

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії  
проф.. Сергій Вікторович Рябухін  
Протокол № \_\_\_\_\_ засідання кафедри  
від “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2023 р.

**СИНТЕЗ ТА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 2-ЗАМІЩЕНИХ ОКСЕТАНІВ**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра  
Студента спеціальності 102 «Хімія»  
ОП «Хімія(високі технології)»  
**Кіндри Максима Олексійовича**

Науковий керівник  
Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії  
Інституту високих технологій  
д.х.н. проф.. **Сергій Вікторович Рябухін**

Оцінка захисту роботи

---

Київ – 2023 р.

## АНОТАЦІЯ

В даній роботі на основі класичних методів та реакції Корі-Чайковського-Джонсона була розроблена нова методика синтезу й за нею були синтезовані 2-заміщені оксетани.. Спочатку були синтезовані спирти й вже з них синтезувалися оксетани з іншими функціональними групами. Окрім цього була досліджена стереоселективність методики. Створена методика є покращеним методом синтезу оксетанів.

**Ключові слова: оксетани, органічний синтез**

In this work, based on classic methods and the Corey-Tchaikovsiy-Johnson reaction, a new synthesis technique was developed and 2-substituted oxetanes were synthesized using it. First, alcohols were synthesized and oxetanes with other functional groups were synthesized from them. The stereoselectivity of the technique was also investigated. The created method is an improved method of oxetane synthesis.

**Keywords: oxetanes, organic synthesis**

## ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
<b>1.ВСТУП.....</b>	<b>5</b>
<b>2.ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....</b>	<b>6</b>
2.1.Властивості оксетанів.....	6
2.2.Отримання оксетанів.....	6
2.3.Оксетани в природніх сполуках та їх синтез.....	11
2.4.Використання оксетанів в якості будівельних блоків.....	11
<b>3.ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ.....</b>	<b>14</b>
<b>4.ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....</b>	<b>15</b>
4.1. 1-(оксетан-2-іл)пропан-1-ол(5а).....	15
4.2. 2-(оксетан-2-іл)етан-1-ол.....	16
4.3. 2-(оксетан-2-іл)пропан-2-ол.....	17
4.4. 2-(2-метилоксетан-2-іл)етан-1-ол.....	19
4.5. (S)-оксетан-2-ілметанол.....	20
4.6. 1-(оксетан-2-іл)пропан-1-амін.....	21
4.7. 2-(оксетан-2-іл)етан-1-амін.....	22
4.8. (S)-оксетан-2-ілметанамін.....	23
<b>5.РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.....</b>	<b>25</b>
<b>6.ДЖЕРЕЛА.....</b>	<b>26</b>
<b>7.ДОДАТКИ.....</b>	<b>30</b>

## СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДХМ – дихлорметан

ТГФ – тетрагідрофуран

ДМФ – диметилформамід

ДМСО – диметилсульфоксид

МТБЕ – метил трет-бутиловий ефір

Bn – бензил

Ts - тозил

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

р.р.м. – мільйонна частка

s - синглет

d – дублет

dd – дублет дублетів

m - мультиплет

$\delta$  – хімічний зсув

## 1.ВСТУП

Оксетани є певною мірою нестабільними сполуками, які можуть розкриватися або розкладатися при взаємодії з сильними нуклеофілами або при реакції, що проводиться в жорстких умовах.

**Об'єктами дослідження** є оксетани

**Предмет дослідження** – синтез оксетанів реакцією Корі-Чайковського-Джонсона

**Методи дослідження** – спектроскопія  $^1\text{H}$  ЯМР, маспектрометрія.

**Наукова новизна** у розробці нового методу синтезу оксетанів

**Практичне значення** полягає у можливості застосування запропонованої методики для синтезу відповідних 2-заміщених оксетанів

## 2. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

### 2.1. Властивості оксетанів

Оксетан – гетероциклічна органічна сполука, що має в своєму складі 3 атоми карбону та 1 атом кисню зациклізовані в чотиричленний цикл. Також ця назва відноситься до сполук, що в своїй структурі містять оксетановий цикл. Має плоску структуру, що може мінімізувати деформацію в кільці. Напружений зв'язок С-О-С оголює неподілену пару електронів кисню, що дозволяє оксетану виступати акцептором водневих зв'язків, завдяки чому стає можливим висока розчинність оксетанів у воді та їх низька ліпофільність. В загалом, при введенні оксетанового фрагменту в сполуки можливі певні відмінності, ніж при введенні інших фрагментів. Окрім цього, даний фрагмент може призводити до виникнення біологічної активності сполуки.

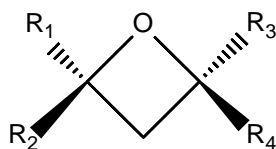


Рисунок 1. Структура оксетанів

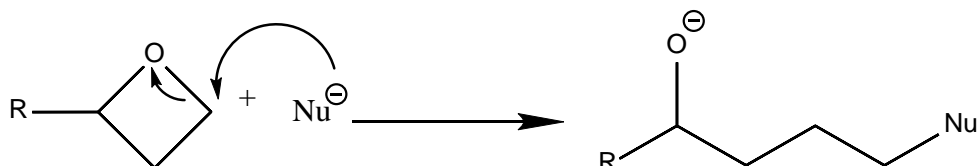


Схема 1. Розкриття оксетанового кільця нуклеофілами

### 2.2. Отримання оксетанів

Існує велика кількість методів синтезу відповідних чотиричленних гетероциклів з оксисеном в якості гетероатома, нижче будуть приведені деякі з них, які були цікавими для розгляду.

#### Циклізація шляхом утворення С-О зв'язку

Кільцева деформація, що присутня оксетанам, створює певні проблеми в їх синтезі. Утворення чотиричленних циклічних ефірів протікає повільніше, ніж для відповідних три- та п'ятичленних аналогів. Тому, для досягнення прийнятливих виходів циклізації функціоналізованих ациклічних

прекурсорів в оксетани, необхідно використовувати аніони та гарні відхідні групи. Одним з найпоширеніших підходів є утворення С-О зв'язків різними методами, до яких можна віднести реакції внутрішньомолекулярної циклізації та відкриття циклу

### Реакція Корі-Чайковського

Реакція Корі-Чайковського – хімічна реакція синтезу циклів різного розміру, включаючи такі як епоксиди, азириди, циклопропани та інші, за допомогою переміщення метилену від іліду сульфуру. Ця реакція з самого її відкриття використовувалася для синтезу епоксидів з відповідних карбонільних сполук за допомогою використання іліду сульфуру[1] та через деякий час була покращена групою хіміків Корі та Чайковським, які виявили, що цю реакцію можна використовувати для синтезу й інших 3-х членних циклів виходячи з відповідних субстратів[2]. В цій реакції в якості ініціаторів та каталізаторів використовуються електрофіли. Реакція також може проходити з використанням різноманітних сульфонієвих та сульфоксонієвих ілідів в якості реагентів[3].

Реакцію Корі-Чайковського можна використовувати для розширення гетероциклів за допомогою триметилксосульфонієвого іліду, а саме основні дослідження стосуються перетворення епоксиду в оксетан та азиридину в азитидин[4], але за допомогою проведених комп'ютерних розрахунків група хіміків визначила, що таким чином можна синтезувати й гетероцикли більшого розміру з оксиеном в якості гетероатома[5].

Останнім часом актуальним є розробка енантіоселективних варіантів реакції Корі-Чайковського, використовуючи в якості реагентів хіральні сульфідиди[6]

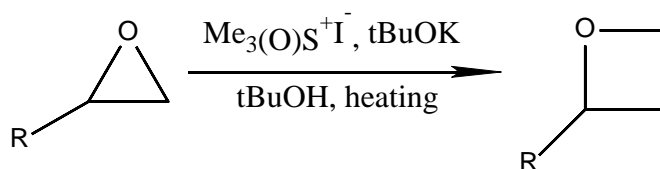


Схема 2. Реакція Джонсона-Корі-Чайковського

## Внутрішньомолекулярна циклізація

Однією з найчастіше використовуваних реакцій внутрішньомолекулярної циклізації є етерифікація Вільямсона[7]. Оксетани можуть бути синтезовані реакцією нуклеофільного заміщення між гідроксильними групами та аліфатичним карбоновим центром в 1,3-положенні, але через можливі небажані побічні реакції, такі як утворення альдегідів або алкенів, виходи можуть бути незначними.[8], тому внутрішньо молекулярна етерифікація Вільямсона є доволі субстрат залежною.

Нельсон та співробітники описали стереоконтрольований синтез 2,4-заміщених оксетанів виходячи з 1,3-діолів через стадію синтезу ацетоксиброміду, що досягається шляхом інверсії стереохімії утворенням ортоєфірів з ацетоксибромідів[9]

Один з важливих енантіоселективних синтезів був описаний Соаєм, де етерифікацію проводили після енантіоселективного відновлення бета-галогенкетонів, таким чином можна було досягти енантіомерного надлишку на рівні 80%[10]

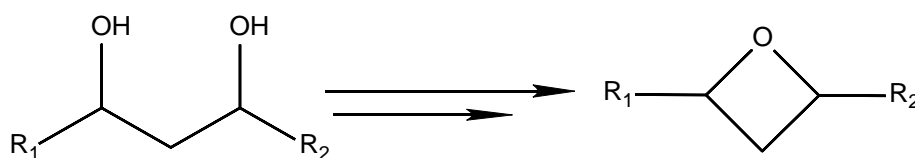


Схема 3. Внутрішньомолекулярна етерифікація Вільямсона  
Відкриття та закриття циклу

Що ж до реакцій відкриття циклу, то до них можна віднести реакції з селеналкіллітієм та сульфоній ілідом.

Було встановлено, що епоксиди можна розкривати селенометиллітієвим реагентом за певних умов, що призводить до утворення гідроксиселеніду, який можна подальшими перетвореннями конвертувати в різноманітні галіди, з яких вже можна основами, такими як трет-бутиллат калію або метил магній бромід, синтезувати оксетани[11]

Через деякий час було повідомлено про подібний метод синтезу, в якому замість селенвмісних реагентів використовувався ілід сульфоксонію, який

генерували з триметоксисульфонієвого іліду. Атака іліду на заміщені окситани призводить до утворення інтермедіату, який згодом циклізується в тому же реакційному реакторі з вивільненням диметилсульфоксиду та утворенням заміщених оксетанів з гарними виходами. В цьому експерименті було продемонстровано, що зі збільшенням кількості еквівалентів триметилексосульфонієвого іліду, оксетан може утворюватися з відповідної карбонільної сполуки через початкове утворення епоксидне з подальшим розкриттям циклу.

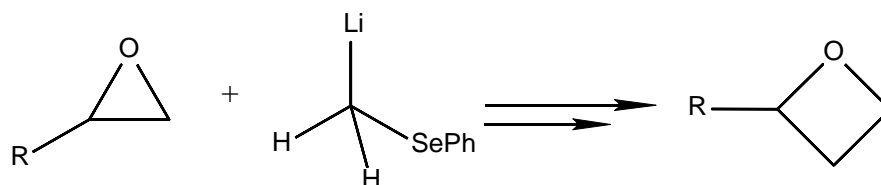


Схема 4. Синтез оксетану за допомогою селеналкіллітію

#### Циклізація шляхом утворення С-С зв'язку

Утворення оксетанів шляхом утворення С-С є відносно недослідженим, але відбувається збільшення кількості прикладів такого підходу, як ефективної стратегії синтезу, що підтверджуються деякими дослідженнями.

Саме до методів утворення такого зв'язку можна віднести розробки групи Була, що описали реакцію циклізації аніонним заміщенням арилсульфонів для синтезу 2-функціоналізованих оксетанів за допомогою формування с2-с3 зв'язку. 2-Сульфонілокситани були незвичайними субстратами для синтезу ліків підходом з'єднання фрагментів, але вони були представлені невідповідними субстратами для методів утворення С-О зв'язків, що призвело до більш інтенсивного дослідження підходів утворення С-С зв'язків[12].

Реакція протікає через утворення карбаніону, стабілізованого сульфеном, що впливає на процес циклізації та призводить до утворення 2-сульфонілокситанів. Цей підхід синтезу оксетанів згодом було розширено до синтезу сульфініл оксетанів в модифікованих умовах[13]

## Циклоприєднання

### Реакція Патерно-Бучі

Реакція Патерно-Бучі між карбонілами та олефінами, індукована світлом, використовувалася для синтезу оксетанів протягом багатьох років. На відповідних субстратах за допомогою цієї реакції часто можна було досягти великих виходів сильно заміщених оксетанів. Реакція між алкеном та фотозбудженим синглетом або триплетом карбонільного похідного призводить до утворення оксетанів узгодженим або неузгодженим шляхом. Коли реакція проходить шляхом утворення триплетного стану карбонілу, то вона є неузгодженою й протікає через C,C-бірадикальний інтермедіат, але синглетний карбоніл більш комплексний й може проходити за узгодженим або неузгодженим механізмом[14]. Хоча регіо-, сайт- і стерео селективність складно досягти, вибірковість була досягнута в деяких методах синтезу, до яких можна віднести роботу Баха, в якій реакції проводили опроміненням арил альдегідів та силільних енолів ультрафіолетовим світлом, завдяки чому була отримана висока діастереоселективність.[15]

Хоча фотохімічні реакції іноді є досить потужним інструментом для синтезу, але досить довгий вплив час опромінення може призвести до небажаних побічних реакції протягом самого часу проведення цього, але в останні роки були описані стратегії для досягнення кращих виходів за допомогою флуоресцентних систем[16]

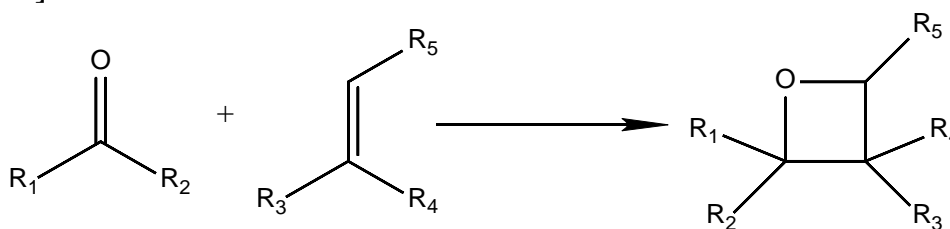


Схема 5. Реакція [2+2]циклоприєднання Патерно-Бучі

#### Формальне циклоприєднання

Каталізоване кислотами Льюїса асиметричне формальне [2+2] циклоприєднання з утворенням 2-трифлуорометилноксетанів з трифлуоропіривату та активованих алкенів. Таке перетворення стало

можливим завдяки використанню комплексів міді або паладію. За допомогою цього методу можна синтезувати незвичні оксетани. Алкени, що містять аліфатичні або ароматичні групи можуть перетворюватися в відповідні оксетани з високими виходами.[17]

### 2.3. Оксетани в природніх сполуках та їх синтез

Оксетанові цикли з'являються лише в відносно декількох природніх структурах, але при цьому вони мають важливу біологічну активність. До найбільш відомих прикладів таких сполук можна віднести Таксол, що використовується в хемотерапії раку[18]. Таксол діє шляхом зв'язування мікротрубочок, стабілізуючи їх під час поділу клітин. Комп'ютерні розрахунки показали, що оксетановий фрагмент діяв як конформаційний зв'язок, що зміцнює структуру, або в іншому випадку як акцептор водневого зв'язку [19][20], але хоча й спостерігалася знижена активність сполук, в яких оксетан був заміщений на інші цикли, при цьому в недавніх дослідженнях було показано, що оксетан майже не впливає на біологічну активність[21]. Існує велика кількість повних синтезів таксолу, в яких однією зі стадій є синтез оксетанового циклу. При цьому різні науковці роблять це різними методами, але до використовуваних реакцій можна віднести етерифікацію Вільямсона та в деяких випадках реакцію Корі-Чайковського-Джонсона

### 2.4. Використання оксетанів в якості будівельних блоків

Частково через інтерес до фармацевтичної промисловості ряд оксетанових будівельних блоків нещодавно були розроблені та стають все більш доступними. У свою чергу, це сприяло на дослідження оксетанів у створенні та відкритті ліків.

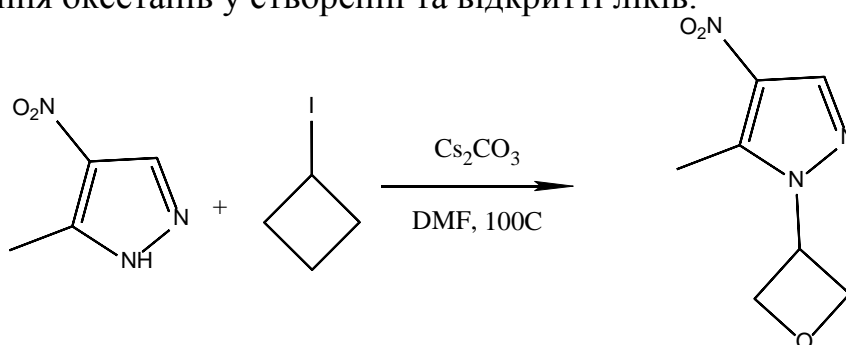


Схема 6. Синтез найпростіших оксетанових будівельних блоків[22]

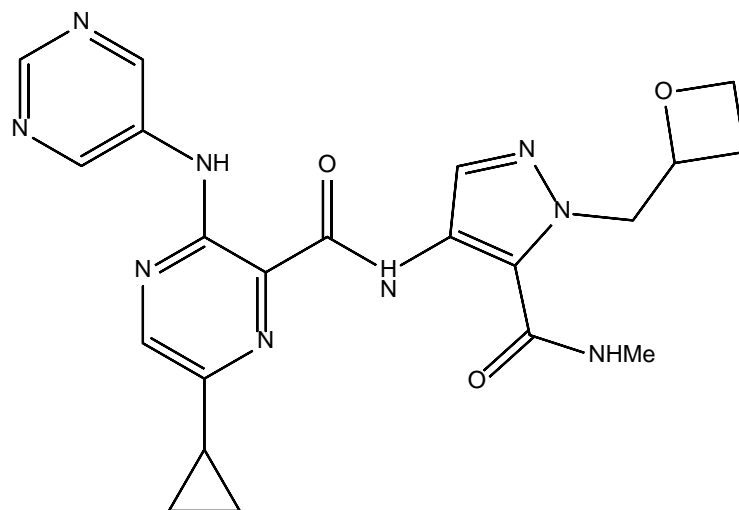


Рисунок 2. PDE10A інгібітор[23]

### 3. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ

Відносно недавно одним з найпоширеніших методів отримання 2-заміщених оксетанів була реакція Патерно-Бучі - [2+2] циклоприєднання, але при її застосуванні в більшості випадків ми отримуємо низькі виходи та великий час проходження реакції. Тому для нашого дослідження була обрана реакція Джонсона-Корі-Чайковського.

Для початку, ми провели синтез одного 2-заміщеного оксетану з певної сполуки сполуки, і вже після успішності синтезу першої сполуки спробували відтворити цю методику для інших субстратів.

Ми виходимо з гідроксиалкенів, за допомогою бензилброміду ми захищаємо нашу гідроксильну групу, потім окислюємо за допомогою мета-хлорпербензойної кислоти подвійний зв'язок до епоксиду, і вже цей епоксидний цикл ми збільшуємо до окситанового за допомогою реакції Джонсона-Корі-Чайковського. Останньою стадією в синтезі гідроксиоксетанів є зняття бензильного захисту

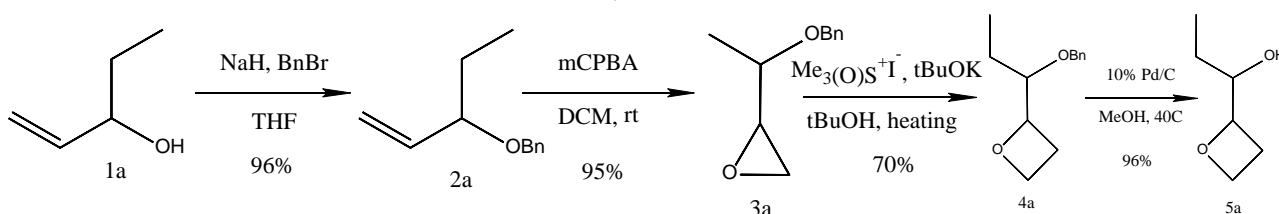
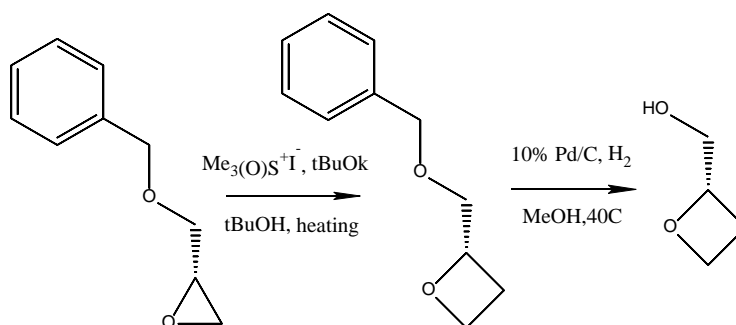


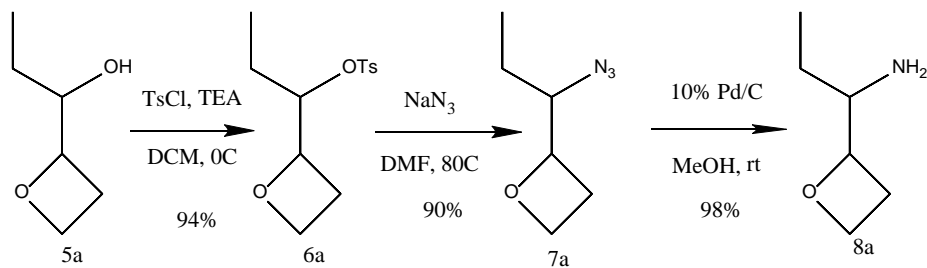
Схема 7. Загальна схема синтезу гідроксиоксетанів

Після проведення декількох синтезів нами був проведений синтез сполуки, що містить хіральний центр, для дослідження стереоселективності реакції. Для цього ми взяли доступний чистий енантіомер епоксид-спирту, в якому гідроксильна група була захищена бензилом, й ввели її в умови реакції.



### Схема 8. Схема синтезу енантимеру

Після цієї частини ми спробували функціоналізувати отримані нами 2-заміщені оксетани, що містять гідроксильні групи, та перетворити їх на аміни за допомогою перетворень, що не розкривали б оксетанового циклу. Таким чином ми дійшли до того, що спочатку ми перетворювали гідроксильну групу на тазильний фрагмент, що є кращою відхідною групою, потім його заміщували на азидну групу, й відновленням останньої отримували відповідні аміни. Окрім цього, такому перетворенню був підвергнутий й отриманий нами енантимер, в якого не відбувалося зміни конфігурації хірального центру.



### Схема 9. Загальна схема синтезу амінооксетанів

Таким чином були отримані певні сполуки:

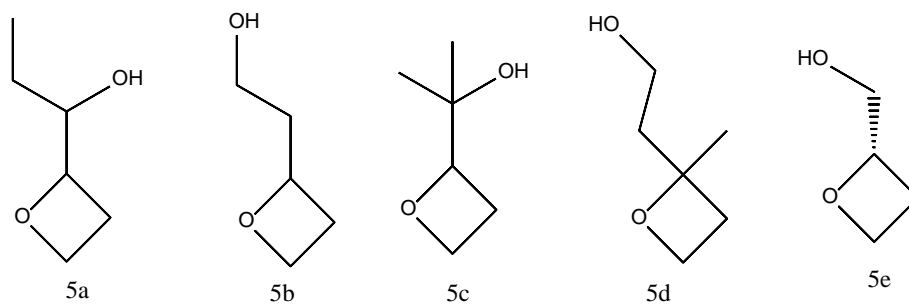


Рисунок 3. Синтезовані гідроксиоксетани

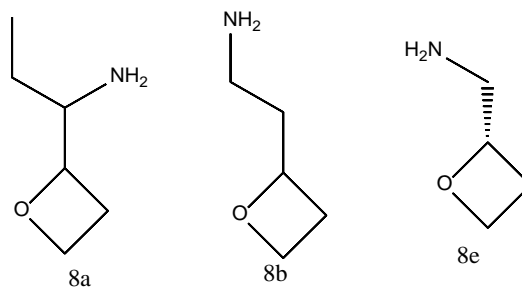


Рисунок 4. Синтезовані амінооксетани

## 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 4.1. 1-(оксетан-2-іл)пропан-1-ол(5a)

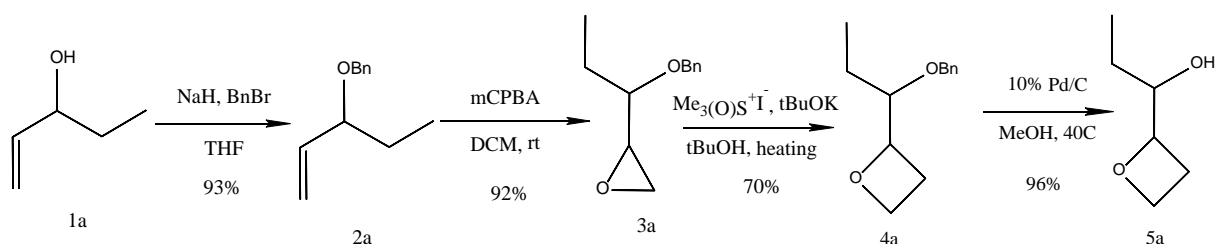


Схема 10. Схема синтезу сполуки 5a

#### Отримання сполуки 2a

До ТГФ при кімнатній температурі повільно додали 2,4г гідриду натрію(0,1 моль). До отриманого розчину додали 4,3г пент-1-ен-3-олу(1a)(0,05 моль), вимішали протягом півгодини й прикапуючи додали 9,405г бензил броміду(0,055 моль). Реакційну суміш вимішували ніч при кімнатній температурі. Після чого до реакційної суміші додали МТБЕ та води, проекстрагували, органічний шар упарили. Отримали 8,184г(0,047моль) сполуки 2a, вихід 93%.

#### Отримання сполуки 3a

До розчину 8,184г ((пент-1-ен-3-ілокси)метил)бензину(2a)(0,047 моль в ДХМ при охолодженні повільно присипали 8,1г м-хлорнадбензойної кислоти(0,047 моль) та залишили перемішуватися на ніч при кімнатній температурі. До реакційної системи додали водний розчин  $\text{NaHCO}_3$ , про екстрагували, органічний шар упарили. Отримали 8,256г(0,043 моль) сполуки 3a, вихід 92%

#### Отримання сполуки 4a

В третбутанолі розчинили 6,88г трет-бутоксиду калію(0,086моль) й потім додали 18,92г триметилоксисульфонієвого йодиду(0,086 моль) й перемішували при 60°C протягом півгодини, після чого додали 8,256г 2-(1-фенілпентан-3-іл)оксирану(3a)(0,043 моль) й збільшили нагрів до 80°C. Перемішували ніч. Охолодили до кімнатної температури, відфільтрували

осад, промили водою, просушили. Очистили за допомогою колонкової хроматографії.. Отримали 6,12г(0,03 моль) сполуки 4а, вихід 70%

#### Отримання сполуки 5а

В метанолі розчинили 6,12г 2-(1-фенілпентан-3-іл)оксетану(4а)(0,03 моль) та додали 0,321г 10% палладію(0,003 моль) та перемішували ніч при температурі 40°С в атмосфері водню. Охолодили, відфільтрували палладій, промили метанолом, фільтрат упарили й отримали 3,306г сполуки 5а(0,0285 моль) в вигляді безбарвної рідини, вихід 95%

Загальний вихід – 57%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ4,6 (m,3H); δ3,62 (m,1H); δ2,58 (m,2H); δ1,39 (m,2H); δ1,02 (m,3H) m/z=117[M+H]

#### 4.2. 2-(оксетан-2-іл)етан-1-ол

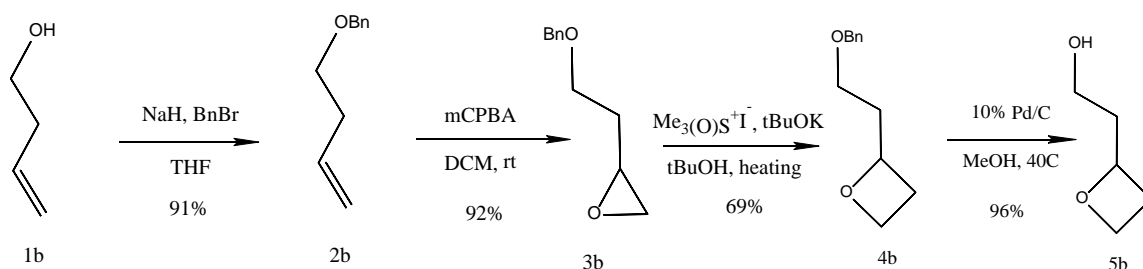


Схема 11. Схема синтезу сполуки 5b

#### Отримання сполуки 2b

Сполука отримана за аналогічної до 2а процедури. До ТГФ при кімнатній температурі повільно додали 2,4г гідриду натрію(0,1 моль). До отриманого розчину додали 3,6г бут-3-ен-1-олу(1b)(0,05 моль), вимішали протягом півгодини й прикапуючи додали 9,405г бензил броміду(0,055 моль).

Реакційну суміш вимішували ніч при кімнатній температурі. Після чого до реакційної суміші додали МТБЕ та води, проекстрагували, органічний шар упарили. Отримали 7,452г(0,046моль) сполуки 2b, вихід 91%.

#### Отримання сполуки 3b

Сполука отримана за аналогічної до 3а процедури До розчину7,452г ((бут-3-ен-1-ілокси)метил)бензену(2b)(0,046 моль в ДХМ при охолодженні повільно присипали 7,935г м-хлорнадбензойної кислоти(0,046 моль) та залишили

перемішуватися на ніч при кімнатній температурі. До реакційної системи додали водний розчин  $\text{NaHCO}_3$ , про екстрагували, органічний шар упарили. Отримали 7,476г(0,042 моль) сполуки 3b, вихід 92%

#### Отримання сполуки 4b

Сполука отримана за аналогічної до 4a процедури В третбутанолі розчинили 6,72г трет-бутоксиду калію(0,084моль) й потім додали 18,48г триметил оксисульфонієвого йодиду(0,084 моль) й перемішували при  $60^\circ\text{C}$  протягом півгодини, після чого додали 7,476г 2-(2-(бензилокси)етил)оксирану(3b)(0,042 моль) й збільшили нагрів до  $80^\circ\text{C}$ . Перемішували ніч. Охолодили до кімнатної температури, відфільтрували осад, промили водою, просушили. Очистили за допомогою колонкової хроматографії.. Отримали 5,51г(0,029 моль) сполуки 4b, вихід 69%

#### Отримання сполуки 5b

Сполука отримана за аналогічної до 5a процедури В метанолі розчинили 5,51г 2-(2-(бензилокси)етил)оксетану(4b)(0,029 моль) та додали 0,31г 10% палладію(0,0029 моль) та перемішували ніч при температурі  $40^\circ\text{C}$  в атмосфері водню. Охолодили, відфільтрували палладій, промили метанолом, фільтрат упарили й отримали 2,856г сполуки 5b(0,028 моль) в вигляді безбарвної рідини вихід 96%

Загальний вихід – 55%

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 4,77 (m,1H);  $\delta$ 4,44 (m,1H);  $\delta$ 4,36 (m,2H);  $\delta$ 3,38 (m,2H);  $\delta$ 2,57 (m,1H);  $\delta$ 2,27 (m,1H);  $\delta$ 1,79 (m,2H);  $m/z=103[\text{M}+\text{H}]$

#### 4.3. 2-(оксетан-2-іл)пропан-2-ол

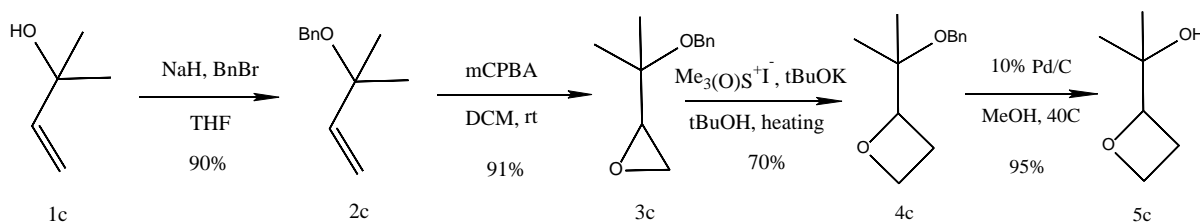


Схема 12. Схема синтезу сполуки 5c

### Отримання сполуки 2с

Сполука отримана за аналогічної до 2а процедури До ТГФ при кімнатній температурі повільно додали 2,4г гідриду натрію(0,1 моль). До отриманого розчину додали 4,3г 2-метилбут-3-ен-2-олу(1с)(0,05 моль), вимішали протягом півгодини й прикапуючи додали 9,405г бензил броміду(0,055 моль). Реакційну суміш вимішували ніч при кімнатній температурі. Після чого до реакційної суміші додали МТБЕ та води, проекстрагували, органічний шар упарили. Отримали 7,92г(0,045моль) сполуки 2с, вихід 90%.

### Отримання сполуки 3с

Сполука отримана за аналогічної до 3а процедури До розчину7,92г (((2-метилбут-3-ен-2-іл)окси)метил)бензену(2с)(0,045 моль в ДХМ при охолодженні повільно присипали 7,76г м-хлорнадбензойної кислоти(0,045 моль) та залишили перемішуватися на ніч при кімнатній температурі. До реакційної системи додали водний розчин  $\text{NaHCO}_3$ , про екстрагували, органічний шар упарили. Отримали 7,872г(0,041 моль) сполуки 3с, вихід 91%

### Отримання сполуки 4с

Сполука отримана за аналогічної до 4а процедури В третбутанолі розчинили 6,56г трет-бутоксиду калію(0,082моль) й потім додали 18,04г триметилоксисульфонієвого йодиду(0,082 моль) й перемішували при 60°С протягом півгодини, після чого додали 7,872г 2-(2-(бензилокси)пропан-2-іл)оксирану(3с)(0,041 моль) й збільшили нагрів до 80°С. Перемішували ніч. Охолодили до кімнатної температури, відфільтрували осад, промили водою, просушили. Очистили за допомогою колонкової хроматографії.. Отримали 5,916г(0,029 моль) сполуки 4с, вихід 70%

### Отримання сполуки 5с

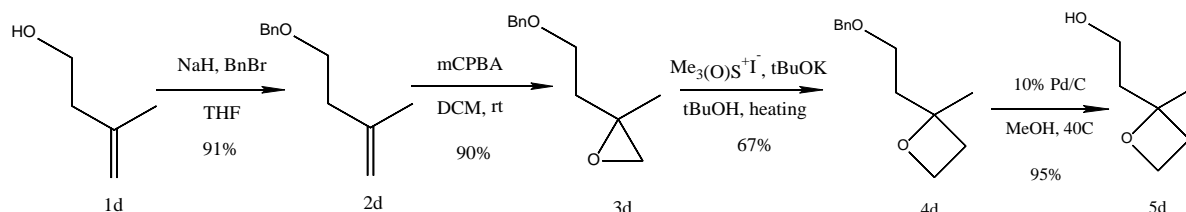
Сполука отримана за аналогічної до 5а процедури В метанолі розчинили 5,916г 2-(2-(бензилокси)пропан-2-іл)оксетану (4с)(0,029 моль) та додали 0,31г 10% палладію(0,0029 моль) та перемішували ніч при температурі 40°С в атмосфері водню. Охолодили, відфільтрували палладій, промили

метанолом, фільтрат упарили й отримали 3,364г сполуки 5с(0,0275 моль) в вигляді безбарвної рідини вихід 95%

Загальний вихід – 54%

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ 4,68 (m,1H);  $\delta$ 4,57 (m,1H);  $\delta$ 4,39 (m,1H);  $\delta$ 2,67 (m,1H);  $\delta$ 2,44 (m,1H);  $\delta$ 2,28 (m,1H);  $\delta$ 1,14 (m,3H);  $\delta$ 1,03 (m,3H);  
 $m/z=117[\text{M}+\text{H}]$

#### 4.4. 2-(2-метилоксетан-2-іл)етан-1-ол



#### Схема 13. Схема синтезу сполуки 5d

##### Отримання сполуки 2d

Сполука отримана за аналогічної до 2а процедури До ТГФ при кімнатній температурі повільно додали 2,4г гідриду натрію(0,1 моль). До отриманого розчину додали 4,3г 3-метилбут-3-ен-1-олу(1d)(0,05 моль), вимішали протягом півгодини й прикапуючи додали 9,405г бензил броміду(0,055 моль). Реакційну суміш вимішували ніч при кімнатній температурі. Після чого до реакційної суміші додали МТБЕ та води, проекстрагували, органічний шар упарили. Отримали 8,01г(0,0455моль) сполуки 2d, вихід 91%.

##### Отримання сполуки 3d

Сполука отримана за аналогічної до 3а процедури До розчину8,01г (((3-метилбут-3-ен-1-іл)окси)метил)бензену(2d)(0,0455 моль в ДХМ при охолодженні повільно присипали 7,85г м-хлорнадбензойної кислоти(0,0455 моль) та залишили перемішуватися на ніч при кімнатній температурі. До реакційної системи додали водний розчин  $\text{NaHCO}_3$ , про екстрагували, органічний шар упарили. Отримали 7,872г(0,041 моль) сполуки 3d, вихід 90%

##### Отримання сполуки 4d

Сполука отримана за аналогічної до 4а процедури В третбутанолі розчинили 6,56г трет-бутоксиду калію(0,082моль) й потім додали 18,04г

триметилсульфонієвого йодиду(0,082 моль) й перемішували при 60°С протягом півгодини, після чого додали 7,872г 2-(2-(бензилокси)етил)-2-метилоксирану(3d)(0,041 моль) й збільшили нагрів до 80°С. Перемішували ніч. Охолодили до кімнатної температури, відфільтрували осад, промили водою, просушили. Очистили за допомогою колонкової хроматографії.. Отримали 5,51г(0,027 моль) сполуки 4d, вихід 67%

#### Отримання сполуки 5d

Сполука отримана за аналогічної до 5a процедури В метанолі розчинили 5,51г 2-(2-(бензилокси)етил)-2-метилоксетану(4d)(0,027 моль) та додали 0,29г 10% палладію(0,0027 моль) та перемішували ніч при температурі 40°С в атмосфері водню. Охолодили, відфільтрували палладій, промили метанолом, фільтрат упарили й отримали 3,016г сполуки 5d(0,026 моль) в вигляді жовтуватої рідини вихід 95%

Загальний вихід – 52%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ4,53 (m,2H); δ3,98 (m,1H); δ3,84 (m,1H); δ3,33 (s,1H); δ2,62 (m,1H); δ2,38 (m,1H); δ1,87 (d,2H); δ1,47 (s,3H);  
m/z=117[M+H]

#### 4.5. (S)-оксетан-2-ілметанол

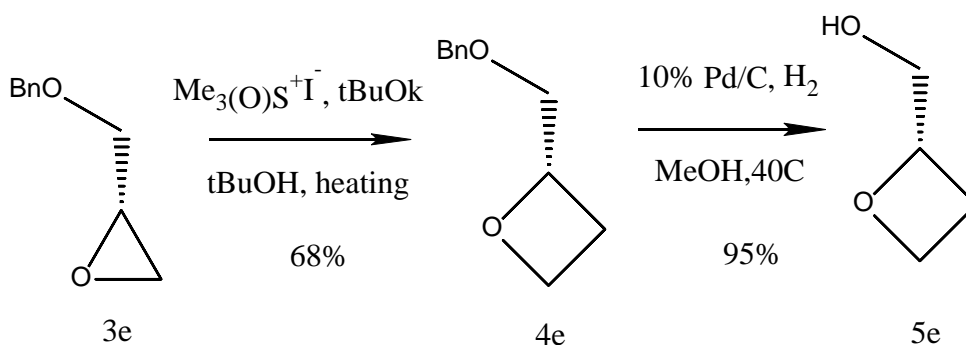


Схема 14. Схема синтезу сполуки 5e

#### Отримання сполуки 4e

Сполука отримана за аналогічної до 4a процедури В третбутанолі розчинили 8,0г трет-бутоксиду калію(0,1 моль) й потім додали 22,0г триметилсульфонієвого йодиду(0,1 моль) й перемішували при 60°С протягом півгодини, після чого додали 8,2г

(S)-(2-(бензилокси)метил)оксирану(3e)(0,05 моль) й збільшили нагрів до 80°C. Перемішували ніч. Охолодили до кімнатної температури, відфільтрували осад, промили водою, просушили. Очистили за допомогою колонкової хроматографії.. Отримали 6,05г(0,034 моль) сполуки 4e, вихід 68%

#### Отримання сполуки 5e

Сполука отримана за аналогічної до 5a процедури В метанолі розчинила 6,05г (S)-(2-(бензилокси)метил)оксетану (4e)(0,034 моль) та додали 0,36г 10% палладію(0,0034 моль) та перемішували ніч при температурі 40°C в атмосфері водню. Охолодили, відфільтрували палладій, промили метанолом, фільтрат упарили й отримали 2,816г сполуки 5e(0,032 моль) в вигляді безбарвної рідини вихід 95%

Загальний вихід – 65%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ4,93 (m,1H); δ4,65 (m,1H); δ4,52 (m,1H); δ3,73 (dd,1H); δ3,61 (dd,1H); δ2,61 (m,2H); δ2,32 (s,1H); m/z=89[M+H]

#### 4.6. 1-(оксетан-2-іл)пропан-1-амін

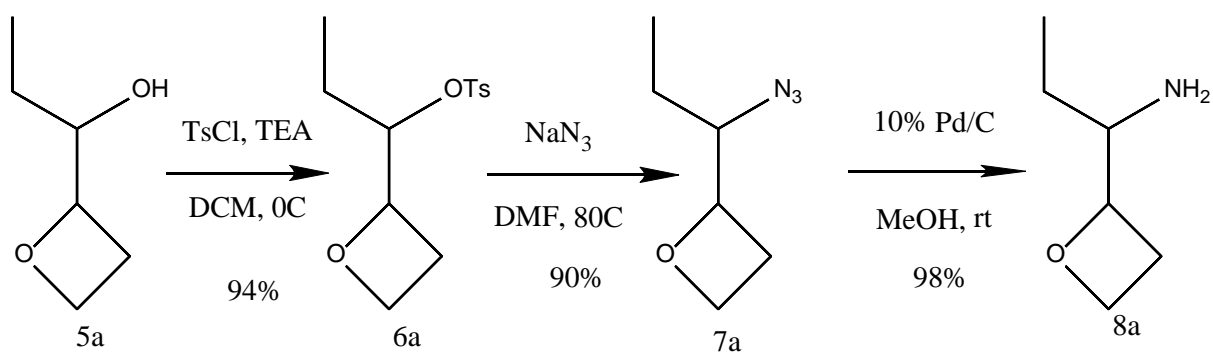


Схема 15. Схема синтезу сполуки 8a

#### Отримання сполуки 6a

До розчину 3,306г 1-(оксетан-2-іл)пропан-1-ол(5a)(0,0285 моль) та 2,45г піридину(0,031 моль) в ДХМ при охолодженні повільно додали 5,715г тозилхлориду(0,03 моль). Перемішували протягом ночі, додали води, проекстрагували, органічний шар упарили й отримали 7,29г сполуки 6a(0,027 моль), вихід 94%

### Отримання сполуки 7a

До розчину 7,29г 1-(оксетан-2-іл)пропіл 4-метилбензилсульфонату(6a)(0,027 моль) в ДМФ додали 7,027г азиду натрію(0,108 моль), ввімкнули нагрів та перемішували при температурі 80°C протягом ночі. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, вилили в стакан з льодом, додали МТБЕ та проекстрагували, шар МТБЕ промили декілька разів водою й упарили, отримуючи 3,384г сполуки 7a(0,024 моль), вихід 90%

### Отримання сполуки 8a

В метанолі розчинили 3,384г 2-(1-азидопропіл)оксетану(7a)(0,024 моль), додали 0,257г 10% палладію(0,0024 моль) та перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню. Через рівні проміжки часу дегазували середовище реактору, оскільки при відновленні виділявся азот, що заважає відновленню. Перемішували ніч. Відфільтрували, промили осад метанолом, фільтрат упарили та отримали 2,7г сполуки 8a(0,0235 моль) в вигляді безбарвної рідини, вихід 98%

Загальний вихід – 83%(зі спирту в амін)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ4,57 (m,3H); δ2,84 (m,1H); δ2,52 (m,2H); δ1,33 (m,3H); δ1,18 (m,1H); δ0,96 (m,3H); m/z=116[M+H]

### 4.7. 2-(оксетан-2-іл)етан-1-амін

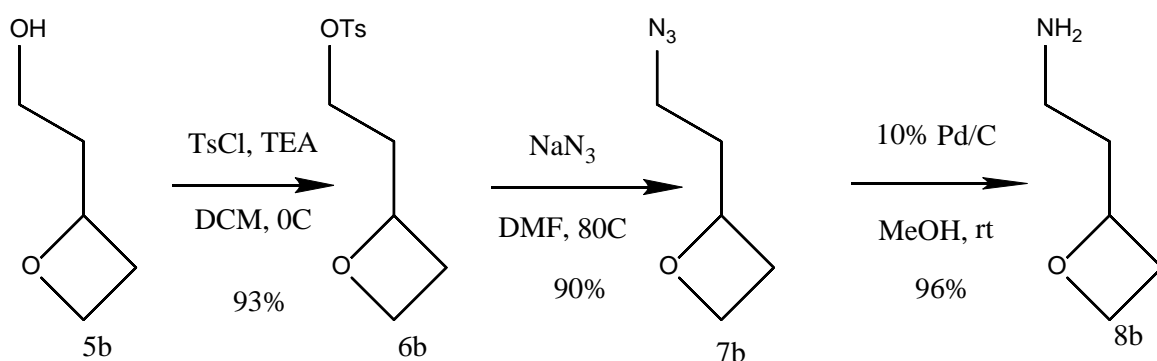


Схема 16. Схема синтезу сполуки 8b

### Отримання сполуки 6b

Сполука отримана за аналогічної до 6a процедури. До розчину 2,856г 2-(оксетан-2-іл)етан-1-олу(5b)(0,028 моль) та 2,45г піридину(0,031 моль) в ДХМ при охолодженні повільно додали 5,715г тозилхлориду(0,03 моль).

Перемішували протягом ночі, додали води, про екстрагували, органічний шар упарили й отримали 6,656г сполуки 6b(0,026 моль), вихід 93%

#### Отримання сполуки 7b

Сполука отримана за аналогічної до 7a процедури. До розчину 6,656г 2-(оксетан-2-іл)етил 4-метилбензилсульфонату(6b)(0,026 моль) в ДМФ додали 6,76г азиду натрію(0,104 моль), ввімкнули нагрів та перемішували при температурі 80°C протягом ночі. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, вилили в стакан з льодом, додали МТБЕ та проекстрагували, шар МТБЕ промили декілька разів водою й упарили, отримуючи 2,921г сполуки 7b(0,023 моль), вихід 90%

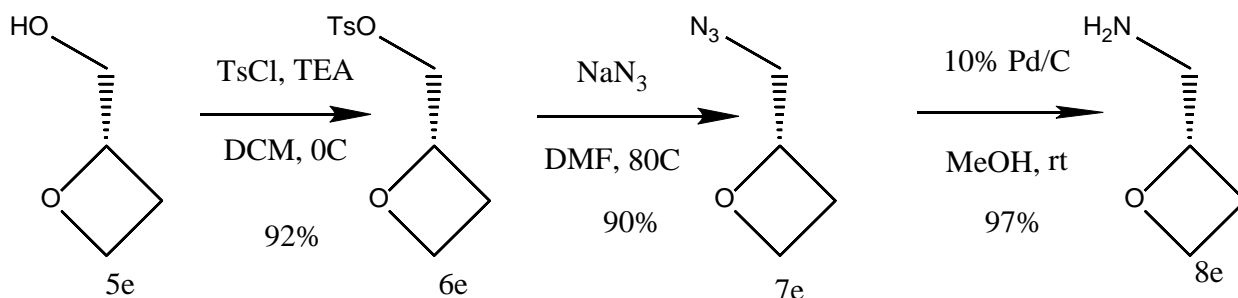
#### Отримання сполуки 8b

Сполука отримана за аналогічної до 8a процедури. В метанолі розчинили 2,921г 2-(2-азидоетил)оксетану(7b)(0,023 моль), додали 0,246г 10% палладію(0,0023 моль) та перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню. Через рівні проміжки часу дегазували середовище реактору, оскільки при відновленні виділявся азот, що заважає відновленню. Перемішували ніч. Відфільтрували, промили осад метанолом, фільтрат упарили та отримали 2,22г сполуки 8b(0,022 моль) в вигляді безбарвної рідини, вихід 96%

Загальний вихід – 80%(зі спирту в амін)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ4,91 (m,1H); δ4,65 (m,1H); δ4,48 (m,1H); δ2,75 (m,3H); δ2,38 (m,1H); δ1,97 (m,1H); δ1,78 (m,1H); δ1,29 (s,2H);  
m/z=102[M+H]

#### 4.8. (S)-оксетан-2-ілметанамін



## Схема 17. Схема синтезу сполуки 8e

### Отримання сполуки 6e

Сполука отримана за аналогічної до 6a процедури. До розчину 2,816г (S)-оксетан-2-ілметанол (5e)(0,032 моль) та 2,765г піридину(0,035 моль) в ДХМ при охолодженні повільно додали 6,38г тозилхлориду(0,0335 моль). Перемішували протягом ночі, додали води, про екстрагували, органічний шар упарили й отримали 7,139г сполуки 6e(0,0295 моль), вихід 92%

### Отримання сполуки 7e

Сполука отримана за аналогічної до 7a процедури. До розчину 7,139г (S)-оксетан-2-ілметил 4-метилбензилсульфонату(6e)(0,0295 моль) в ДМФ додали 7,67г азиду натрію(0,118 моль), ввімкнули нагрів та перемішували при температурі 80°C протягом ночі. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, вилили в стакан з льодом, добавили МТБЕ та про екстрагували, шар МТБЕ промили декілька разів водою й упарили, отримуючи 3,0г сполуки 7e(0,0265 моль), вихід 90%

### Отримання сполуки 8e

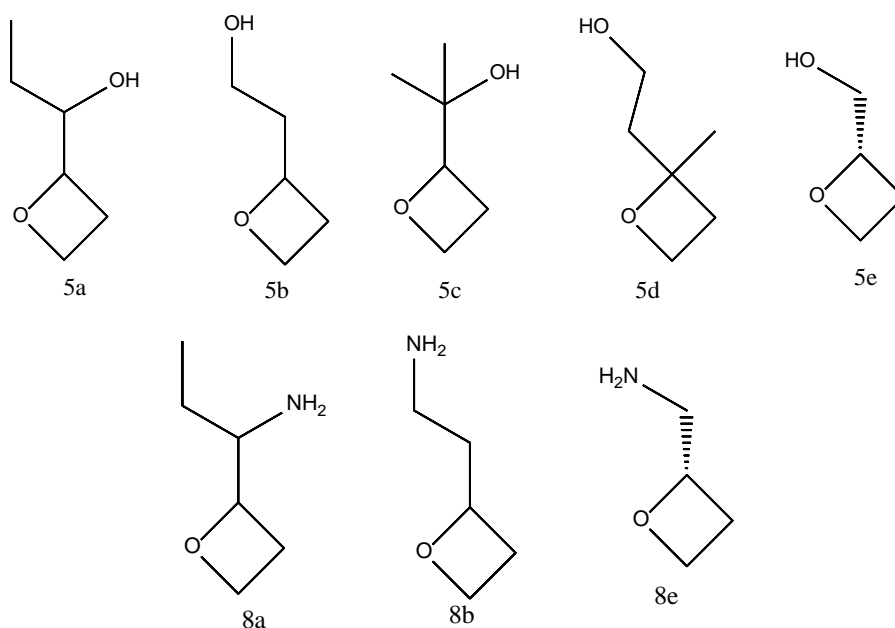
Сполука отримана за аналогічної до 8a процедури. В метанолі розчинили 3,0г (S)-2-(азидометил)оксетану(7e)(0,0265 моль), додали 0,284г 10% палладію(0,00265 моль) та перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню. Через рівні проміжки часу дегазували середовище реактору, оскільки при відновленні виділявся азот, що заважає відновленню. Перемішували ніч. Відфільтрували, промили осад метанолом, фільтрат упарили та отримали 2,24г сполуки 8e(0,0257 моль) в вигляді безбарвної рідини, вихід 97%

Загальний вихід – 80%(зі спирту в амін)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ4,78 (m,1H); δ4,67 (m,1H); δ4,52 (m,1H); δ2,88 (d,2H); δ2,61 (m,1H); δ2,43 (m,1H); δ1,49 (s,3H); m/z=88[M+H]

## 5.РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В даній роботі були синтезовані та досліджені фізичними методами аналізу сполуки приведені нижче



Ці сполуки були синтезовані за новою методикою з отриманням задовільних виходів в реакціях. Окрім цього був проведений синтез енантіомеру сполуки 5e зі збереженням конфігурації хірального центру. Виходи при розширенні оксиранового циклу до оксетанового циклу можна було б покращити підібравши системи розчинників для колонкової хроматографії, проте це потребує подальших досліджень

## 6. ДЖЕРЕЈА

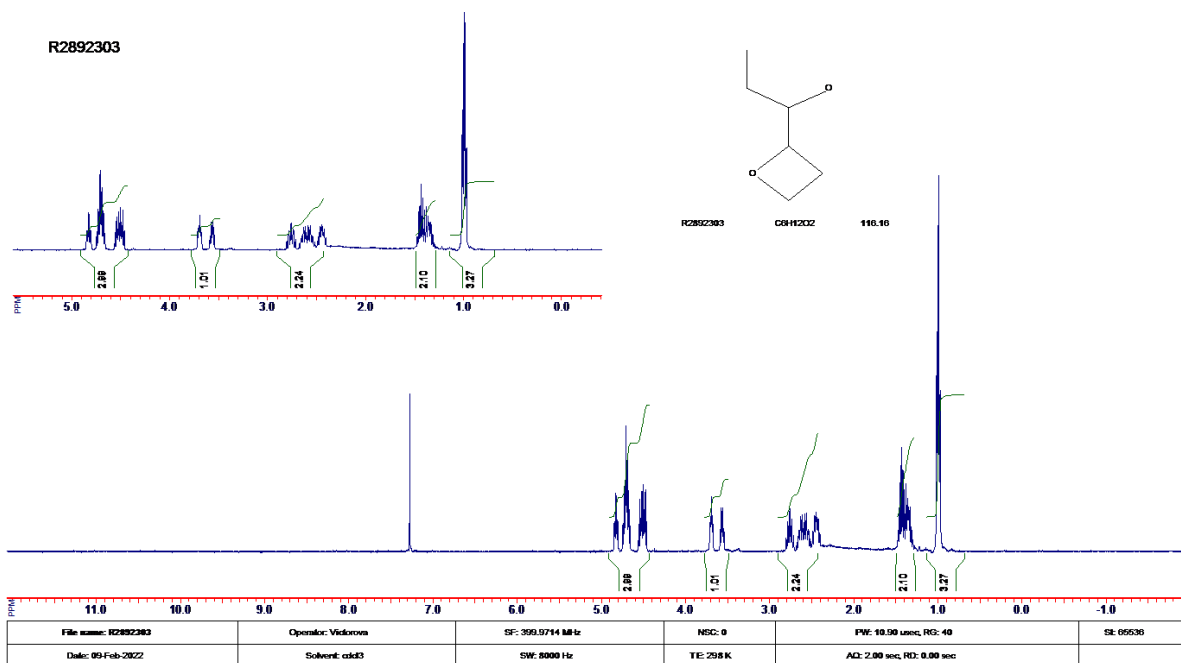
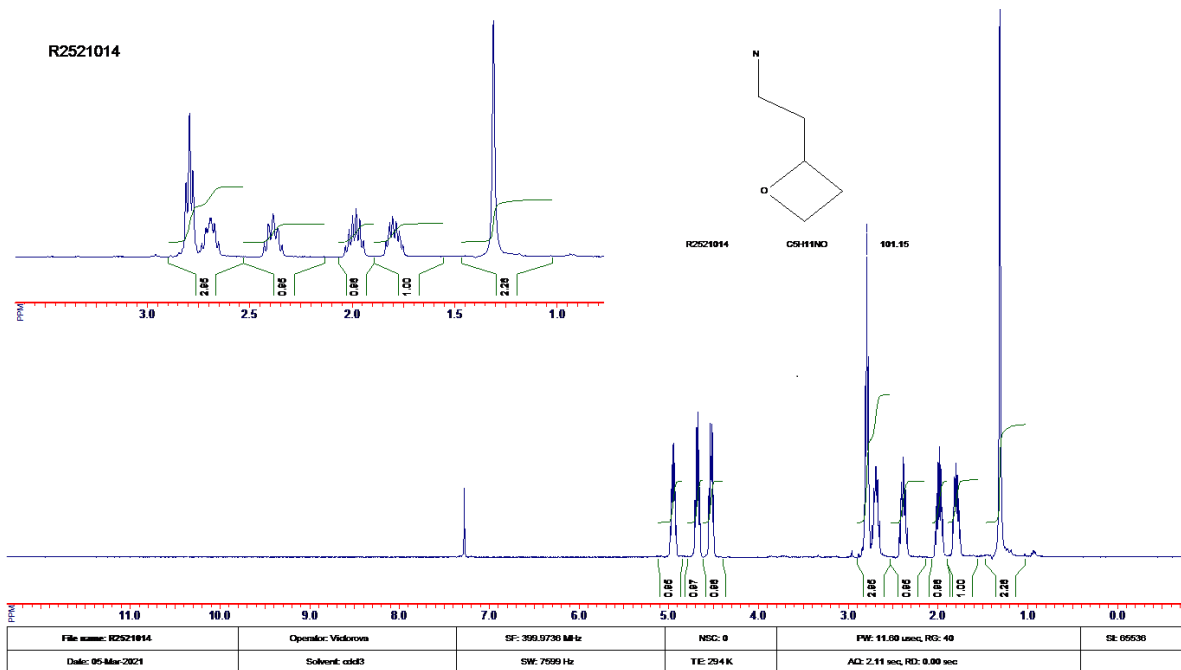
1. Johnson, A. W., & LaCount, R. B. (1961, January). The Chemistry of Ylids. VI. Dimethylsulfonium Fluorenylide—A Synthesis of Epoxides 1. *Journal of the American Chemical Society*, 83(2), 417–423.
2. Corey, E. J., & Chaykovsky, M. (1965, March). Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SOCH<sub>2</sub>) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>). Formation and Application to Organic Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 87(6), 1353–1364.
3. Li, A. H., Dai, L. X., & Aggarwal, V. K. (1997, October 1). Asymmetric Ylide Reactions: Epoxidation, Cyclopropanation, Aziridination, Olefination, and Rearrangement. *Chemical Reviews*, 97(6), 2341–2372.
4. Okuma, K., Tanaka, Y., Kaji, S., & Ohta, H. (1983, December). Reaction of dimethyloxosulfonium methylide with epoxides. Preparation of oxetanes. *The Journal of Organic Chemistry*, 48(25), 5133–5134.
5. Butova, E. D., Barabash, A. V., Petrova, A. A., Kleiner, C. M., Schreiner, P. R., & Fokin, A. A. (2010, September 17). Stereospecific Consecutive Epoxide Ring Expansion with Dimethylsulfoxonium Methylide. *The Journal of Organic Chemistry*, 75(18), 6229–6235.
6. Aggarwal, V. K., & Winn, C. L. (2004, March 25). Catalytic, Asymmetric Sulfur Ylide-Mediated Epoxidation of Carbonyl Compounds: Scope, Selectivity, and Applications in Synthesis. *Accounts of Chemical Research*, 37(8), 611–620.
7. Di Martino, A., Galli, C., Gargano, P., & Mandolini, L. (1985). Ring-closure reactions. Part 23. Kinetics of formation of three- to seven-membered-ring N-tosylazacycloalkanes. The role of ring strain in small- and common-sized-ring formation. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 9, 1345.
8. Searles, S.; Nickerson, R. G.; Witsiepe, W. K. Oxetanes. IX. Structural and Solvent Effects in the Reaction of  $\gamma$ -Bromoalcohols with Base. *The Journal of Organic Chemistry*, 24, 1839–1844

9. Aftab, T., Carter, C., Hart, J., & Nelson, A. (1999, December). A method for the stereospecific conversion of 1,3-diols into oxetanes. *Tetrahedron Letters*, 40(49), 8679–8683.
10. Soai, K., Niwa, S., Yamanoi, T., Hikima, H., & Ishizaki, M. (1986). Asymmetric synthesis of 2-aryl substituted oxetanes by enantioselective reduction of  $\beta$ -halogenoketones using lithium borohydride modified with N,N'-dibenzoylcystine. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 13, 1018–1019.
11. Servin, M., & Krief, A. (1980). Regioselective and [C,C] connective routes to oxetanes and tetrahydrofurans. *Tetrahedron Letters*, 21(6), 585–586.
12. Morgan, K. F., Hollingsworth, I. A., & Bull, J. A. (2015). Studies on the synthesis, stability and conformation of 2-sulfonyl-oxetane fragments. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(18), 5265–5272.
13. Bull, J., Morgan, K., Doran, R., Croft, R., & Hollingsworth, I. (2015, November 5). 2-Sulfinyl Oxetanes: Synthesis, Stability and Reactivity. *Synlett*, 27(01), 106–110.
14. Abe, M., Kawakami, T., Ohata, S., Nozaki, K., & Nojima, M. (2004, February 12). Mechanism of Stereo- and Regioselectivity in the Paternò–Büchi Reaction of Furan Derivatives with Aromatic Carbonyl Compounds: Importance of the Conformational Distribution in the Intermediary Triplet 1,4-Diradicals. *Journal of the American Chemical Society*, 126(9), 2838–2846.
15. Bach, T., Jödicke, K., Kather, K., & Fröhlich, R. (1997, March 1). 1,3-Allylic Strain as a Control Element in the Paternò–Büchi Reaction of Chiral Silyl Enol Ethers: Synthesis of Diastereomerically Pure Oxetanes Containing Four Contiguous Stereogenic Centers. *Journal of the American Chemical Society*, 119(10), 2437–2445.
16. Fukuyama, T., Hino, Y., Kamata, N., & Ryu, I. (2004, November). Quick Execution of [2+2] Type Photochemical Cycloaddition Reaction by Continuous Flow System Using a Glass-made Microreactor. *Chemistry Letters*, 33(11), 1430–1431.

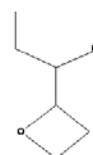
17. Aikawa, K., Hioki, Y., Shimizu, N., & Mikami, K. (2011, November 22). Catalytic Asymmetric Synthesis of Stable Oxetenes via Lewis Acid-Promoted [2 + 2] Cycloaddition. *Journal of the American Chemical Society*, *133*(50), 20092–20095.
18. Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P., & McPhail, A. T. (1971, May). Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society*, *93*(9), 2325–2327.
19. Gunatilaka, A. A. L., Ramdayal, F. D., Sarragiotto, M. H., Kingston, D. G. I., Sackett, D. L., & Hamel, E. (1999, March 30). Synthesis and Biological Evaluation of Novel Paclitaxel (Taxol) D-Ring Modified Analogues. *The Journal of Organic Chemistry*, *64*(8), 2694–2703.
20. Boge, T. C., Hepperle, M., Vander Velde, D. G., Gunn, C. W., Grunewald, G. L., & Georg, G. I. (1999, October). The oxetane conformational lock of paclitaxel: Structural analysis of D-secopaclitaxel. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *9*(20), 3041–3046.
21. Wang, S. R., Yang, C. G., Sánchez-Murcia, P. A., Snyder, J. P., Yan, N., Sáez-Calvo, G., Díaz, J. F., Gago, F., & Fang, W. S. (2015, December 9). Restoration of Microtubule Interaction and Cytotoxicity in D-seco Taxanes upon Incorporation of 20-Hydroxymethyl-4-allyloxy Groups. *Organic Letters*, *17*(24), 6098–6101.
22. Estrada, A. A., Chan, B. K., Baker-Glenn, C., Beresford, A., Burdick, D. J., Chambers, M., Chen, H., Dominguez, S. L., Dotson, J., Drummond, J., Flagella, M., Fuji, R., Gill, A., Halladay, J., Harris, S. F., Heffron, T. P., Kleinheinz, T., Lee, D. W., Pichon, C. E. L., . . . Sweeney, Z. K. (2014, January 15). Discovery of Highly Potent, Selective, and Brain-Penetrant Aminopyrazole Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) Small Molecule Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, *57*(3), 921–936.

23. *WO2011154327A1 - Nitrogen containing heteroaryl compounds - Google Patents.* (2010, June 9). *WO2011154327A1 - Nitrogen Containing Heteroaryl Compounds - Google Patents.*

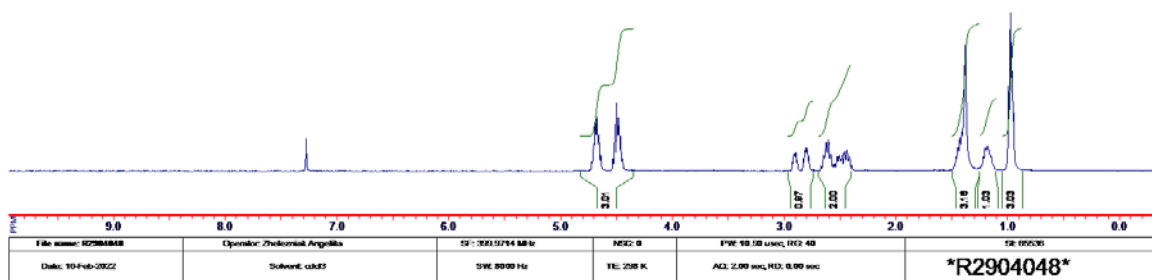
# 7. ДОДАТКИ



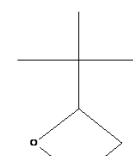
R2904048



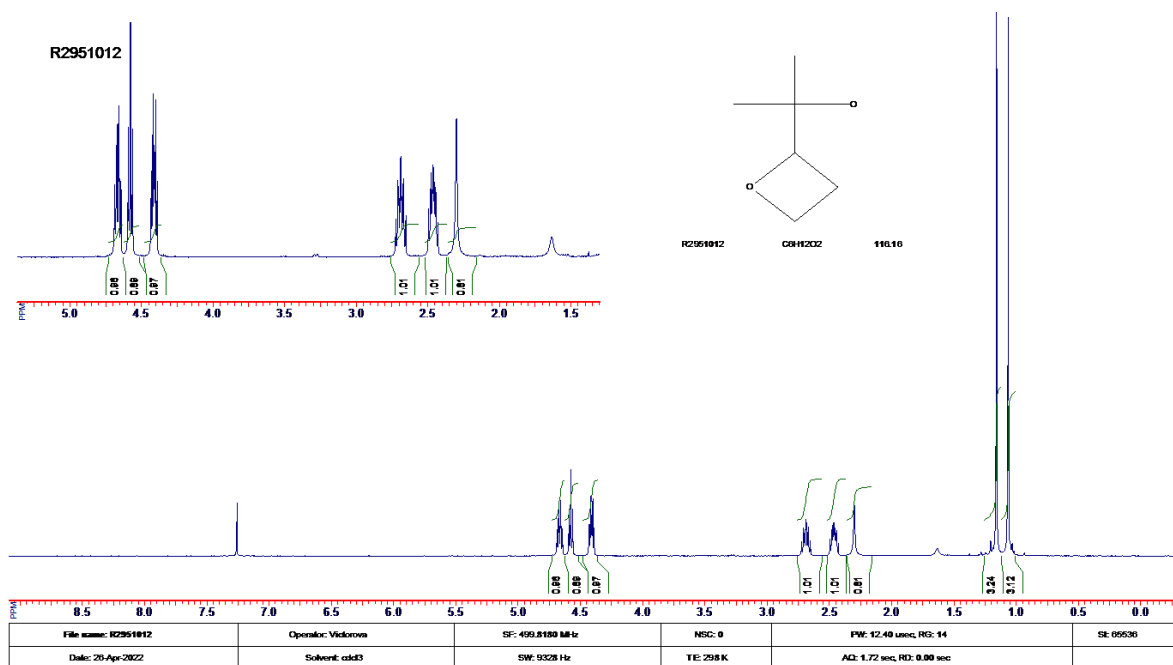
R2904048 C8H13NO 115.17



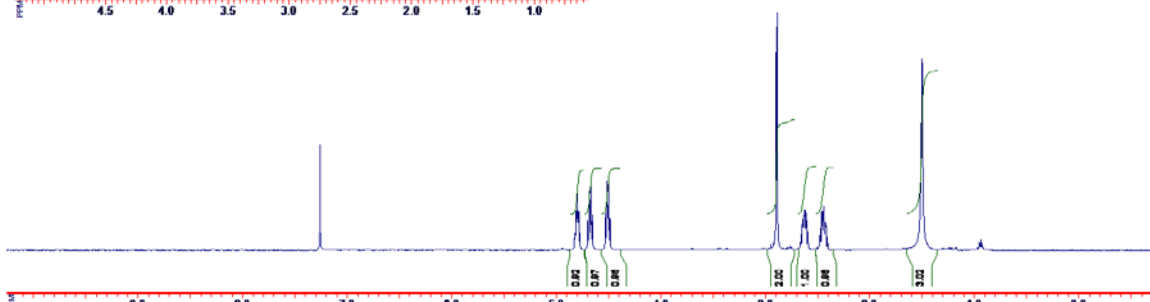
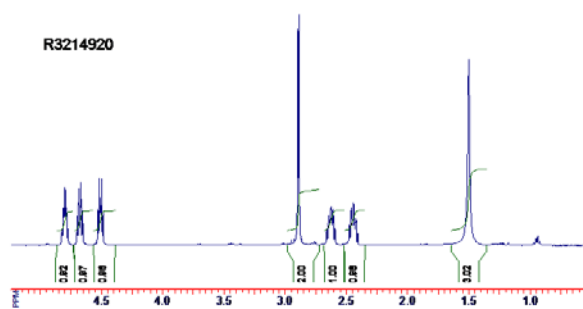
R2951012



R2951012 C8H12O2 146.10

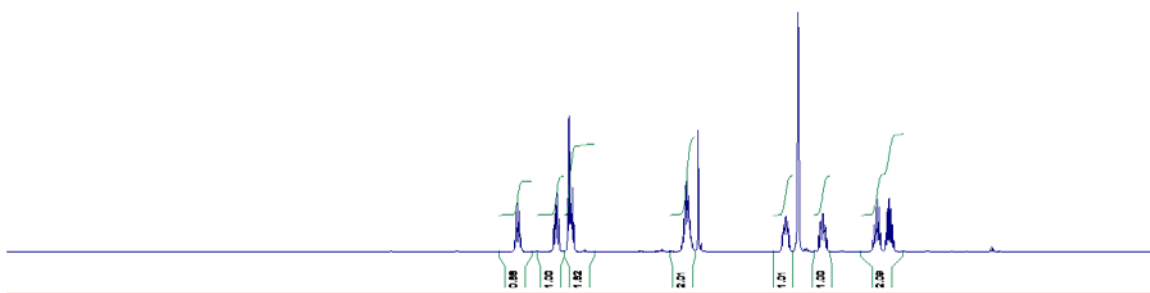
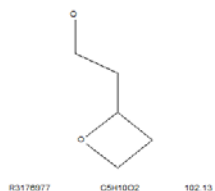


R3214920



File name: R3214920	Operator: Vidreiros	Q1: 401.8180 MHz	MSD: 0	FW: 13.08 usm, HD: 14	SR: 05530
Date: 28-Oct-2022	Solvent: cdCl3	SW: 9328 Hz	TE: 298 K	Acq: 1.72 sec, RD: 0.00 sec	

R3176977



R3176977	Header	Q1: 401.8203 MHz	MSD: 0	FW: 13.08 usm, HD: 12	SR: 05530
Date: 19-Sep-2022	Solvent: dmsc	SW: 9328 Hz	TE: 298 K	Acq: 1.72 sec, RD: 0.00 sec	<b>R3176977</b>

