ₂ -R ₂ , °	15	25	94	26(24)	89

Таблиця 3.1

ВИСНОВКИ

Були розроблені та оптимізовані нові стратегії синтезу цис-2-аміноциклобутан-1-олу гідрохлориду, транс-2-аміноциклобутан-1-олу гідрохлориду та трет-бутил транс-(2-аміноциклобутил)карбамату.

Було синтезовано нову речовину – трет-бутил цис-(2-аміноциклобутил)карбамат.

Було показано, що трет-бутил цис-(2-гідроксициклобутил)карбамат можна перетворити на 3 сульфур-вмісні білдинг блоки: трет-бутил транс-(2-(флуоросульфоніл)циклобутил)карбамат, транс-2-меркаптоциклобутан-1-амін гідрохлорид і транс-2-сульфамойлциклобутан-1-амін гідрохлорид.

Для синтезованих сполук показано можливість масштабування їх синтезу у мультиграмових кількостях.

На основі отриманих результатів було опубліковано наукову статтю в журналі *The Journal of Organic Chemistry*, доступ за посиланням: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02892>.

Список використаної літератури

1. van der Kolk, M. R; Janssen, M. A. C. H.; Rutjes, F. P. J. T.; Blanco-Ania, D. Cyclobutanes in Small-Molecule Drug Candidates. *ChemMedChem*. **2022**, 17 (9).
DOI: 10.1002/cmdc.202200020
2. *Reaxys*. Elsevier, n. d. www.reaxys.com
3. Muegge, I. Pharmacophore Features of Potential Drugs. *Chem. – Eur. J.* **2002**, 8 (9), 1976-1981.
DOI: 10.1002/1521-3765(20020503)8:9%3C1976::AID-CHEM1976%3E3.0.CO;2-K
4. Helmholtz Association. Bayer AG. 2-Heteroaryl-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamides for the treatment of cancer. WO2018/146010 A1, **2018**.
5. Nimbus Therapeutics Inc. Takeda Pharmaceutical Company Limited. Schroedinger LLC. TYK2 inhibitors and uses thereof. US2019/31664 A1, **2019**.
6. Pfizer Inc. Pyrimidine derivatives as PI3K inhibitors for use in the treatment of cancer. WO2016/1789 A1, **2016**.
7. Idorsia Pharmaceuticals LTD. Galectin-3 inhibiting 2-hydroxycycloalkane-1-carbamoyl derivatives. WO2022/90544 A1, **2022**.
8. Merck & Co Inc. 7-, 8-, and 10-substituted amino triazolo quinazoline derivatives as adenosine receptor antagonists, pharmaceutical compositions and their use. WO2020/112706 A1, **2020**.
9. Pfizer Inc. Pyrimidine and triazine derivatives and their use as AXL inhibitors. WO2016/97918 A1, **2016**.
10. Roche Holding AG. Ethynyl derivatives. WO2016/193234 A1, **2016**.
11. Amgen Inc. Amides as PIM inhibitors. WO2013/130660 A1, **2013**.
12. Syros Pharmaceuticals Inc. Inhibitors of cyclin-dependent kinase 7. WO2019/143730 A1, **2019**.

13. Sholz, K.-H.; Heine, H.-G.; Hartmann, W. Photosensibilisierte [2+2]-cycloadditionen mit 4-oxazolin-2-onen. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19 (17), 1467-1470.

DOI: 10.1016/S0040-4039(01)94576-9

14. Sholz, K.-H.; Heine, H.-G.; Hartmann, W. Synthesis and Diels-Alder reactions of 3-Acetyl-2(3H)-oxazolone: 6-amino-3,4-dimethyl-*cis*-3-cyclohexen-1-ol. *Org. Synth.* **1984**, 62, 149.

DOI: 10.15227/orgsyn.062.0149

15. Cannon, J. G.; Crockatt, D. M.; Long, J. P.; Maixner, W. (.+.-)-*cis*-2-Acetoxycyclobutyltrimethylammonium iodide: a semirigid analog of acetylcholine. *J. Med. Chem.* **1982**, 25 (9), 1091-1094.

DOI: 10.1021/jm00351a016

16. Bisel, P.; Breitling, E.; Frahm, A. W. Diastereo- and Enantioselective Synthesis of (+)- and (-)-*cis*-2-Aminocyclobutanols. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 4, 729-733.

DOI:

10.1002/(SICI)1099-0690(199804)1998:4<3C729::AID-EJOC729%3E3.0.CO;2-B

17. Bloomfield, J. J.; Nelke, J. M. Acyloin condensation in which chlorotrimethylsilane is used as a trapping agent: 1,2-bis(trimethylsilyloxy)cyclobutene and 2-hydroxycyclobutanone. *Org. Synth.* **1977**, 57, 1.

DOI: 10.15227/orgsyn.057.0001

18. Hartmann, W; Sholz, K.-H.; Heine, H.-G. Die diastereomeren 2-Aminocyclobutanole. *Chem. Ber.* **1980**, 113 (5), 1884-1889.

DOI: 10.1002/cber.19801130523

19. Hartmann, W. Photosensibilisierte C4-Cycloaddition von Vinylencarbonat an Olefine. *Chem. Ber.* **1968**, 101 (5), 1643-1647.

DOI: 10.1002/cber.19681010514

20. Newman, M. S.; Addor, R. W. Vinylene Carbonate. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75 (5), 1263-1264.

DOI: 10.1021/ja01101a526

21. Vertex Pharmaceuticals. Modulators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. WO2022/076622 A2, **2022**.

22. Lall, M. S.; Ramtohul, Y. K.; James, M. N. G.; Vederas, J. C. Serine and Threonine β -Lactones: A New Class of Hepatitis A Virus 3C Cysteine Proteinase Inhibitors. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (5), 1536-1547.

DOI: 10.1021/jo0109016

23. Buchman, E. R.; Reims, A. O.; Skei, T.; Schlatter, M. J. Cyclobutane Derivatives. I. The Degradation of cis- and trans-1,2-Cyclobutane-dicarboxylic Acids to the Corresponding Diamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64 (11), 2696-2700.

DOI: 10.1021/ja01263a048

24. Sholz, K.-H.; Hinz, J.; Heine, H.-G.; Hartmann, W. cis-1,2-Cyclobutandiamine durch photosensibilisierte Cyclo-addition von 1,3-Diacetyl-4-imidazolin-2-onen an Olefine. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2, 248-255.

DOI: 10.1002/jlac.198119810209

25. Vergne, F.; Partogyan, K.; Aitken, D. J.; Husson, H.-P. An original synthesis of trans-1,2-diaminocyclobutane. *Tetrahedron.* **1996**, 52 (7), 2421-2428.

DOI: 10.1016/0040-4020(95)01091-2

26. Sans, M.; Illa, O.; Ortuño, R. M. Stereoselective Synthesis of All Stereoisomers of Orthogonally Protected Cyclobutane-1,2-diamine and Some Chemoselective Transformations. *Org. Lett.* **2012**, 14 (10), 2431-2433.

DOI: 10.1021/ol300689e

27. Britten, T. K.; Kemmitt, P. D.; Halcovitch, N. R.; Coote, S. C. 4- π -Photocyclization of 1,2-Dihydropyridazines: An Approach to Bicyclic 1,2-Diazetidines with Rich Synthetic Potential. *Org. Lett.* **2019**, 21 (22), 9232-9235.

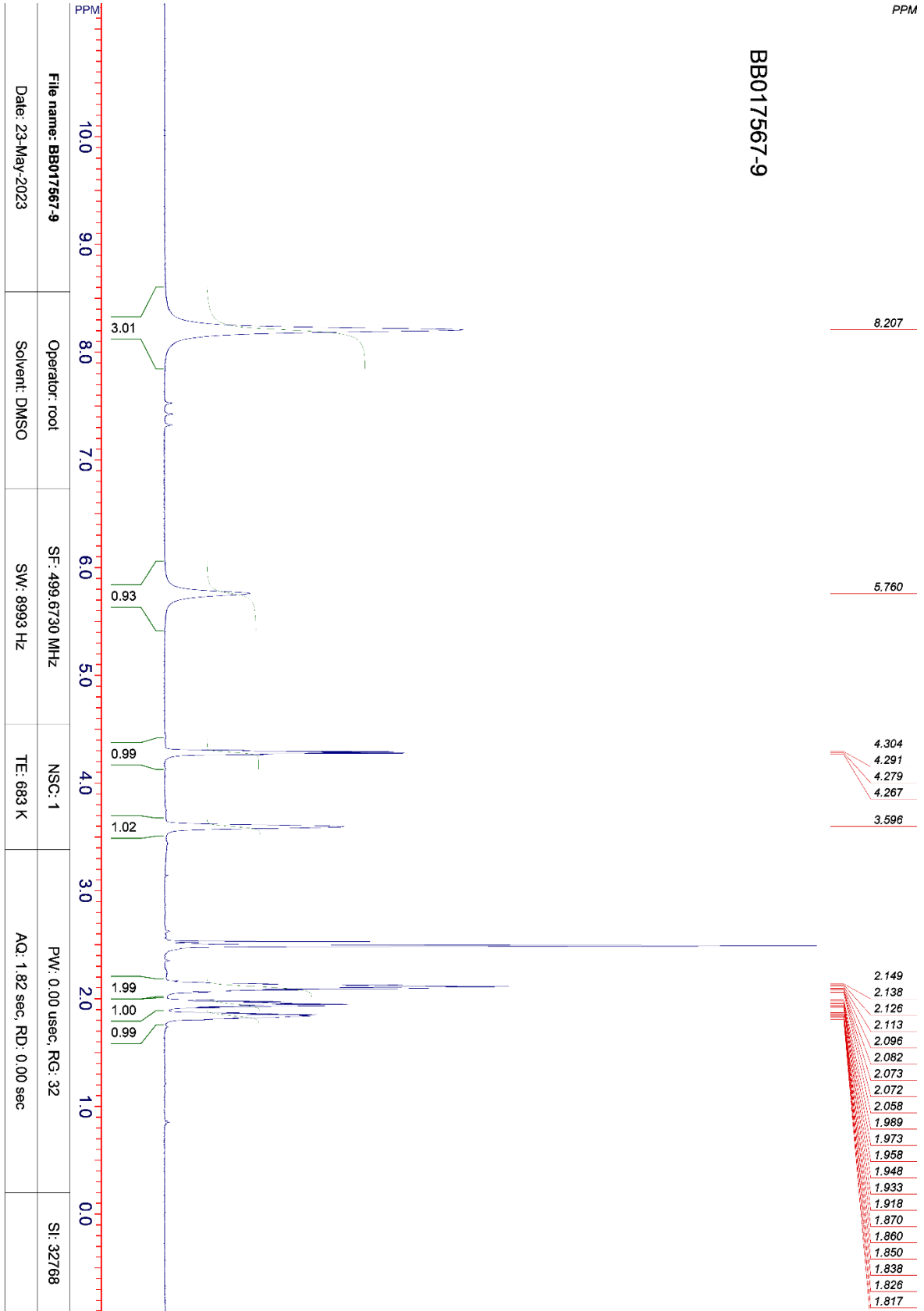
DOI: 10.1021/acs.orglett.9b03613

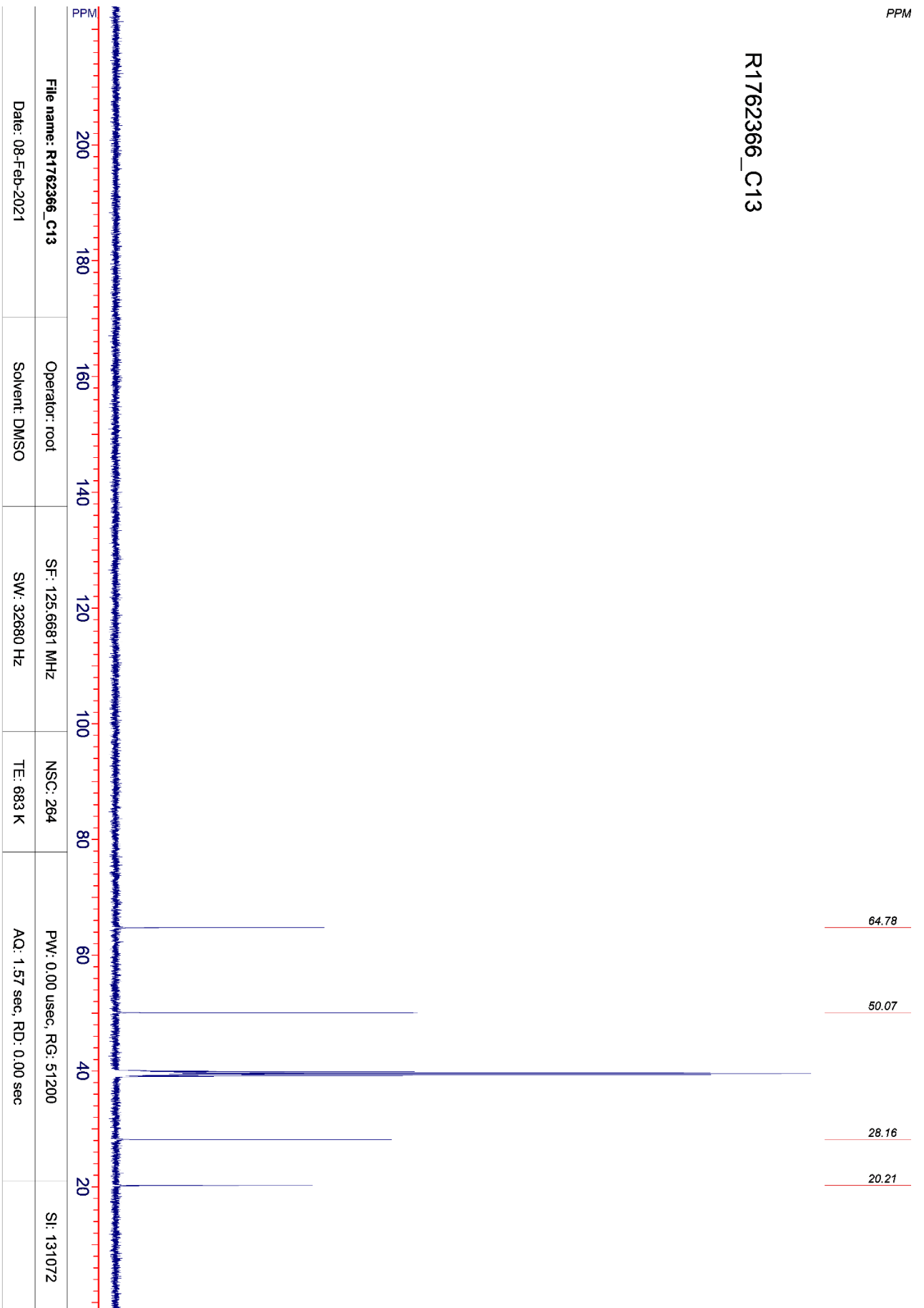
28. Chernykh A. V.; Melnykov. K. P.; Tolmacheva N. A.; Kondratov, I. S.; Radchenko, D. S.; Daniliuc, C. G.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Kuchkovska, Y. O.; Grygorenko, O. O. Last of the gem-Difluorocycloalkanes: Synthesis and Characterization of 2,2-Difluorocyclobutyl-Substituted Building Blocks. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (13), 8487-8496.

DOI: 10.1021/acs.joc.9b00719

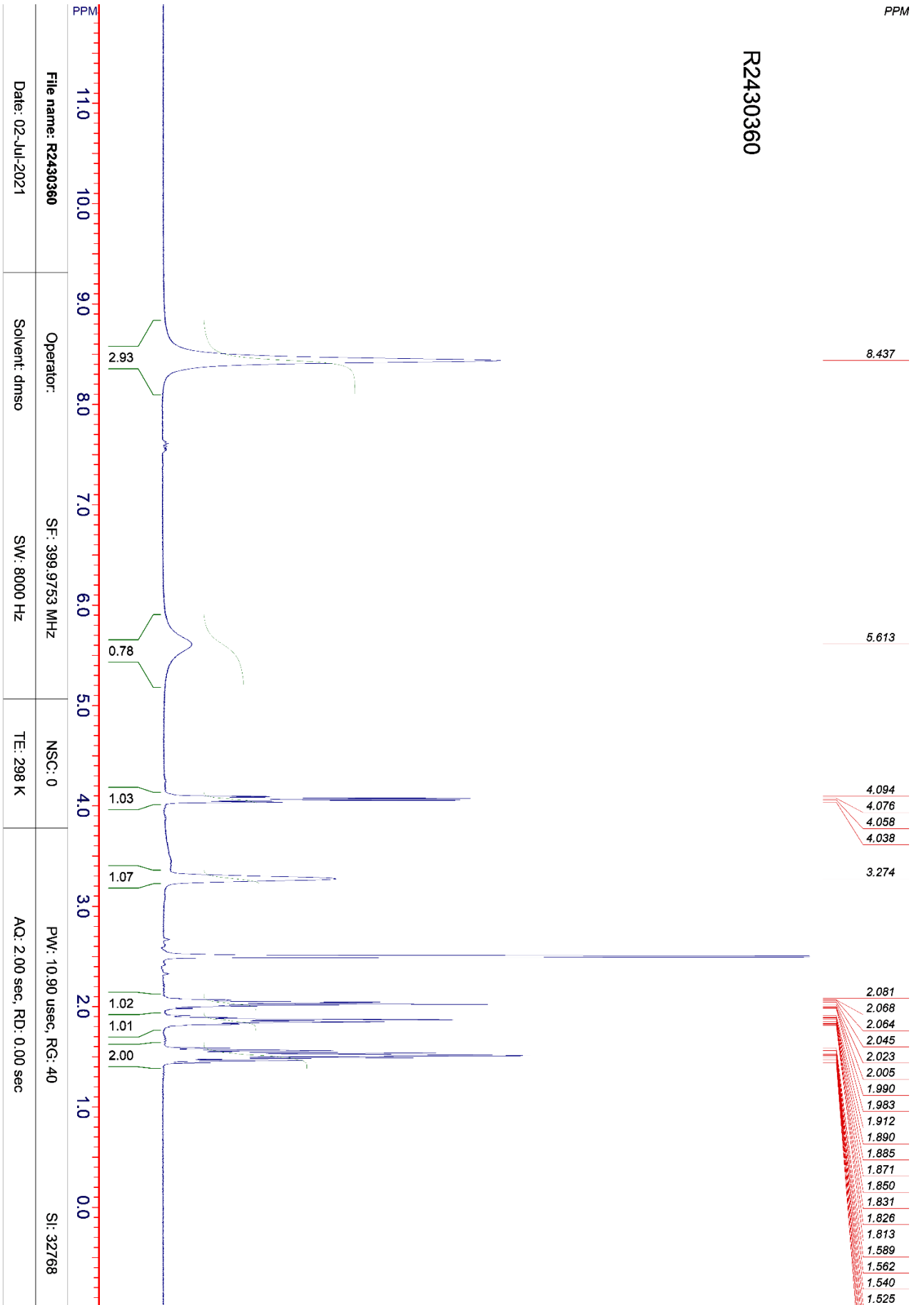
ДОДАТОК А

ЯМР-спектри цільових сполук

 ^1H -ЯМР-спектр сполуки 1

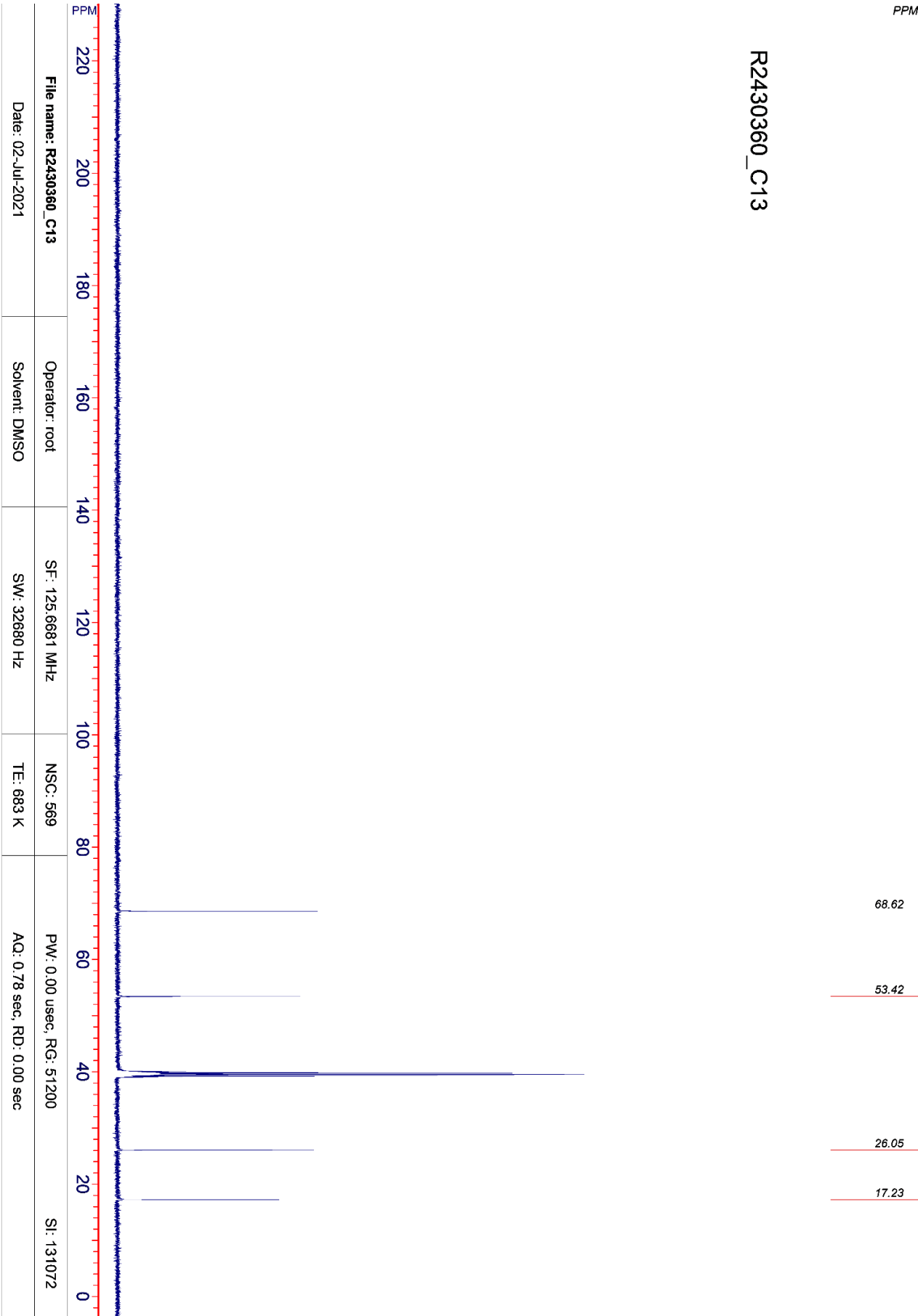
^{13}C -ЯМР-спектр сполуки 1

¹H-ЯМР-спектр сполуки 2

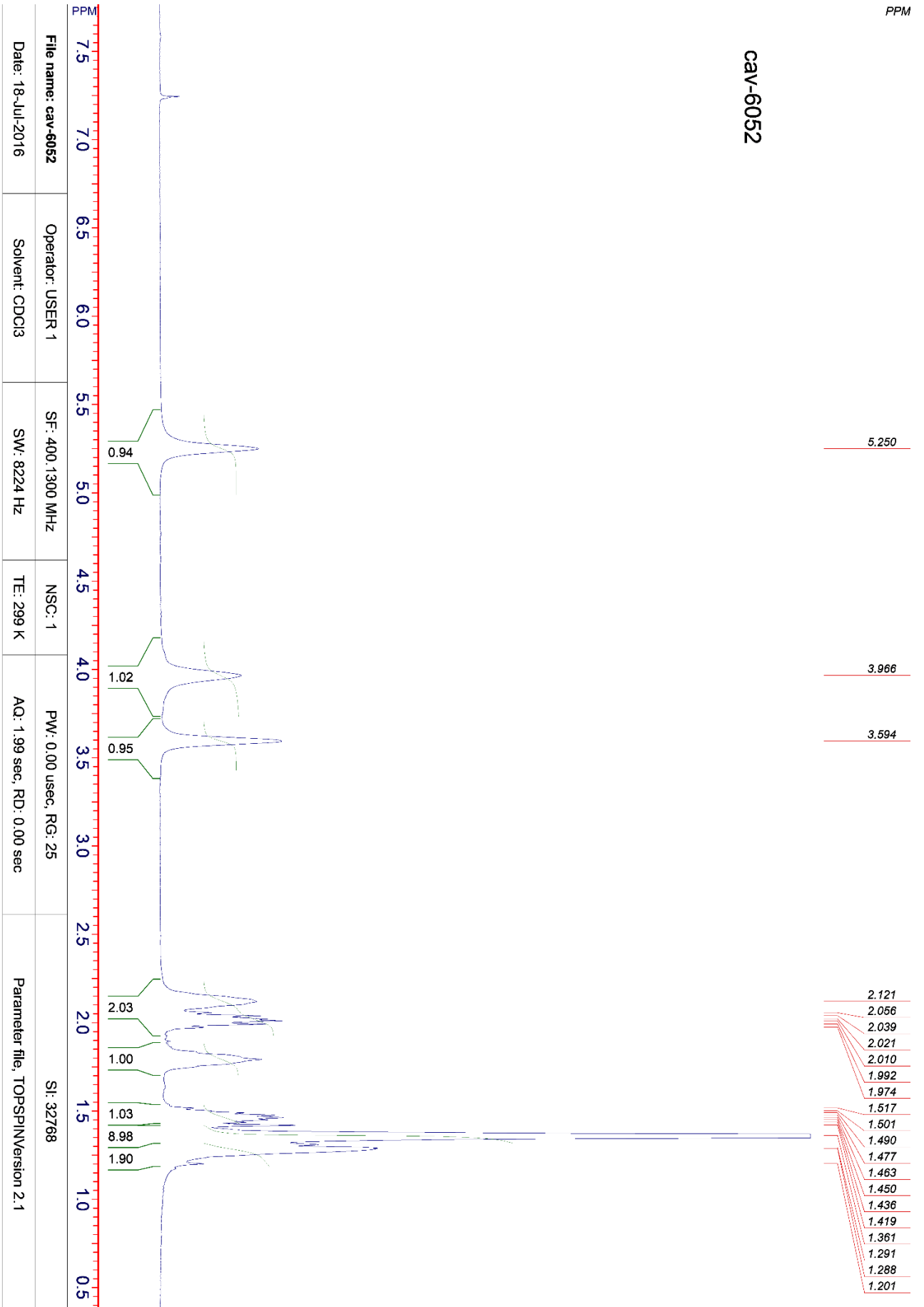


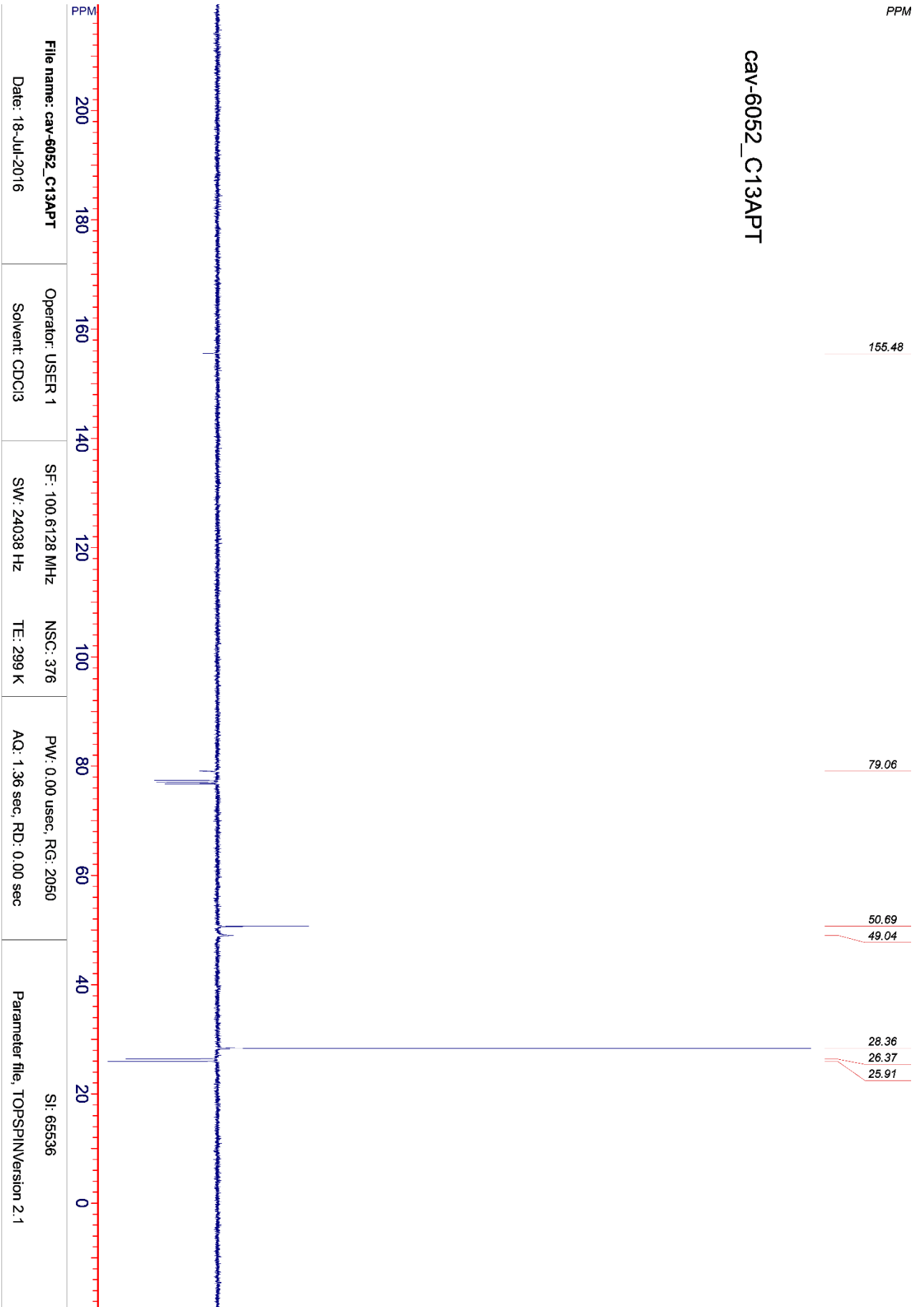
PPM

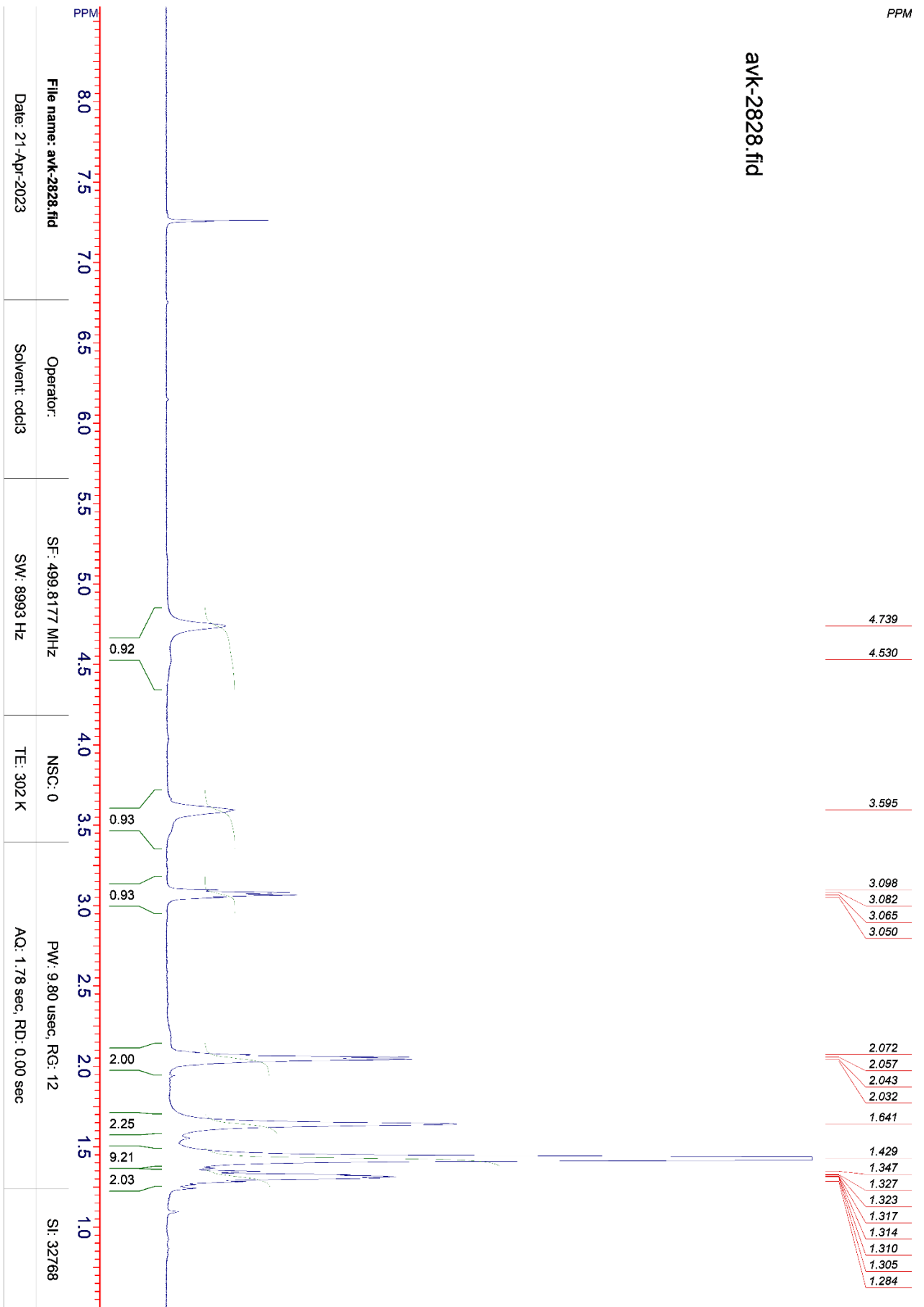
R2430360_C13



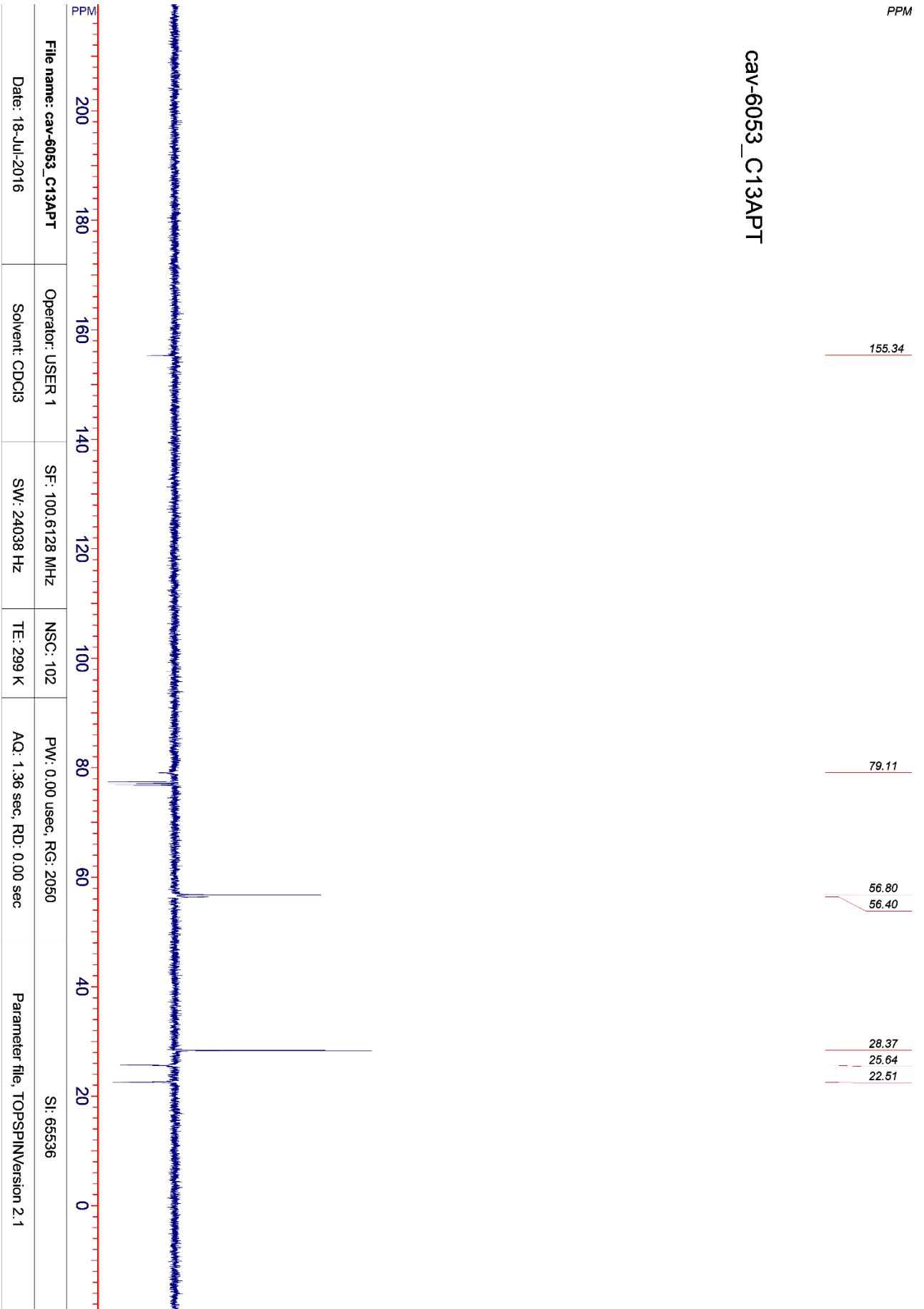
¹H-ЯМР-спектр сполуки 3



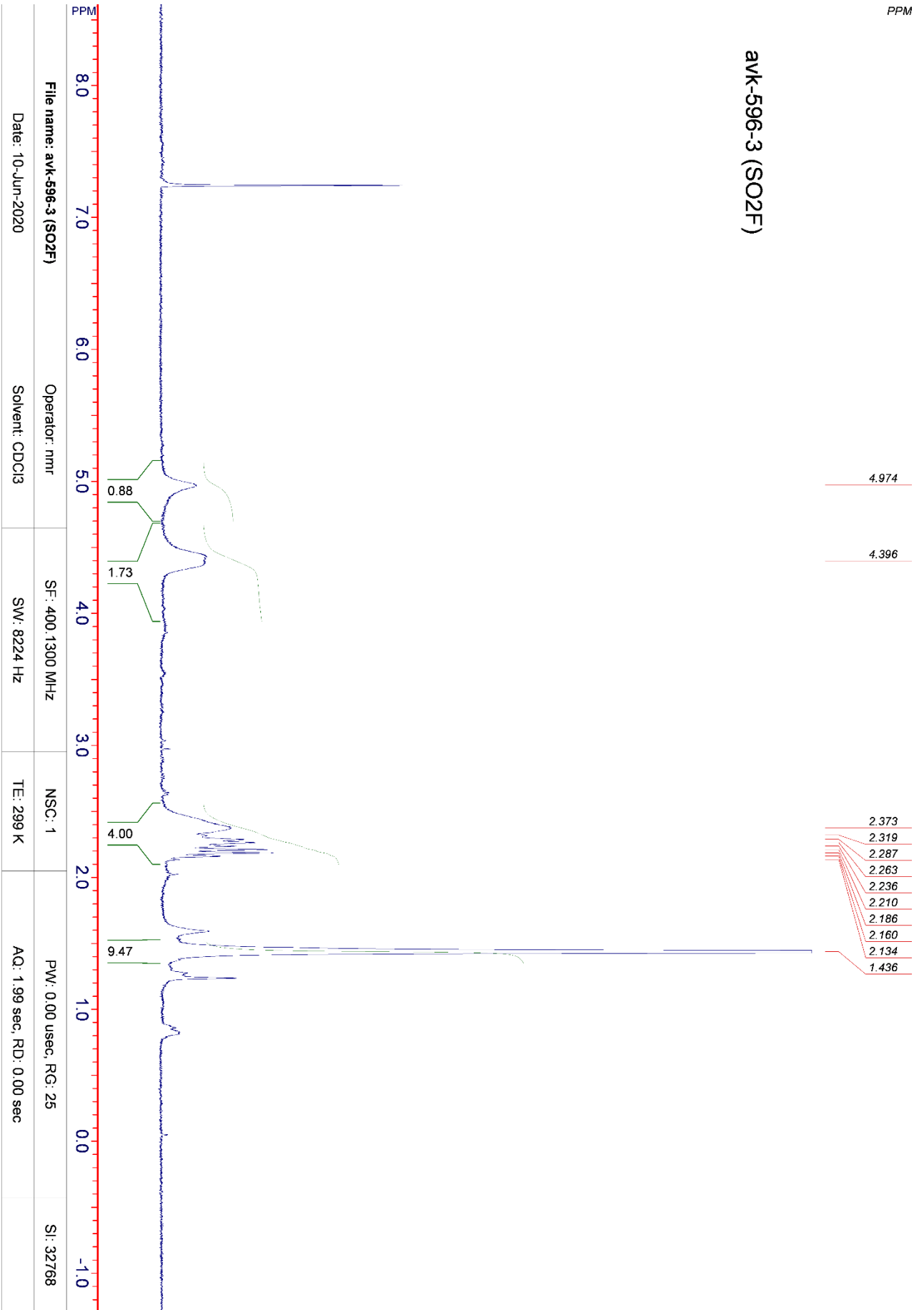
Арт ^{13}C -ЯМР-спектр сполуки 3

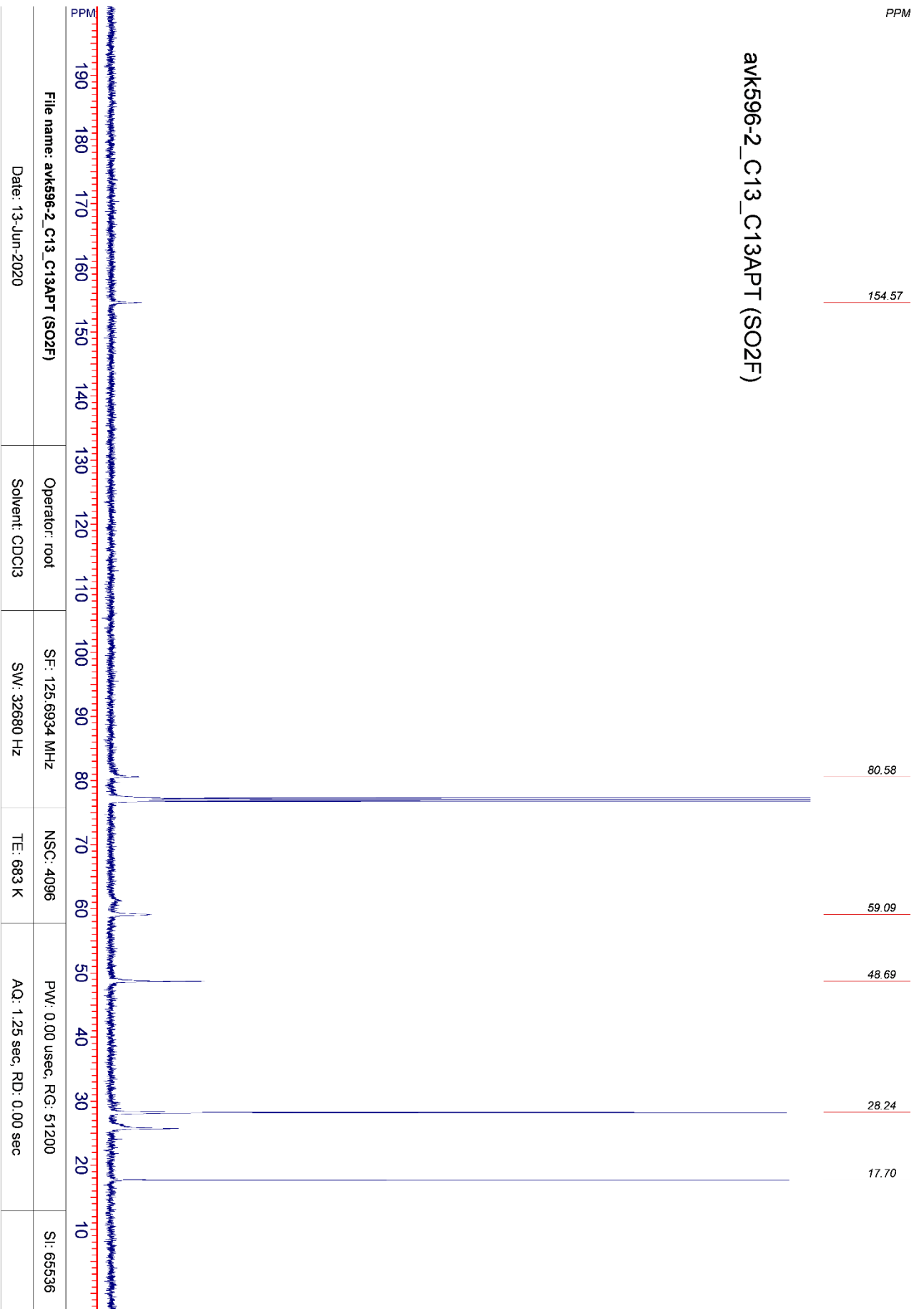
¹H-ЯМР-спектр сполуки 4

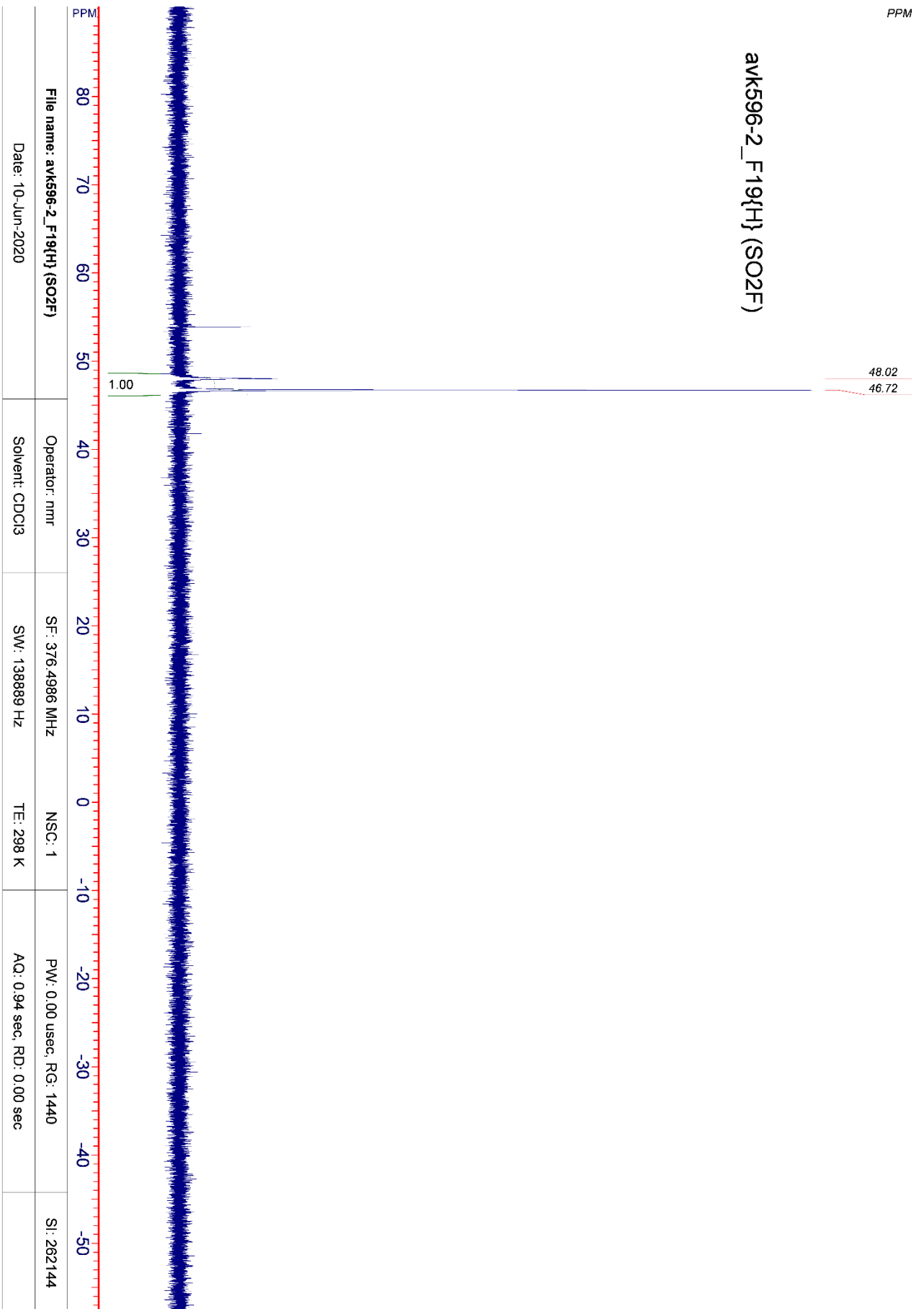
APT ^{13}C -ЯМР-спектр сполуки 4

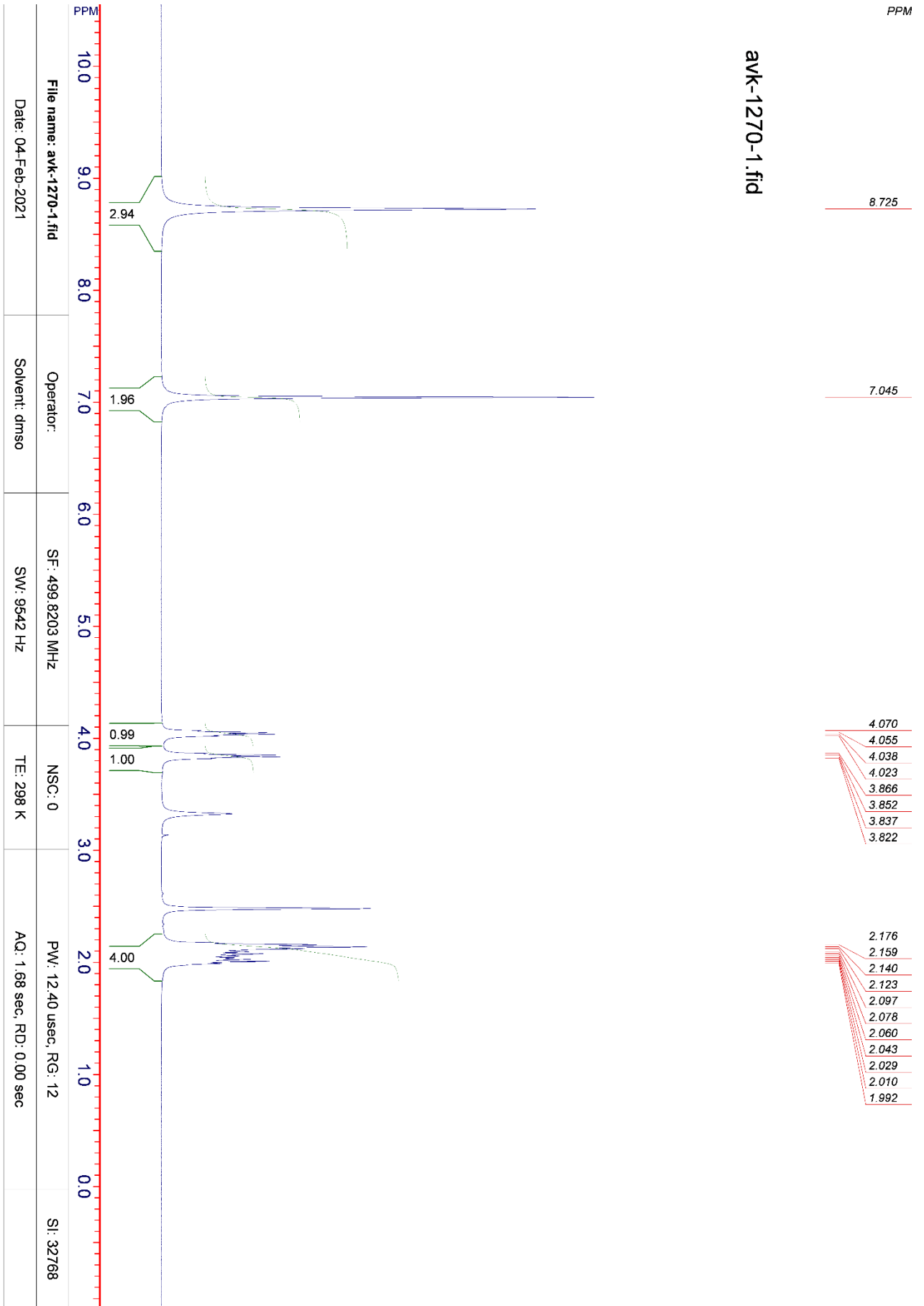


¹H-ЯМР-спектр сполуки 5

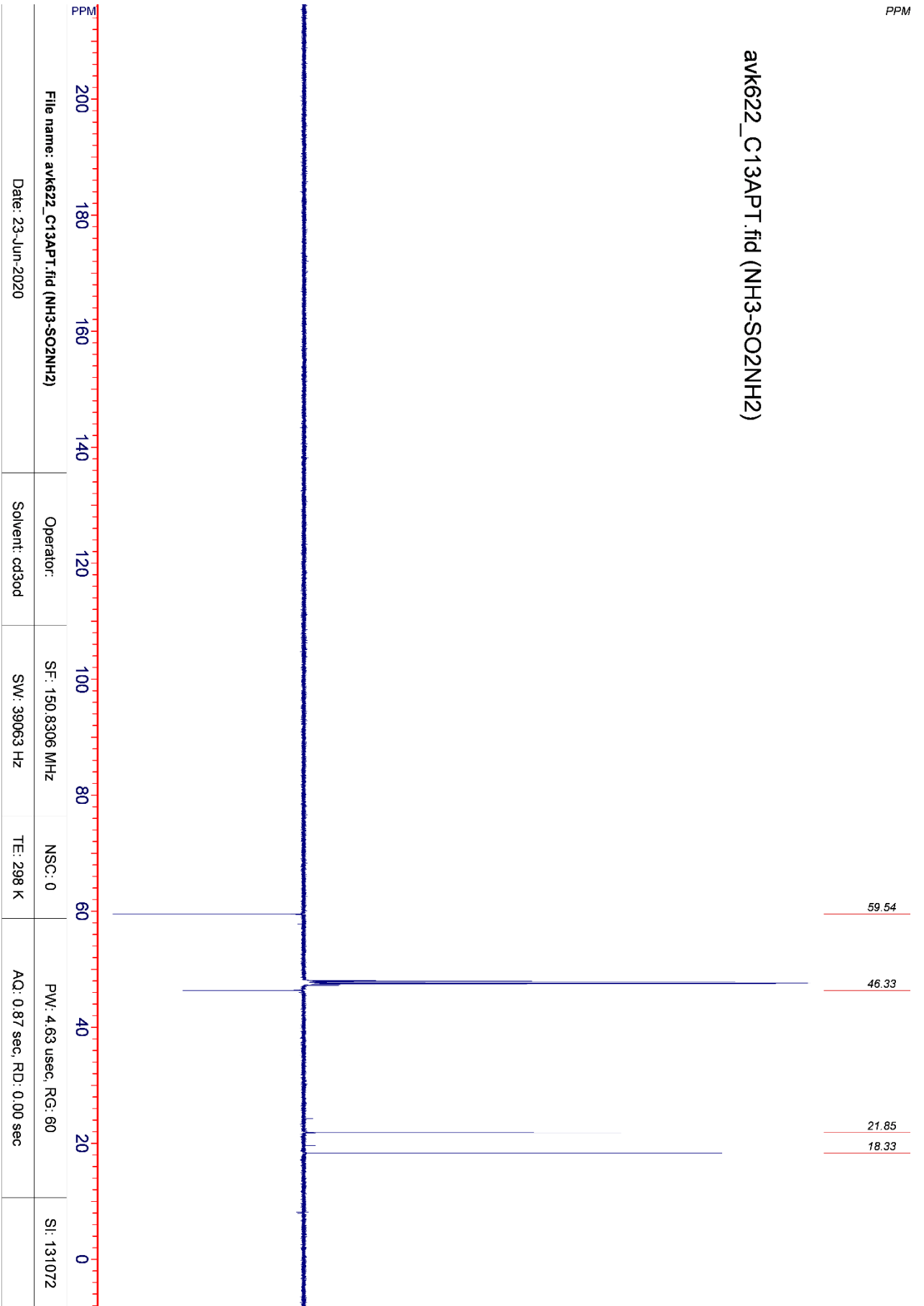


^{13}C -ЯМР-спектр сполуки 5

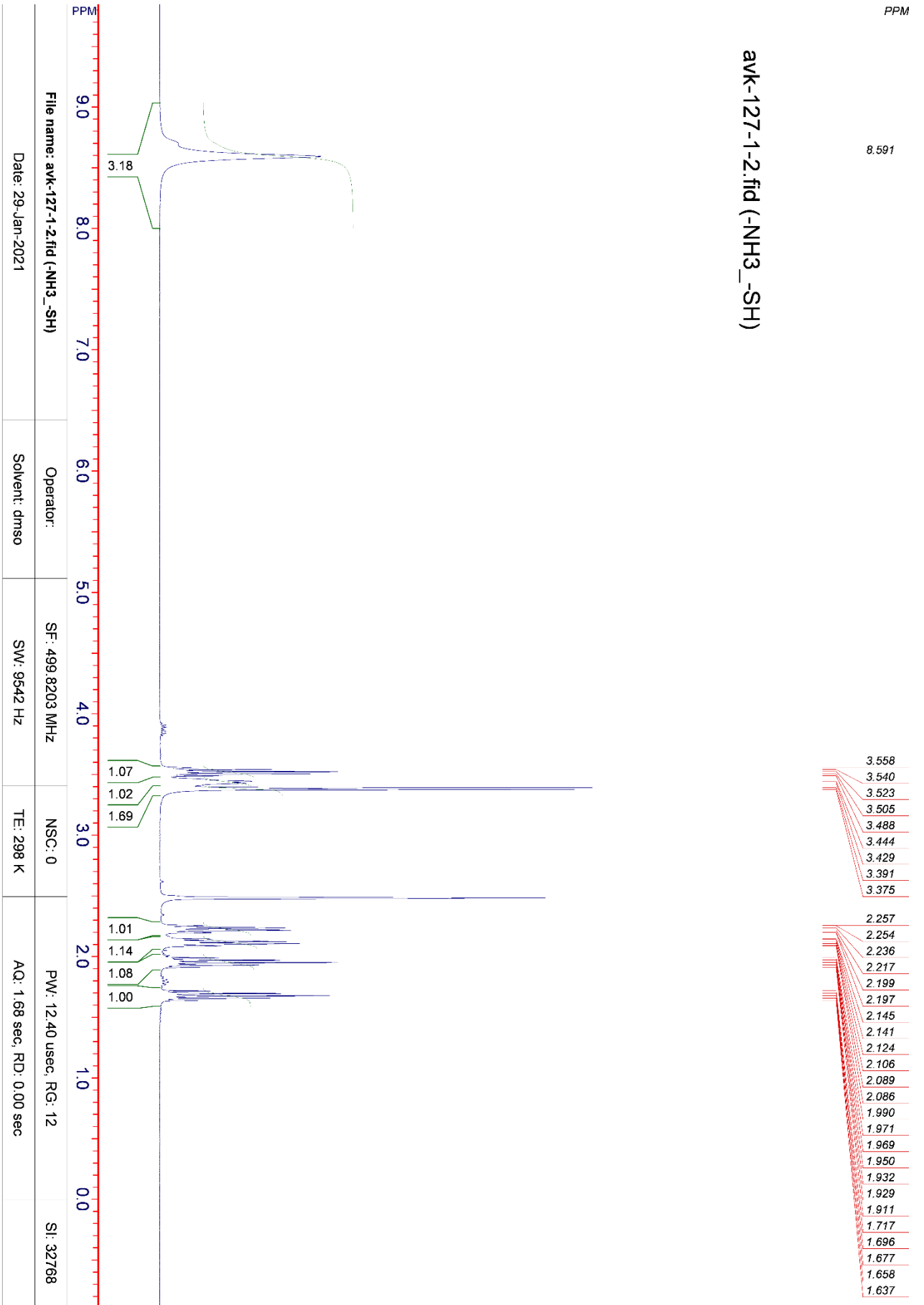
¹⁹F-ЯМР-спектр сполуки 5

¹H-ЯМР-спектр сполуки 6

APT ¹³C-ЯМР-спектр сполуки 6

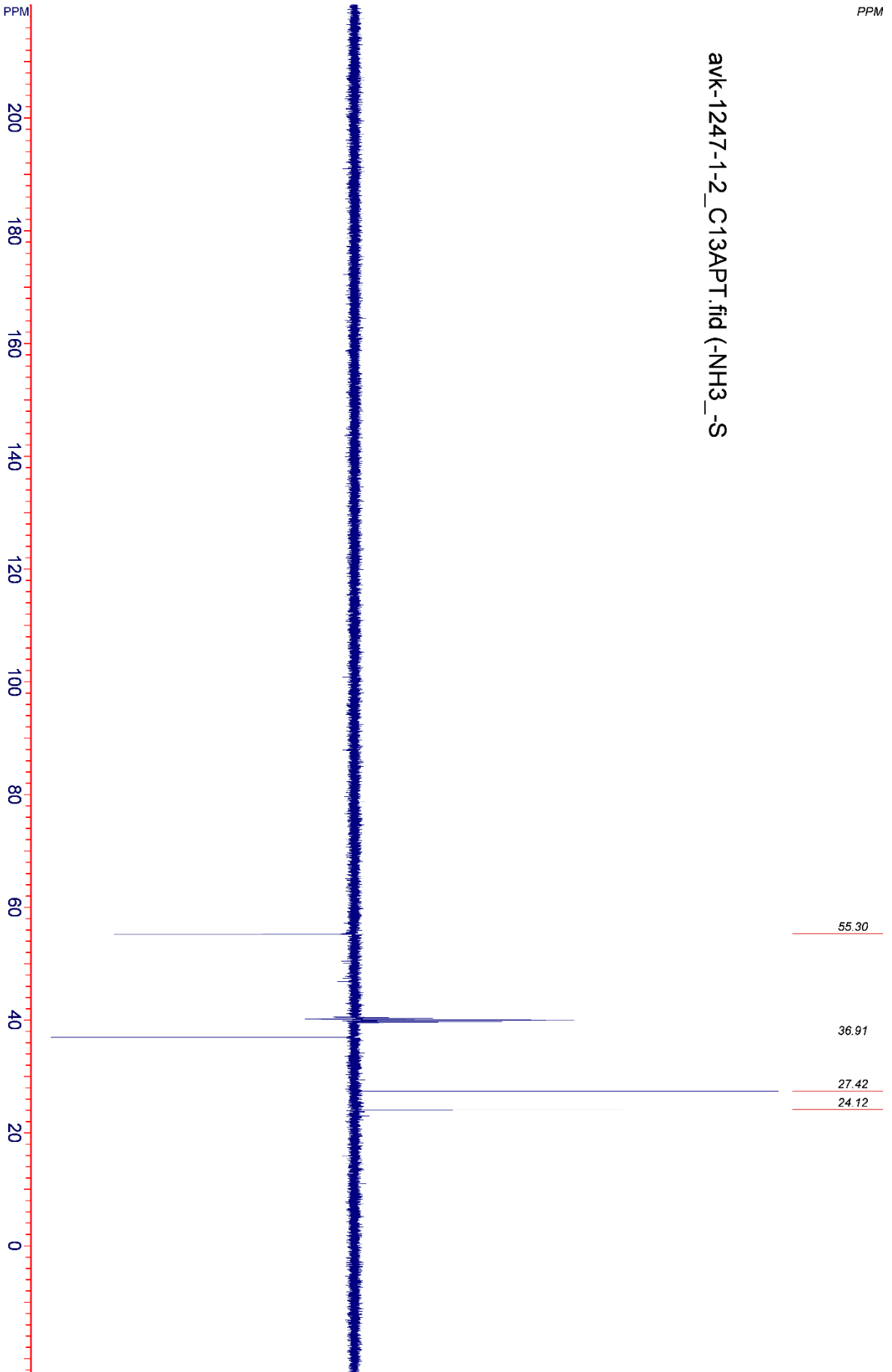


¹H-ЯМР-спектр сполуки 7



PPM

avk-1247-1-2_C13APT.fid (-NH3_-S)

APT ^{13}C -ЯМР-спектр сполуки 7

File name: avk-1247-1-2_C13APT.fid (-NH3_-S)	Operator:	SF: 125.6913 MHz	NSC: 0	PW: 5.00 usec, RG: 60	SI: 65536
Date: 29-Jan-2021	Solvent: dmso	SW: 30488 Hz	TE: 298 K	AQ: 0.97 sec, RD: 0.00 sec	Automated Probe tuning parameter

ДОДАТОК Б

Перелік умовних позначень та скорочень, використаних у роботі.

h ν – опромінення світлом в ультрафіолетовому діапазоні

acetone – ацетон

pyridine – піридин

dioxane – діоксан

DME – диметоксиетан

DMF – диметилформаїд

THF – тетрагідрофуран

PhMe – толуен

MTBE – метил трет-бутиловий етер

Et₂O - HCl – насичений розчин хлороводню у діетиловому етері

diox - HCl – насичений розчин хлороводню у діоксані

Boc – трет-бутоксикарбонільна захисна група

Cbz – бензилоксикарбонільна захисна група

reflux – проведення реакції за температури кипіння розчинника

neat – проведення реакції без розчинника

cat. – каталітична кількість

Ac – ацетил

Me – метил

Et – етил

Bn – бензил

i-Pr – ізопропіл

t-Bu – трет-бутил

Ms – мезил

TMS – триметилсиліл

DPPA – дифенілфосфорил азид

Red-Al – натрію біс(2-метоксиетокси)алюмогідрид

PEA – фенетиламін

Ra-Ni – нікель Ренея

DMAP – 4-(диметиламіно)піридин

TsOH – пара-толуенсульфо кислота

атм. – атмосфера, 1.03 бар.

мм. рт. ст. – міліметр ртутного стовпчика, 1.33 мбар.

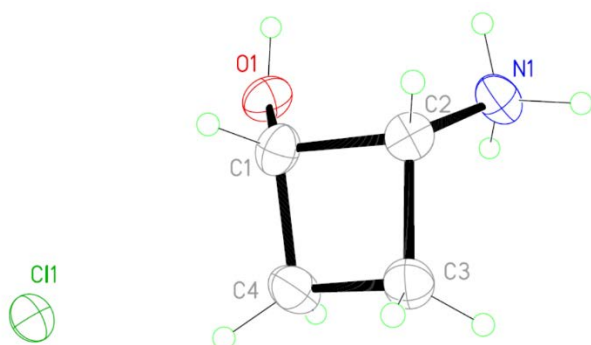
IC₅₀ – концентрація інгібітора, за якої інгібовано 50% фермента.

R_f – коефіцієнт утримання

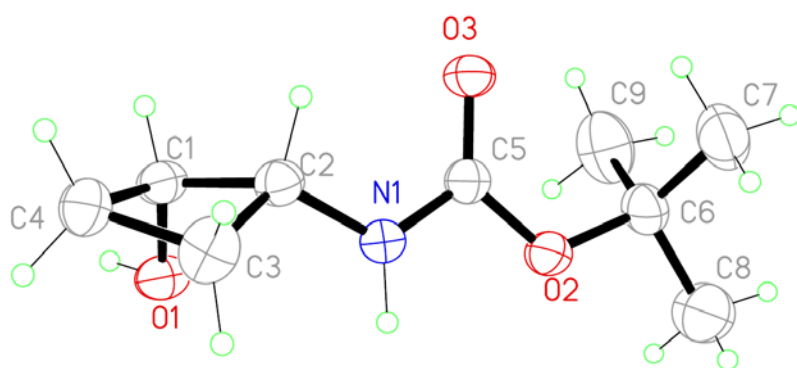
ДОДАТОК В

Структури сполук у форматі ORTEP (Oak Ridge thermal-ellipsoid plot), отримані з кристалографічних даних.

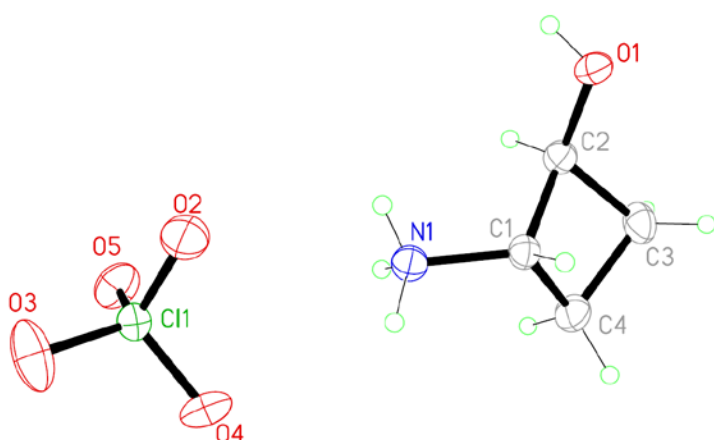
Сполука 1:



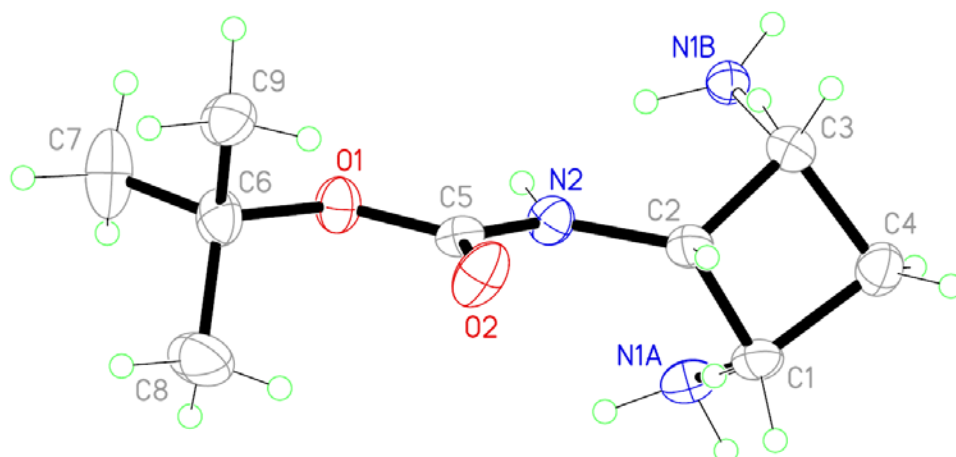
Сполука б2:



Сполука 2:



Сполука 3:



Сполука 65:

