

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**



ЯРМОЛЬЧУК ВОЛОДИМИР СТАНІСЛАВОВИЧ

УДК 577.112.34

**СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПРОЛІДИНІВ ЗА РЕАКЦІЄЮ
1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ АЗОМЕТИНОВИХ ІЛІДІВ**

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка МОН України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Комаров Ігор Володимирович
Київський національний університет імені
Тараса Шевченка,
Інститут високих технологій
завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Ягупольський Юрій Львович
Інститут
органічної хімії НАН України, м. Київ
керівник відділу хімії
фторорганічних сполук

кандидат хімічних наук
Кондратов Іван Сергійович
Інститут біоорганічної хімії та
нафтохімії НАН України, м. Київ
старший науковий співробітник
відділу №1 тонкого органічного синтезу

Захист дисертації відбудеться "19" лютого 2019 р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.001.25 Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01033, м. Київ, вул. Льва Толстого, 12, хімічний факультет, ауд. 518.

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці імені М. Максимовича Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01601, м. Київ, вул. Володимирська, 58, зал №12.

Автореферат розісланий " 18 " січня 2019 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 26.001.25,
доктор хімічних наук



Вретік Л. О.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гетероциклічні сполуки займають вагоме місце серед біологічно активних речовин. Цьому є багато пояснень. Так, наявність гетероатому може гарантувати зв'язування молекул з різними типами біологічних мішеней, а циклічна система зумовлює конформаційну обмеженість молекул, що може сприяти селективності зв'язування. Природа гетероатомів та функціональних груп в молекулах гетероциклічних сполук впливає на ліпофільність, розчинність, метаболічну стабільність. Варіювання функціональних груп у гетероциклічних сполуках може бути використано для оптимізації їх властивостей, а це є важливим при використанні сполук як лікарських засобів. Особливості будови функціоналізованих гетероциклічних сполук обумовлюють їх широкий спектр біологічної активності. Тому пошук і синтез нових функціоналізованих гетероциклічних систем, чому присвячене це дисертаційне дослідження, є важливим і актуальним завданням сучасної органічної хімії.

Останніми роками все більшого значення у синтезі гетероциклічних сполук набувають реакції циклоприєднання. Такі реакції дозволяють конструювати гетероциклічні системи з чітко визначеним положенням замісників і, у більшості випадків, забезпечують високий стереохімічний контроль.

Похідні піролідину, які є продуктами реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів до активованого C=C-зв'язку, є цінними вихідними сполуками («будівельними блоками»), які використовуються для отримання ліків та агрохімікатів. Більше того, залишок цього аміну можна знайти в багатьох біологічно активних речовинах, у тому числі в багатьох лікарських засобах, затверджених FDA. З іншого боку, практичне застосування подібних будівельних блоків в медичній хімії значною мірою залежить не лише від їх концептуальної привабливості, але також і від їх хімічної наявності. Тому, розробка короткостадійних і ефективних синтетичних підходів до отримання аналогів піролідину є важливим та актуальним завданням сучасної органічної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка у рамках наукових держбюджетних тем (теми № 01БФ037-03 та № 14БП07-04).

Мета і задачі дослідження. Дизайн та розробка препаративних методів синтезу похідних піролідину (в тому числі і хіральных сполук) з використанням реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів до активованого подвійного зв'язку.

Завдання дослідження:

- провести дизайн нових похідних піролідину в тому числі і хіральных сполук;
- розробити препаративні методи синтезу фторовмісних похідних піролідину;
- дослідити фізико-хімічні та біологічні властивості отриманих ізомерних β -трифторметилзаміщених похідних піролідину;
- синтезувати похідні α -проліну з використанням принципово нового реагенту – етил 2-(бензил-((триметилсиліл)-метил)-аміно)-2-етоксиацетату;

- синтезувати похідні нової гетероциклічної системи гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]-пірол-1,1-діоксиду та дослідити особливості їх конформаційної будови.

Об'єкт дослідження: фторовмісні похідні піролідину; фторовмісні похідні β-проліну в тому числі і хіральні сполуки; похідні нової гетероциклічної системи гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду.

Предмет дослідження: синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних піролідину; синтетичні підходи до одержання фторовмісних похідних β-проліну та пошук методів отримання їх хіральних аналогів; конформаційні особливості будови нової гетероциклічної системи гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду.

Методи дослідження: органічний синтез, тонкошарова хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія, спектроскопія ЯМР на ядрах ¹H та ¹³C, двовірна спектроскопія ЯМР, ІЧ-спектроскопія, хроматомас спектрометрія, рентгеноструктурні дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. У цій дисертаційній роботі було вперше розроблено практичний синтетичний підхід до отримання ряду ізомерних β-трифторметилзаміщених піролідинів за допомогою реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів до активованого С=C зв'язку. Знайдено, що введення трифторметильного замісника у піролідиновий фрагмент мало вагомий вплив на значення рK_a, logD і константу коефіцієнту кліренсу (CL_{int}) синтезованих сполук.

Синтезовано невідомий раніше монофторований аналог β-проліну – β-фтор-β-пролін та його найпростіші N-захищені похідні. Виходячи з β-фтор-β-проліну, було також розроблено зручні та практичні методики синтезу перспективних будівельних блоків для дизайну лікарських засобів – (*R*)- та (*S*)-енантіомерів 3-фтор-3-амінометилпіролідину, сполуки, яка до цього часу була відома лише у вигляді рацемату.

Вперше синтезовано 4-біс(трифторметил)-заміщені похідні β- та α-пролінів. Для синтезу похідних α-проліну вдалося розробити принципово новий метод синтезу з використанням нового реагенту – етил 2-(бензил-((триметилсиліл)-метил)-аміно)-2-етоксиацетату.

Розроблено ефективний метод отримання енантіомерів 4-CF₃-β-проліну та 3-CF₃-β-проліну.

Синтезовано похідні нової гетероциклічної системи – гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду, яка є комбінацією піролідинового та сульфофанового фрагментів.

Практичне значення одержаних результатів. Синтезований ряд нових фторовмісних похідних піролідину та β-проліну, а також серія конформаційно обмежених біциклічних аналогів піролідину. У процесі дисертаційної роботи були отримані як рацемічні, так і енантіомерно збагачені похідні неприродних фторовмісних β-амінокислот. Отримані амінокислоти є перспективними з точки зору синтезу на їх основі β-пептидів та пептидоміметиків, потенційних лікарських засобів, антагоністів та/або агоністів деяких типів рецепторів. Розроблений діастереоселективний підхід до заміщених похідних гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду. Сприятливі конформаційні та фізико-хімічні властивості

похідних гексагідро-2*H*-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду дозволяють припустити, що вони можуть бути перспективними будівельними блоками для медичної хімії.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом опрацьована наукова література за темою дисертації. Систематизацію літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, оформлення та узагальнення отриманих результатів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено здобувачем особисто. Постановка задачі та обговорення результатів дослідження проводилося за тісної співпраці з д. х. н. Михайлюком П.К., к. х. н. Григоренком О. О., та безпосередньо разом з науковим керівником, д. х. н., проф. Комаровим І. В. Рентгеноструктурний аналіз здійснено у співробітництві з групою д. х. н. Шишкіна О. В.

Апробація результатів дисертації: Матеріали роботи обговорювалися на міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії (Київ, у 2011, 2013 роках та двічі в 2014 році).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 статей у провідних міжнародних фахових журналах та 4 тези доповідей на конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 200 сторінках і складається зі вступу, літературного огляду, чотирьох розділів, висновків та переліку використаних джерел (139 найменувань), містить 18 рисунків, 83 схеми та 3 таблиці.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та задачі дослідження, відображено наукову новизну та проілюстровано практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ – це літературний огляд. Для отримання піролідинів, незаміщених по 2,5-положеннях використовують незаміщений азометиновий нестабілізований ілід **2**. Найбільш універсальний метод генерування азометинових ілідів був розроблений групою вчених на чолі з Альбертом Падвою (Albert Padwa), суть якого полягала у каталітичному розкладі *N*-[(триметилсіلیل)метил-амінових етерів **1** під дією трифтороцтової кислоти (чи LiF).

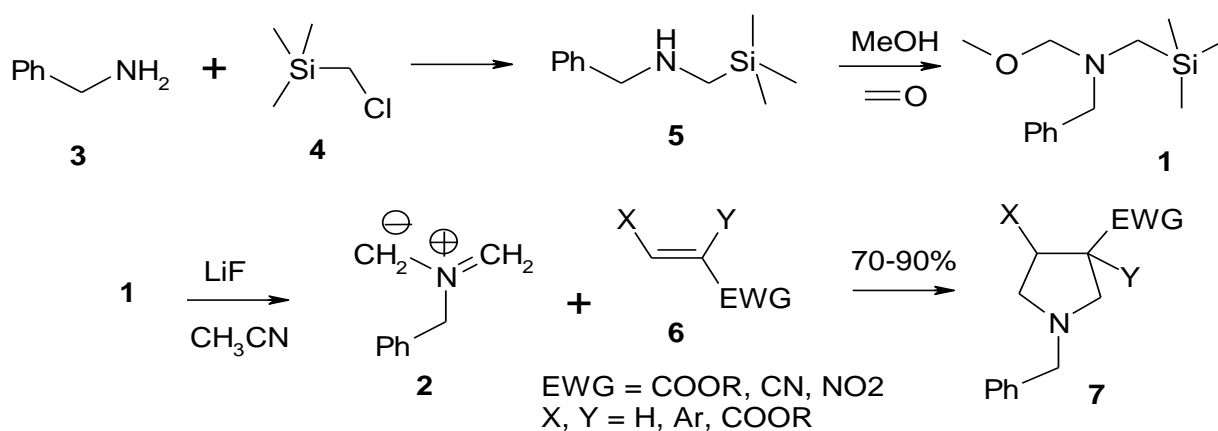
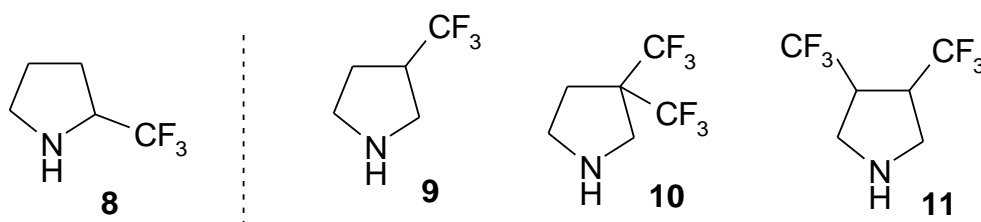


Схема 1. *N*-Бензил-*N*-(метоксиметил)-*N*-[(триметилсіلیل)метил]амін **1** та реакції утворення та 1,3-циклоприсєднання азометинового іліду **2**

Синтезувати його можна за типовою методикою (схема 1), виходячи з бензиламіну Циклоприєднання азометинового іліду **2**, отриманого з **1** до серії диполярфілів **6** легко здійснити за такою загальною методикою. До суміші реагенту **1** (1,1 моль) з відповідним диполярфілом (1 моль) в ацетонітрилі додають 1,25 еквіваленту фториду літію (або 0.1 еквіваленту трифтороцетової кислоти) і витримують реакційну суміш при 35°C протягом 5 годин. Вихід циклоадукту, здебільшого, становить 70-95% (схема 1). 1,3-Диполярне циклоприєднання азометинового іліду **1** успішно використовується для синтезу різноманітних функціоналізованих похідних піролідину.

У **другому розділі** наведені результати та обговорення за темою роботи. Введення атому фтору, трифторметильної групи (CF₃-) або іншого фторовмісного замісника в органічну сполуку може значно змінити її фізико-хімічні та біологічні властивості. Зокрема, трифторметильний замісник впливає на значення рK_a сусідньої функціональної групи, ліпофільність, розчинність, гідролітичну та метаболічну стабільність. Іншим результатом заміни Гідрогену на Фтор є зміна конформацій органічних молекул. Загалом, молекули близько 20% всіх сучасних лікарських препаратів містять Фтор.



Для прикладу, протягом останнього десятиліття з використанням аміну **8** було описано більш як 100 патентів, чим можна підтвердити значний потенціал цього будівельного блоку. Однак, на наше здивування синтез ізомерної β-заміщеної сполуки **9** не був описаний у відкритих літературних джерелах. Тому нами була синтезована невелика бібліотека β-трифторметил-заміщених піролідинів.

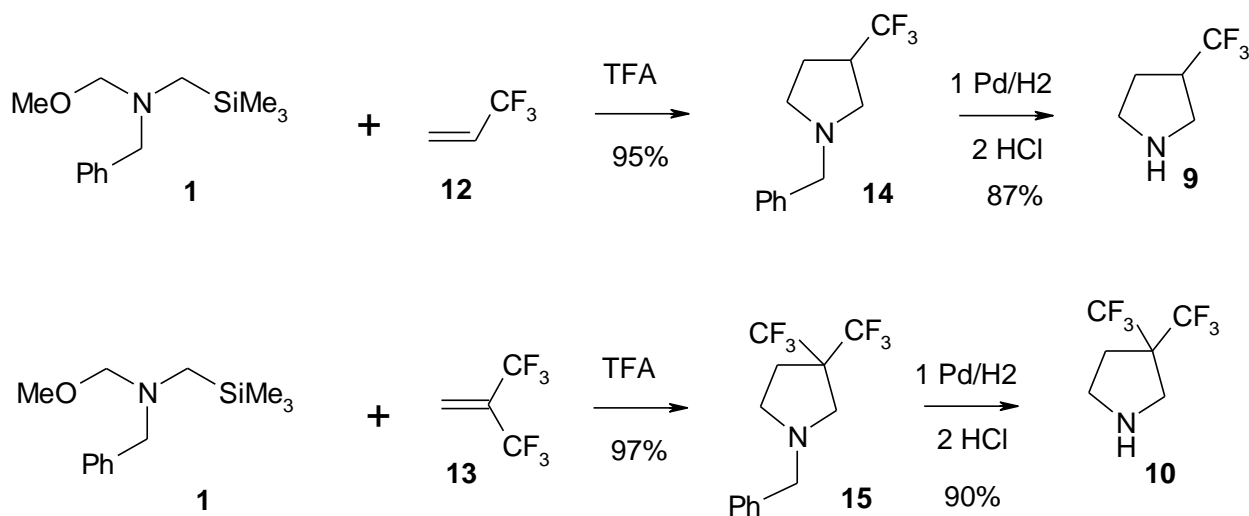


Схема 2. Синтез амінів **9** та **10**

Реакція [3+2]-циклоприєднання азометинових ілідів до подвійного зв'язку моно- **12** та ди-трифторметилзаміщених **13** похідних етилену дає можливість отримати з високими виходами моно- та біс-(трифторметил)-заміщені піролідини **14** та **15** відповідно. Стандартне зняття N-бензил захисної групи з даних адуктів дає бажані аміни **9** та **10**. Синтез аміну **11** був здійснений, виходячи з комерційно доступного біс-(трифторметил)-ацетилену **16** (схема 3).

Так, [3+2]-циклоприєднання **16** до іліду, генерованого з **1** приводило до отримання алкену **17** з виходом 70%. Спроба провести одночасно і гідрування подвійного зв'язку, і зняття бензильної захисної групи закінчилася невдачею. Замість цільового продукту **11** була отримана складна суміш продуктів, які не піддавалися ідентифікації. Тому ми поетапно провели дебенизилювання атому азоту та гідрування подвійного зв'язку. Нарешті, зняття N-Boc-захисної групи зі сполуки **20** дало можливість отримати цільовий продукт **11*HCl**.

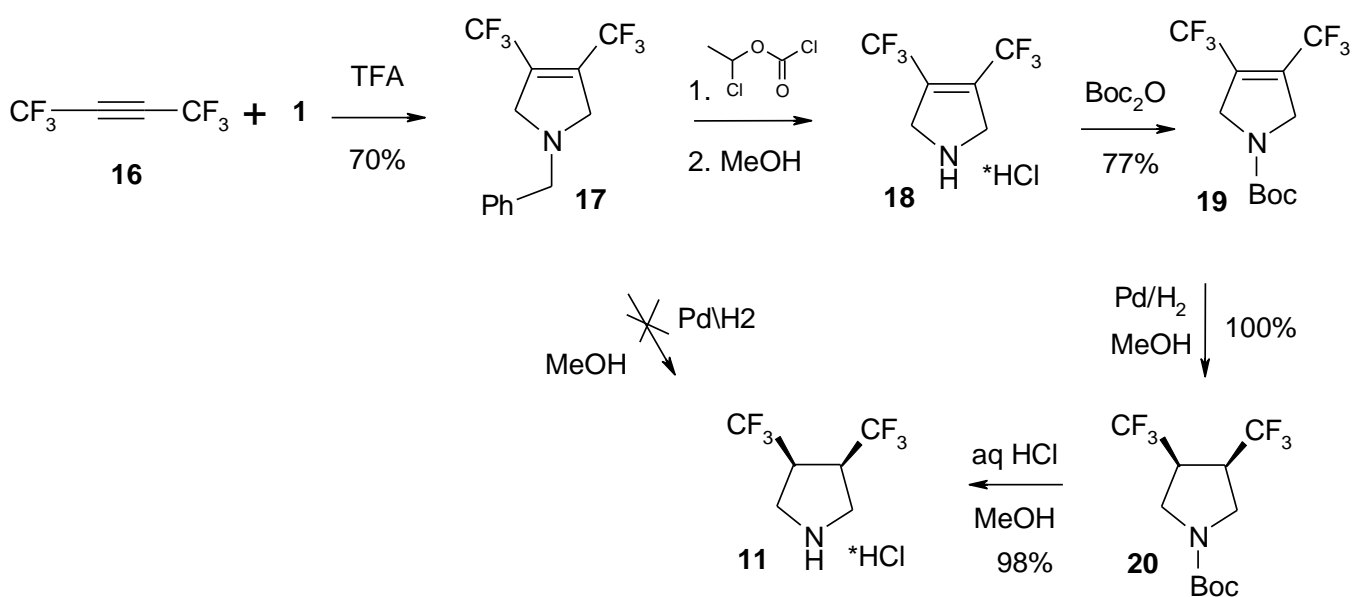


Схема 3. Синтез аміну **11**

З метою доказу відносної стереоконфігурації положеннях 3- та 4- у сполуці **11**, ми провели ацилювання **11*HCl** дією CbzCl, що дало змогу отримати сполуку **21**, яка добре утворювала кристали. Рентгеноструктурний аналіз (Рисунок 1) бензилкарбамату **21** підтвердив *цис*-конфігурацію у фрагменті, що містить трифторметильні замісники у піролідиновому кільці.

Отримавши серію різноманітних трифторзаміщених похідних піролідину, ми поставили перед собою завдання встановити залежність та вплив замісників на значення pK_a аміногрупи. Для вирішення подібного завдання ми порівняли значення pK_a для N-бензил захищених похідних **14**, **15**, та **23** зі значенням

при атомах вуглецю у

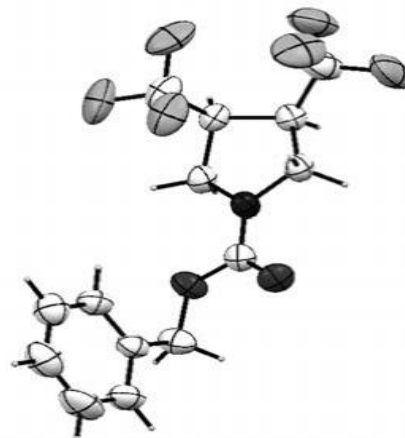


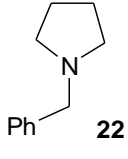
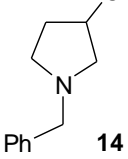
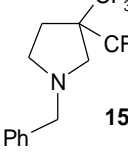
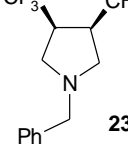
Рисунок 1. Сполука **21**

pK_a для N-бензилпіролідину **22** як зразка порівняння. Вимірювання значення pK_a аміногрупи для вказаних вище N-бензилзахищених похідних піролідину здійснювалося методом потенціометричного титрування. Експериментальне значення pK_a для аміну **22** становило 9.3, тоді як для аміну **14** pK_a мало значення 7.2. Отримані дані вказують на той факт, що введення електроноакцепторної трифторметильної групи у третє положення кільця піролідину приводить до зменшення значення на $\Delta pK_a = 2.1$. Виміряні значення pK_a для сполук **15** та **25** становили 4.8 та 4.7, відповідно.

Ліпофільність є ще однією ключовою характеристикою біологічно активних сполук. Наприклад, пероральні препарати мають бути достатньо ліпофільними для того, щоб ефективно проникати крізь біологічні мембрани. Тому нами було вирішено з'ясувати вплив трифторметильного замісника на ліпофільність трифторметилзаміщених похідних піролідину.

Таблиця 1

Результати вимірювання фізико-хімічних та біохімічних властивостей для сполук **56, 58, 65, 66**

				
pK_a ^[a]	9.3	7.2	4.8	4.7
$\log D_{7.2}$ ^[b]	0	2.7	3.5	3.8
$\log P$ ^[c]	2.1	3.0	3.5	3.8
CL_{int} ^[d]	Н.Д. ^[e]	40	133	183

[a] Значення pK_a для відповідних спряжених кислот. [b] Експериментальні значення логарифму розподілу в системі n-октанол/вода при рН 7.2. [c]. Ліпофільність сполук у вигляді вільних основ для $\log P = \log D + \log_{10}[1 + 10^{(pK_a - pH)}]$. [d] Значення логарифму метаболічної стабільності CL_{int} (mg/[minцL]), виміряні за допомогою печінкових мікросом мишей. [e] Деструкція сполуки не відбувалася протягом 30 хвилин.

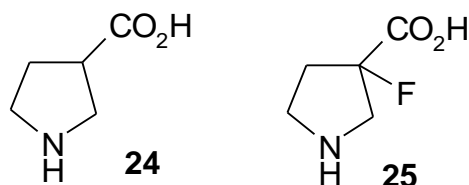
Експериментальне значення коефіцієнту розподілення ($\log D$) для амінів, виміряне при певному значенні рН відображає ліпофільність нейтральної сполуки (коефіцієнт $\log P$) і ефект часткового протонування при цьому значенні рН. Враховуючи той факт, що трифторметильний замісник впливає одночасно на основність та ліпофільність молекули, нами було вирішено проаналізувати ці два ефекти окремо. Результати вимірювань наведені в таблиці 1. Можна бачити, що введення трифторметильної групи у β -положення до атому азоту, як, наприклад, у сполуці **14** приводить до значного збільшення її ліпофільності порівняно з незаміщеною сполукою, з $\Delta \log P = 3.0 - 2.1 = 0.9$. Друга трифторметильна група спричиняє подальше збільшення $\log P$, це явище спостерігалось в обох сполуках **15**

та **23**. Важливо відзначити, що на відміну від незаміщеного фторовмісними замісниками аміну **22**, виміряні значення $\log P$ і $\log D$ для похідних піролідину **15** та **23** виявилися ідентичними. Отже, введення трифторметильного фрагмента у піролідиновий цикл збільшує ліпофільність ($\log P$) і заважає протоннуванню атому Нітрогену. Тому у випадках низької адсорбції піролідинвмісних біологічно активних сполук через низьку ліпофільність, аміни **14/15/23** можуть бути корисними структурними замінами для піролідинового фрагменту, оскільки така заміна буде збільшувати ліпофільність відповідних органічних сполук.

Важливими факторами, що впливають на метаболічну стабільність амінів є основність аміногрупи і її стерична доступність. Таким чином, введення електроноакцепторних та/або об'ємних замісників біля основного центру (атому Нітрогену) часто застосовується для блокування метаболічної деструкції молекул. Всі аміни **14/15/23** були піддані стандартній процедурі деструкції під дією печінкових мікросом мишей. Цей тест дав константи швидкості псевдо-першого порядку для окисної деструкції та константи коефіцієнту кліренсу (CL_{int}), що свідчило про швидкість метаболізму цих органічних сполук (таблиця 1). Кліренс або коефіцієнт очищення – показник, який вказує на швидкість, з якою відбувається очищення біологічних рідин та тканин живого організму від біологічно активних сполук в процесі їх біологічних трансформацій, перерозподілу в організмі, а також виведення з організму. Несподівано, однак, всі трифторметилзаміщені аміни **14**, **15** та **23** мали вищий коефіцієнт кліренсу, ніж **22**. На наш погляд, цей факт вказує на те, що в умовах експерименту N-окиснення залишку бензену, наявного у всіх молекулах є основним метаболічним шляхом деструкції подібних молекул. У випадку, коли б N-окиснення було основним шляхом метаболізму, то включення електроноакцепторного громіздкого трифторметильного замісника призводило б до збільшення метаболічної стабільності. Найбільш вірогідним поясненням цього ефекту є припущення, що спочатку відбувається окиснення бензильної групи, а вже потім – подальше N-деалкілювання.

Синтез β -фтор- β -проліну **25**

Загалом реакція 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів є одним з найзручніших способів отримання похідних піролідин-3-карбонової кислоти (або β -проліну).



β -Пролін **24** є конформаційно обмеженою β -амінокислотою, що застосовується у дизайні аналогів природних пептидів – пептидоміметиків. Пептидоміметики цього типу мають більш високу стабільність до гідролізу в присутності протеаз. Тому модифікація молекули β -проліну фтором та фторованими замісниками стала наступним кроком у нашій роботі. Ключова реакція циклоприєднання зі сполукою **26** відбувалася з високим виходом адукту **27** (95%). Наступний гідроліз

складноестерної групи та зняття бензильної захисної групи в сполуці **28** відбувалися (схема 4) з загальним виходом в 57%.

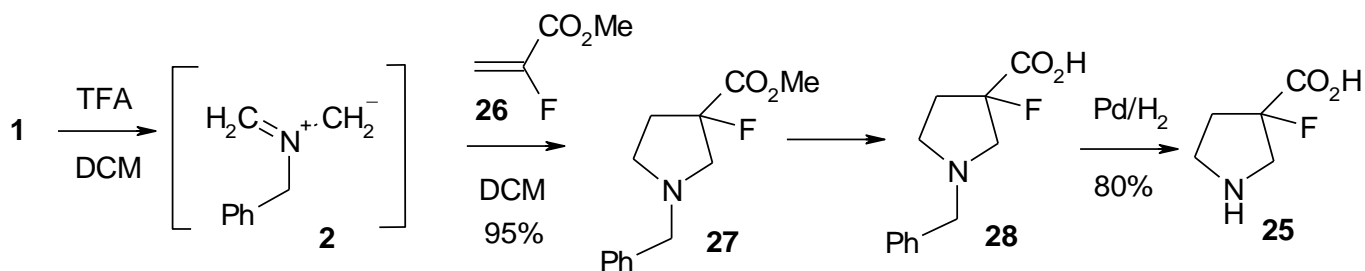


Схема 4. Синтез β -фтор- β -проліну **25**

Після отримання β -фтор- β -проліну **25** з ним було проведено декілька синтетичних перетворень з метою отримання функціонально захищених похідних, які можна було б використовувати в реакціях отримання β -пептидів. З цією метою атом азоту β -фтор- β -проліну був захищений найбільш широко вживаними захисними групами: **Fmoc**- та **Boc**- (схема 5).

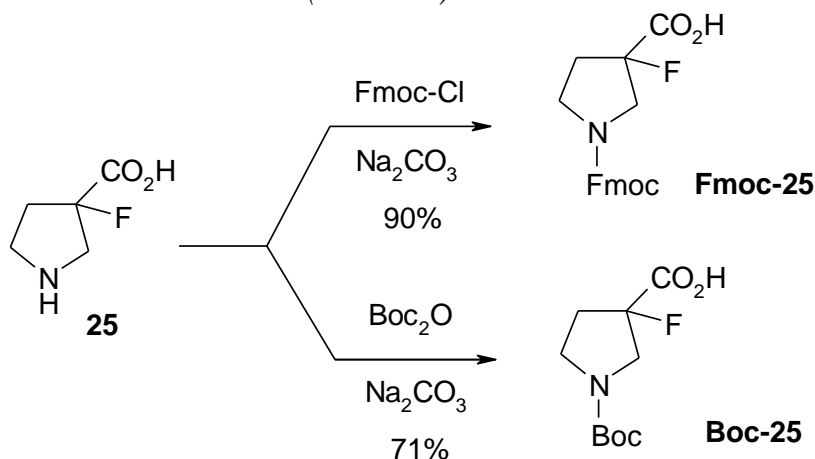


Схема 5. Синтез **Fmoc-25** та **Boc-25** – похідних β -фтор- β -проліну **25**

Отримана нами сполука β -фтор- β -пролін **25** є хіральною, і метод, використаний нами приводить до її синтезу у вигляді рацемату. Оскільки розробка методів отримання хіральних органічних сполук в оптично активній формі є принципово важливим завданням сучасного органічного синтезу, ми доклали зусиль до розділення похідних рацемату **25** на індивідуальні енантіомери з подальшою їх трансформацією з метою отримання перспективних нерацемічних будівельних блоків – фторзаміщених похідних піролідину. Фторовмісні похідні піролідину входять до складу відомих біологічно активних сполук, причому багато з них містять як ключовий фрагмент залишок 3-амінометил-3-фторпіролідину. Так, нещодавно 3-амінометил-3-фторпіролідін був використаний як будівельний блок в декількох медичних проектах (схема 6) для одержання протипухлинного **29** та антибактеріальних **30**, **31** препаратів.

Отже, нами було розроблено зручний та ефективний метод отримання 3-амінометил-3-фторпіролідину в енантіомерно чистому вигляді.

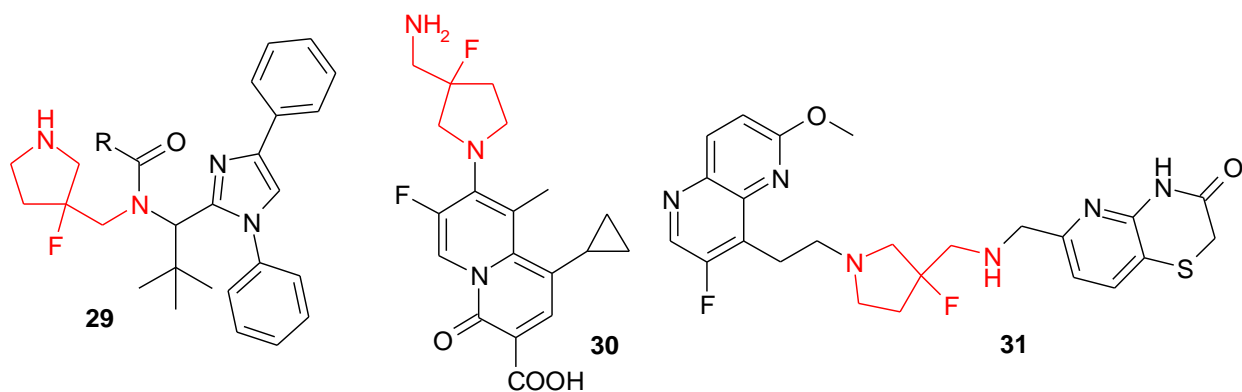


Схема 6. Деякі похідні піролідину в медичній хімії

Сполука **Вос-25** була перетворена в амід **33** (*R*)- α -фенілетиламіном **32** (схема 7). Суміш діастереомерів **33** добре розділялась хроматографією на силікагелі.

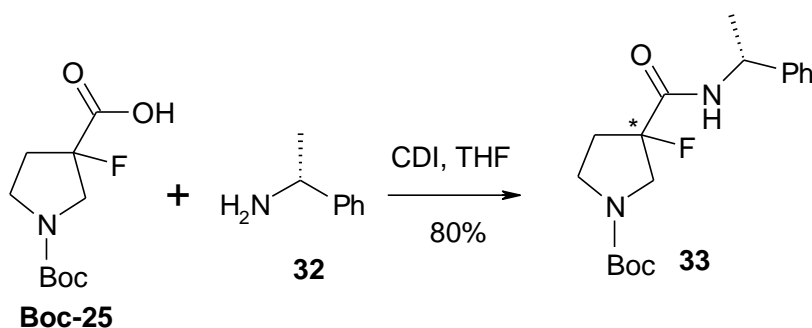


Схема 7. Синтез аміду **33**

Абсолютну конфігурацію хірального центру (*S*) було встановлено за відомою конфігурацією залишку фенілетиламіну (*R*), виходячи з даних рентгеноструктурного аналізу монокристалу діастереомеру **36** (рисунок 2). Під час роботи було помічено, що один діастереомер (**36**) кристалізується набагато краще, ніж інший (**37**). Це наштовхнуло нас на думку, що діастереомери можуть бути розділені за допомогою кристалізації, що було б значно зручнішим і більш практичним, ніж хроматографія. Після кристалізації суміші діастереомерів з діетилового етеру було отримано кристалічну речовину з мольним співвідношенням діастереомерів **36:37** = 95:5.

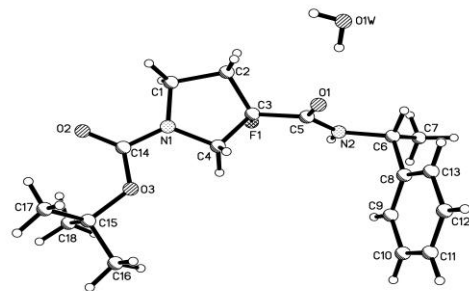


Рисунок 2. Сполука **36**

Наступна стадія синтезу полягала у відновленні амідів **34** і **35** за допомогою $\text{VH}_3 \cdot \text{SMe}_2$. Остання стадія отримання цільових сполук полягала у гідрогенолізі *N*-фенілетильного замісника. Таким чином були отримані селективно захищені діаміни (*S*)-**38** та (*R*)-**39** (схема 8).

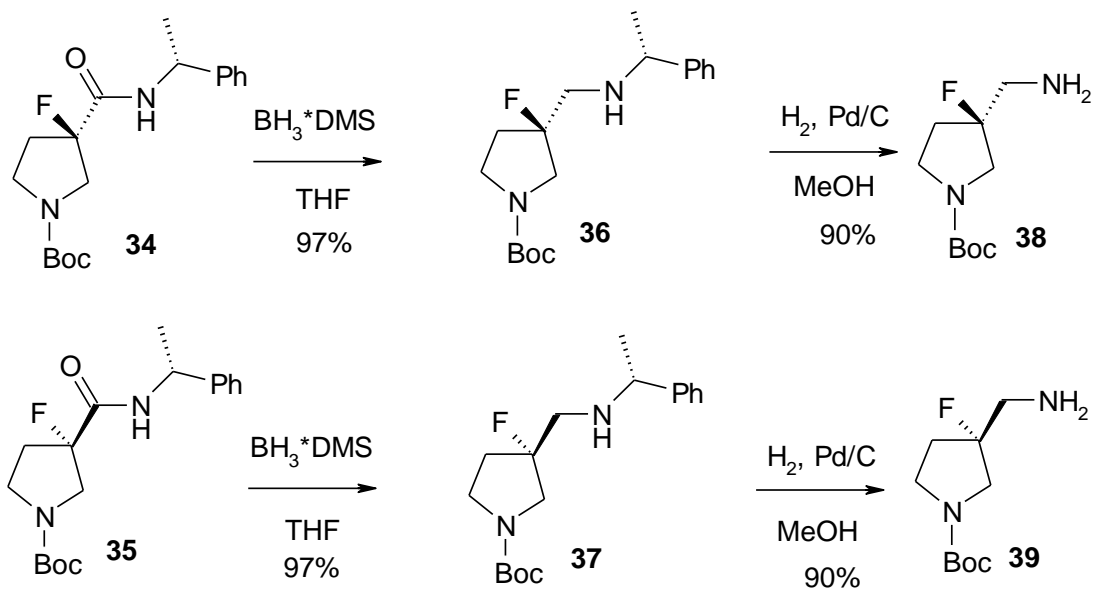


Схема 8. Синтез селективно захищених діамінів (*S*)-**38** та (*R*)-**39**

Синтез енантіомерно чистого 4-(трифторметил)- β -проліну

Для отримання індивідуальних енантіомерів 4- CF_3 - β -проліну планувалося застосувати допоміжний хіральний замісник, наприклад, залишок (*R*)- α -фенілетиламіну **32**, що давало б можливість провести розділення діастереомерної суміші. Додатково потрібно відзначити, що оптимізація вже відомого методу синтезу вихідного етил β - CF_3 -акрилату **41** була окремо проведена в нашій науковій групі.

Сполука **40** була отримана з (*R*)- α -фенілетиламіну **32** згідно з літературною методикою. Приєднання азометинового іліду, генерованого зі **40** до етил β - CF_3 -акрилату **41** дало можливість отримати піролідін **42** з виходом 90% (схема 9).

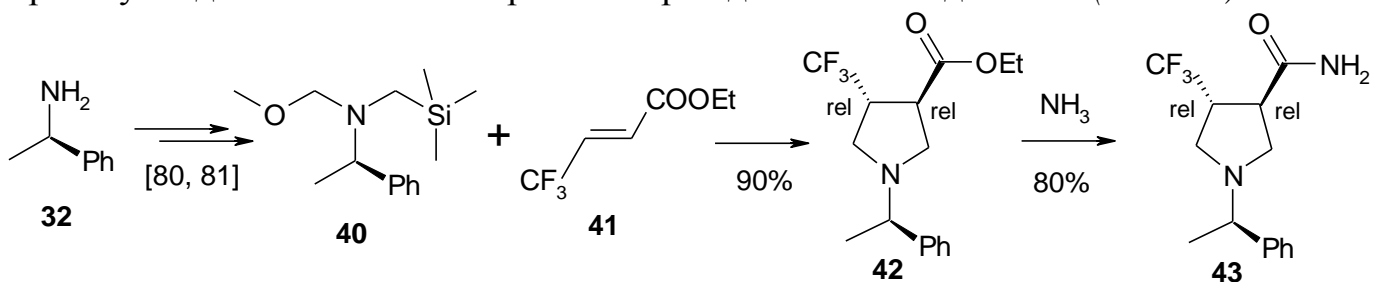


Схема 9. Синтез захищеного 4- CF_3 - β -проліну **42/43**

В реакції не спостерігалось асиметричної індукції і продукт був отриманий у вигляді суміші діастереомерів у мольному співвідношенні 1:1. Розділення діастереомерів за допомогою хроматографії здійснити не вдалось. Але коли естерна група в молекулі **42** була перетворена в амідну (сполука **43**), вдалось легко провести розділення суміші діастереомерів за допомогою хроматографії. Більше того, було встановлено, що діастереомери можуть бути розділені за допомогою перекристалізації. Будову сполуки **44**, було встановлено за допомогою рентгеноструктурного аналізу (Рисунок 3).

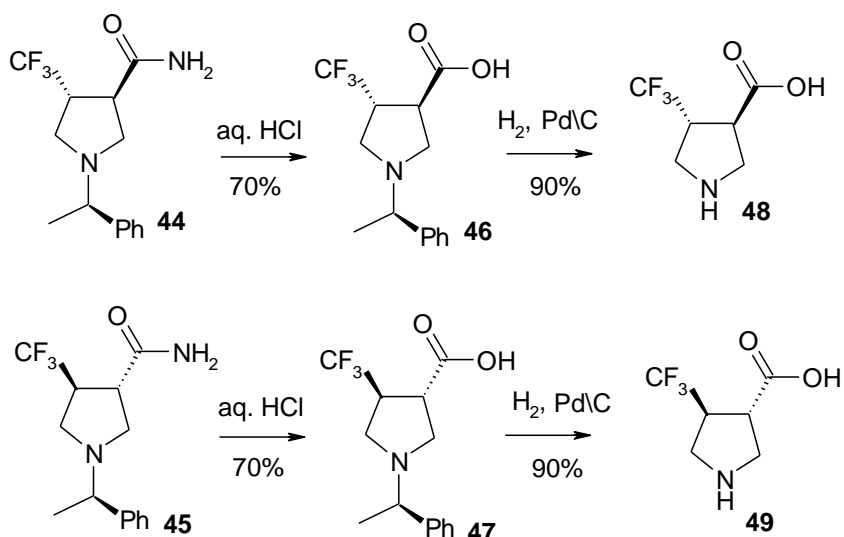
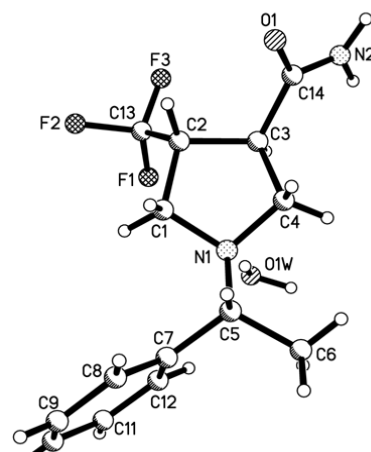


Схема 10. Загальна схема синтезу енантіомерів 4- CF_3 - β -проліну **48** та **49**

Після розділення діастереомерів були проведені гідроліз у кислому середовищі та зняття фенетильного захисту з атому азоту, що дало можливість отримати окремі енантіомери β - CF_3 - β -проліну, сполуки **48** та **49** з сумарним виходом 63 % за дві стадії (схема 10).

Для отримання хірального 3-(трифторметил)- β -проліну **57/58** була успішно застосована аналогічна стратегія синтезу. Стадія [3+2]-циклоприєднання азометинового іліду, генерованого зі **40** до комерційно доступної α - CF_3 -акрилової кислоти **50** при каталітичній дії трифтороцтової кислоти дало можливість отримати піролідин **51** з кількісним виходом. Синтез аміду отриманої кислоти відбувався з посереднім виходом (58%) під дією конденсуючого реагенту 1,1'-карбонілдіімідазолу з наступною взаємодією імідазоліду карбонової кислоти з аміаком (схема 11).



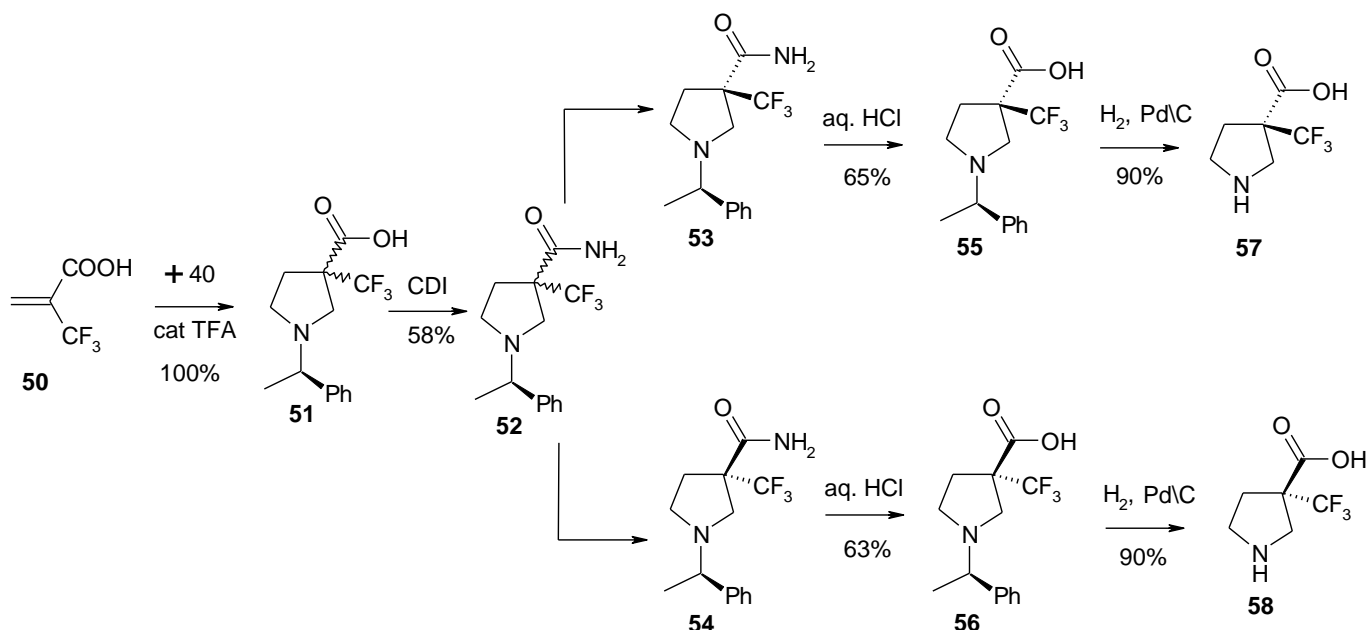


Схема 11. Синтез аміду захищеного 3- CF_3 - β -проліну **57/58**

Реакція [3+2]-циклоприєднання відбувалася майже з кількісним виходом з утворенням бажаного аддукту **70** (схема 12). Наступні стадії гідролізу сполуки **70** та зняття бензильної групи зі сполуки **71** привели до утворення 4,4-біс(трифторметил)-піролідин-3-карбонової кислоти **72** із загальним виходом 78% (три стадії).

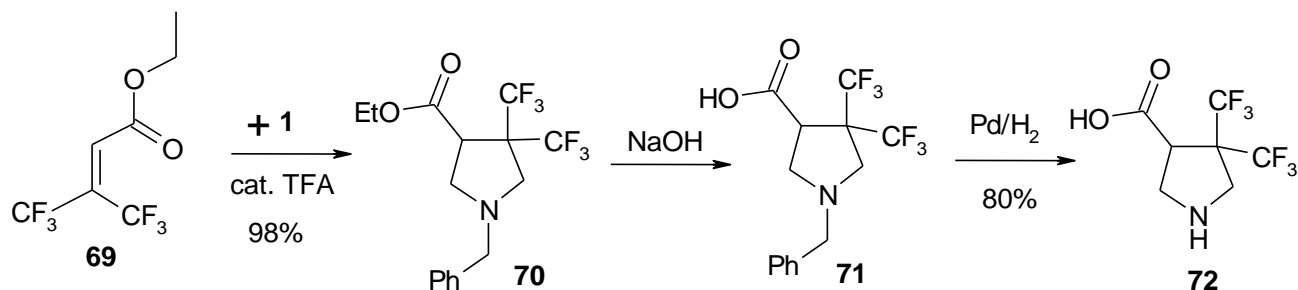


Схема 12. Синтез 4-Біс(CF_3)- β -проліну **72**

Для розробки методу синтезу похідних α -проліну ми вирішили скористатися аналогією з реакціями добре відомого, широко вживаного та освоєного нами реагенту **1** і отримати карбоксилат-заміщений азометиновий ілід **73**. Наведена нижче схема (схема 13) пояснює наш підхід до ретросинтетичного аналізу цільової сполуки. Такий ілід міг би бути отриманий з попередника, сполуки **74**, аналога реагенту **1**.

Синтез реагенту **74** проводився за модифікованою процедурою синтезу **1** – схема 16. Принципово важливим виявився той факт, що бажаний продукт **74** утворювався лише при використанні етанолу як розчинника, тоді як в метанольному розчині спостерігалася утворення складної суміші продуктів деструкції силільного реагенту. Скоріше за все, стійкою є лише етилзаміщена форма аміналю **74**.

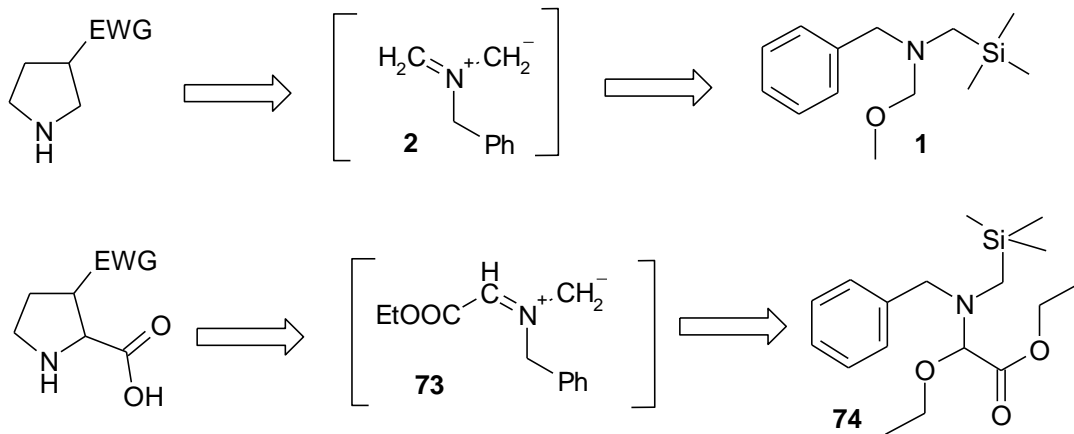


Схема 13. Стратегічний розрив зв'язку для синтезу піролідинів та пролінів реакцією [3+2]-циклоприєднання

Як модельний субстрат було обрано малеїнімід **76**, який є активним диполярофілом у реакціях [3+2]-циклоприєднання. У результаті реакції було отримано два аддукти циклоприєднання: *цис*-**78** та *транс*-**77** діастереомери з виходом 80% (схема 15). Було виявлено, що у реакції спостерігається помірна діастереоселективність: діастереомери **77** і **78** утворювалися у мольному співвідношенні 3:1.

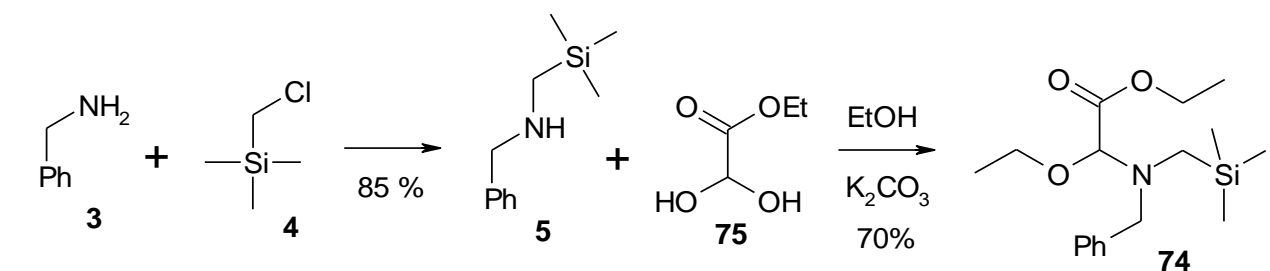


Схема 14. Синтез реагенту **74**

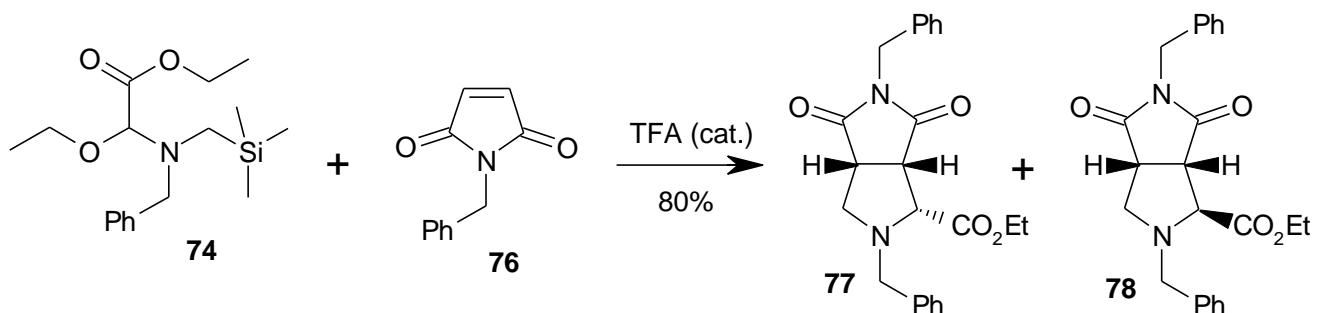


Схема 15. Застосування реагенту **74** в реакції [3+2]-циклоприєднання

Отже, було встановлено, що реагент **74** дійсно може виступати як попередник азометинового іліду, модифікованого карбоксилатною функцією. Також було встановлено, що він реагує з активними диполярофілами.

Для синтезу цільової 4,4-біс-(трифторометил)-піролідин-2-карбонової кислоти **81** залишалося лише підібрати відповідний диполярофіл. Так, реакція іліду **73**,

генерованого з **74** з гексафтороізобутиленом **13** давала продукт циклоприєднання **79** з хорошим виходом (схема 16). Безсумнівною перевагою цієї реакції є той факт, що вона відбувається повністю регіоселективно з утворенням лише одного ізомеру.

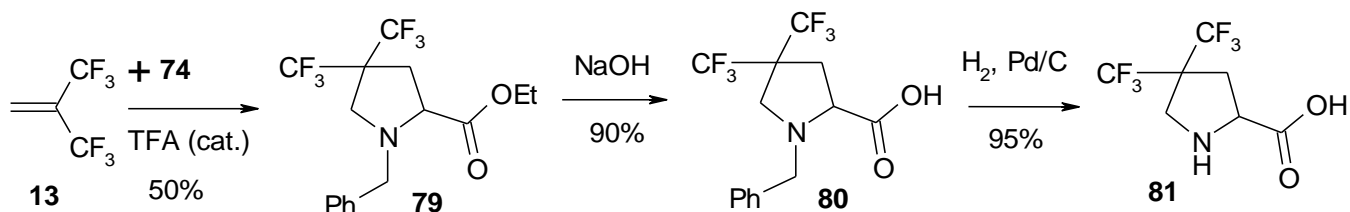


Схема 16. Синтез заміщеного 4-біс(CF₃)- α -проліну **81**

Для синтезу цільової амінокислоти **81** спочатку було проведено лужний гідроліз естеру і після каталітичного дебензилювання було отримано цільову амінокислоту **81** (схема 16).

Синтез та властивості похідних гексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду

Ароматичні гетероциклічні сполуки завжди були основним джерелом будівельних блоків, що використовуються під час пошуку нових лікарських препаратів. Так, гетероатоми та ароматичні π -системи забезпечують ефективне зв'язування молекул з різними типами біологічних мішеней і ароматичне кільце забезпечує конформаційну обмеженість цих молекул. Однак, молекули ароматичних гетероциклів є здебільшого плоскими, що зумовлює певні обмеження в їх структурній різноманітності. Останні тенденції у пошуках нових біологічно активних сполук вказують на спроби відійти від ароматичних сполук за рахунок збільшення їх ступеню насиченості. Реалізація цих принципів веде до переходу від ароматичних до насичених гетероциклічних сполук. Однак, найпростіші насичені гетероцикли конформаційно гнучкі, що теж є не надто позитивною якістю для їх використання у дизайні лікарських препаратів. При цьому, недоліком насичених біциклічних гетероциклічних систем є їх підвищена ліпофільність, що накладає серйозні обмеження на наступну оптимізацію молекул потенційних лікарських засобів. У пошуках нових насичених полярних молекул, ми звернули увагу на біциклічні сульфи. На додачу до збільшення полярності, введення сульфонового фрагменту може сприяти взаємодії подібних молекул з біологічною мішенню. Обидві ці характеристики можуть бути використані при оптимізації фізико-хімічних властивостей найрізноманітніших молекул. У цій роботі ми розробили підхід до синтезу раніше невідомої насиченої гетероциклічної системи - гексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду **82** шляхом поєднання в одній молекулі гетероциклічних кілець піролідину та сульfolану.

Наш підхід до синтезу сполуки **82** і її похідних включає побудову піролідинового кільця за допомогою [3+2]-циклоприєднання за участі з 2,3-похідних дигідротієно-1,1-діоксиду. Останні можна отримати з легкодоступного сульfolану **83** методами, що описані в літературі (схема 17).

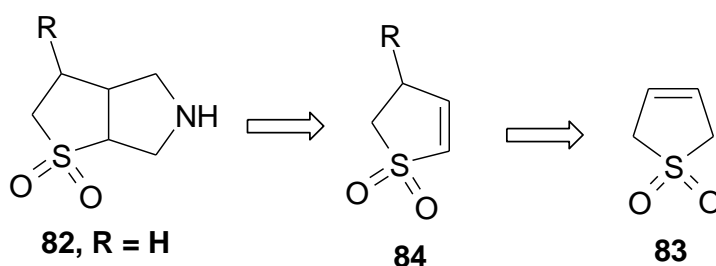


Схема 17. Ретросинтетичний аналіз сполук типу **82**

Реакція 2,3-дигідротіофен-1,1-діоксиду **85** з ілідом, генерованим з **1** відбувалася з хорошим виходом з утворенням N-бензильованого субстрату **86** з виходом 85% (схема 18). Зняття захисту з атома азоту сполуки **86** дало змогу отримати гексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксид **82**. На наступному етапі роботи було отримано функціоналізовані похідні **89** та **92**, які можуть бути використані для подальшої функціоналізації, зокрема у синтезі бібліотек сполук для потреб медичної хімії.

З цією метою було взято функціонально заміщену вихідну сполуку **87** для реакції з реагентом **1**.

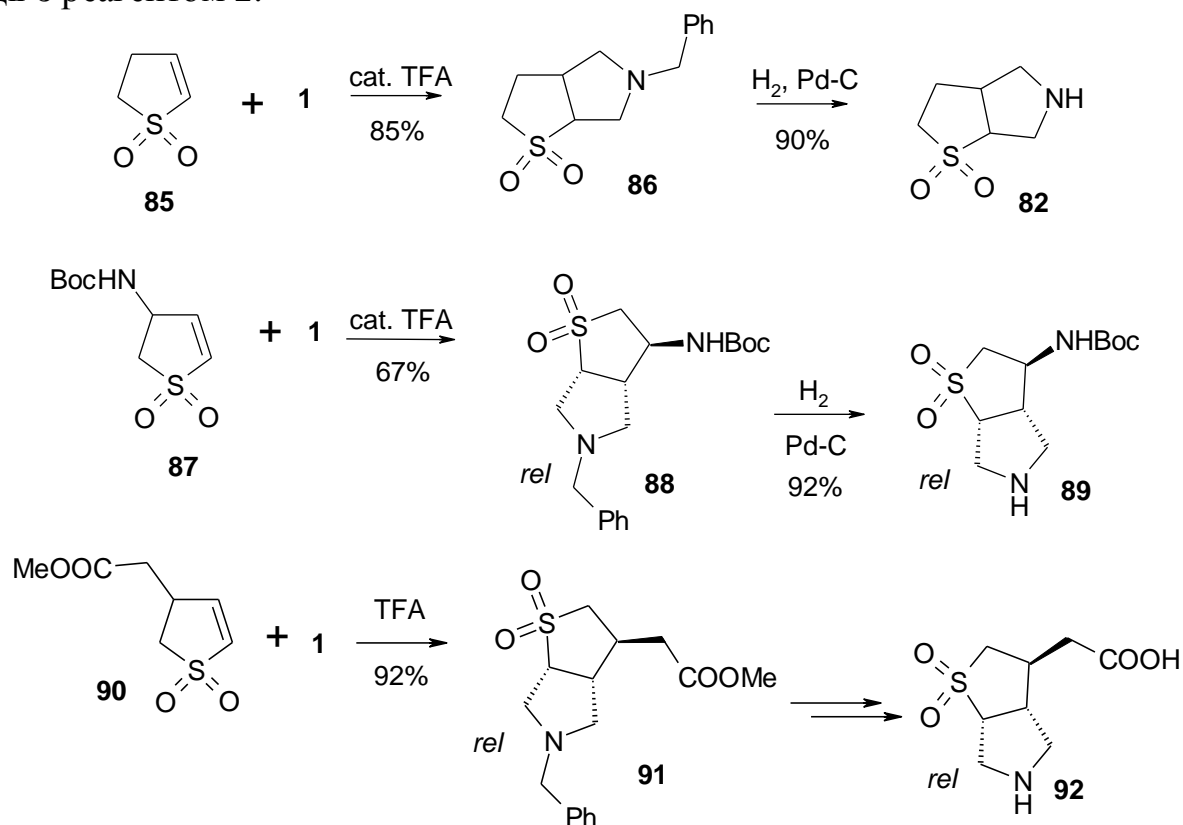


Схема 18. Синтез сполук **82**, **89** та **92**

Сполука **88** була отримана у формі єдиного діастереомеру з виходом 67% (схема 18). Зняття бензильного захисту з вторинного атома азоту сполуки **88** дозволило отримати діамінопохідну **89**. Аміноестер **91** був отриманий з 92% виходом як один діастереомер у реакції сульфону **90** та реагенту **1** (схема 18). Далі сполука **91** була перетворена в дві послідовні стадії в амінокислоту **92**. Реакція тозилату **93** і сполуки **1** дає сполуку **94** у вигляді одного діастереомеру з виходом 78% (схема 19), який також може бути використаний як проміжний субстрат для

синтезу похідних найпростішого гетероциклу **82**. Пряме нуклеофільне заміщення тозильної групи у сполуці **94** супроводжувалось елімінуванням, і в результаті призводило до утворення ненасиченого сульфону **95**.

Зокрема, сполука **95** була отримана майже з кількісним виходом за допомогою взаємодії **94** з гідроксидом натрію у водному ТГФ.

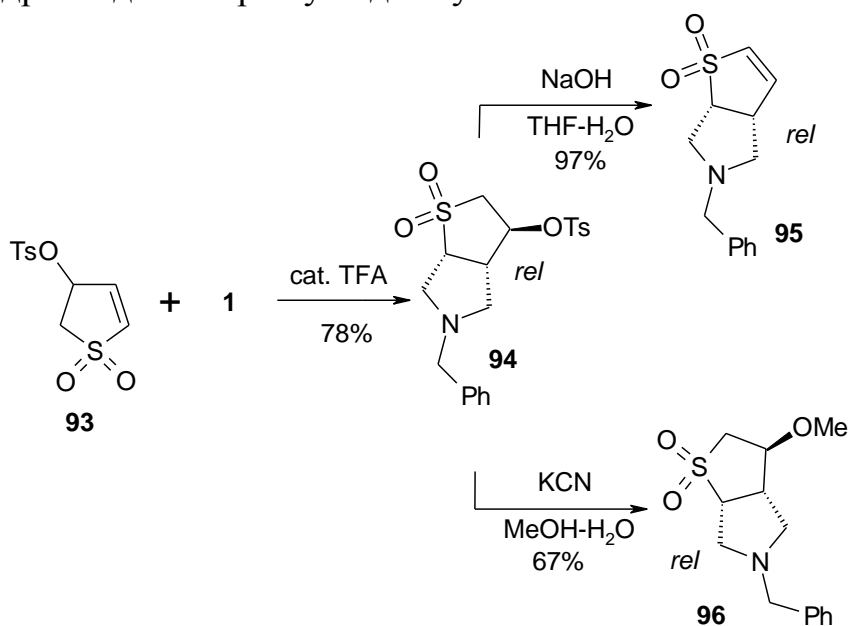


Схема 19. Синтез сполуки **94**, **95** та **96**

Реакція **94** з ціанідом калію у водному метанолі привела до утворення сполуки **96** замість очікуваного нітрилу (схема 19). У процесі реакції синтезу **96** конфігурація при С-6 зберігалася, тому ми вважаємо, що сполука **95** може брати участь у цій реакції як проміжний продукт.

Щоб встановити відносну конфігурацію при атомах карбону в отриманих похідних гексагідро-2*H*-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду **89**, **92**, **94**, **96** були виконані експерименти NOESY і рентгеноструктурні дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено практичний синтетичний підхід для отримання ряду ізомерних β-трифторметилзаміщених піролідинів за допомогою реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів до активованого С=C зв'язку. Встановлено, що введення трифторметильного замісника до піролідинового фрагменту мало значний вплив на значення pK_a , $\log D$ і метаболічну стабільність отриманих сполук.

2. Вперше синтезовано невідомий раніше монофторований аналог β-проліну – β-фтор-β-пролін та його найпростіші N-захищені похідні. Виходячи з β-фтор-β-проліну було також розроблено зручні та практичні методики синтезу перспективних будівельних блоків для дизайну лікарських засобів – (*R*)- та (*S*)-енантіомерів 3-фтор-3-амінометилпіролідину, сполуки, яка до цього часу була відома лише у вигляді рацемату.

3. Вперше синтезовано 4-біс(трифторметил)-заміщені похідні β- та α-пролінів. Для синтезу похідних α-проліну вдалося розробити принципово новий метод синтезу з використанням нового реагенту – етил 2(бензил((триметилсиліл)-метил)-аміно)-2-етоксиацетату.

4. Розроблено ефективний метод отримання енантіомерів 4-CF₃-β-проліну та 3-CF₃-β-проліну.

5. Синтезовано похідні нової гетероциклічної системи – гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду, яка є комбінацією піролідинового та сульфоланового фрагментів. Наш підхід до синтезу цих сполук полягав в анелюванні піролідинового кільця шляхом використання реакції [3+2]циклоприєднання азометинових ілідів до похідних 2,3-дигідротіофен-1,1-діоксиду. Важливою перевагою розробленого методу є те, що реакція відбувалася діастереоселективно.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Yarmolchuk V. S. Synthesis of b-fluoro-b-proline / V. S. Yarmolchuk, P. K. Mykhailiuk, I. V. Komarov. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – №52. – С.1300–1302. *(Особистий внесок здобувача: розробка синтетичної процедури, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).*
2. Yarmolchuk V. S. Synthesis and Characterization of β-Trifluoromethyl-Substituted Pyrrolidines / [V. S. Yarmolchuk, O. V. Shishkin, V. S. Starova та ін.]. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – №15. – С. 3086–3093. *(Особистий внесок здобувача: розробка синтетичної процедури, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).*
3. Yarmolchuk V. S. An Efficient and Safe Method for the Multigram Synthesis of trans-2-(Trifluoromethyl)cyclopropylamine / [V. S. Yarmolchuk, A. V. Bezdudny, N. A. Tolmacheva та ін.]. // *Synthesis.* – 2012. – №44. – С.1152–1154. *(Особистий внесок здобувача: розробка синтетичної процедури, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).*
4. Yarmolchuk V. S. Convenient synthesis of enantiopure (R-) and (S)-3-fluoro-3-aminomethylpyrrolidines / V. S. Yarmolchuk, V. L. Mykhalchuk, P. K. Mykhailiuk. // *Tetrahedron.* – 2014. – №70. – С. 3011–3017. *(Особистий внесок здобувача: розробка синтетичної процедури, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).*
5. Yarmolchuk V. S. An Entry into Hexahydro-2*H*-thieno[2,3-*c*]pyrrole 1,1-Dioxide Derivatives / [V. S. Yarmolchuk, I. L. Mukan, O. O. Grygorenko та ін.]. // *J. Org. Chem.* – 2011. – №76. – С. 7010–7016. *(Особистий внесок здобувача: розробка синтетичної процедури, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).*
6. Ярмольчук В. С., Мукан І. Л., Григоренко О. О., Комаров І. В., Толмачев А. О. Синтез похідних нової гетероциклічної системи гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду. XII Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 18–20 травня 2011, – Київ, 2011. – С. 97. *(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).*
7. Ярмольчук В. С., Михальчук В. Л., Михайлюк П. К., Горічко М. В. Синтез хірального 3-амінометил-3-фторопіролідину. XIV Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 15–17 травня 2013, – Київ, 2013. – С. 108. *(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).*

8. Ярмольчук В. С., Радченко Д. В., Гордієнко О. В. Хіральний 3,4-метано- β -пролін: конформаційно обмежена β -амінокислота. XV Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 18–20 травня 2014, – Київ, 2014. – С. 95.

(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).

9. Ярмольчук В. С., Вишняк Д. М., Войтенко З. В. За,6а-біс-(три-фторометил)-октагідропіроло-[3,4-с]пірол як новий піперазиновий аналог. XV Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 18–20 травня 2014, – Київ, 2014. – С. 103.

(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).

АНОТАЦІЯ

Ярмольчук В. С. Синтез функціоналізованих піролідинів за реакцією 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 «Органічна хімія». – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, МОН України, Київ, 2018.

Дисертаційна робота присвячена синтезу 2,5-незаміщених піролідинів за допомогою реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів до активованого С=C зв'язку.

Для синтезованого ряду ізомерних β -трифторметилзаміщених піролідинів було встановлено, що введення трифторметильного замісника у піролідиновий фрагмент мало вагомий вплив на значення pK_a , $\log D$ та метаболічну стабільність синтезованих сполук. Вперше синтезовано невідомий β -фтор- β -пролін та його найпростіші N-захищені похідні. На основі β -фтор- β -проліну були отримані нові хіральні монозахищені діаміни. Синтезований ряд нових фторовмісних похідних піролідину та β -проліну. У процесі дисертаційної роботи були отримані як рацемічні, так і енантіомерно збагачені похідні неприродних фторовмісних β -амінокислот. Було синтезовано невідомий раніше реагент **74**, який може виступати як попередник азометинового ілїду **73**, модифікованого карбоксилатною функцією, що він реагує з активними диполярофілами з утворенням похідних α -проліну.

Синтезовано похідні нової гетероциклічної системи – гексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду, яка є комбінацією піролідинового та сульфоланового фрагментів.

Ключові слова: β -амінокислоти, піролідин, Фтор, [3+2]-циклоприєднання, хіральні сполуки, монозахищені діаміни, азометиновий ілід, функціоналізація.

АННОТАЦІЯ

Ярмольчук В. С. Синтез функционализованных пирролидинов через реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов. – Рукопис.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 «Органическая химия». – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченка МОН Украины, Киев, 2018.

Диссертационная работа посвящена синтезу 2,5-незамещенных пирролидинов с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов к активированной С=C связи. Синтезированы новые производные пирролидинов (β -пролинов), в том числе и содержащие хиральные центры.

Из полученного ряда изомерных β -трифторметилзамещенных пирролидинов установлено, что введение трифторметильного заместителя в пирролидиновый фрагмент имело существенное влияние на значение рKa, logD и метаболическую стабильность синтезированных соединений. Впервые синтезирован неизвестный ранее монофторованный аналог β -пролина - β -фтор- β -пролин и его простейшие N-защищенные производные. На основе β -фтор- β -пролина были получены новые хиральные монозащищенные диамины, которые могут быть применены для модификации биологически активных веществ.

Синтезированы производные новой гетероциклической системы - гексагидро-2H-тиен-[2,3-с]-пиррол-1,1-диоксида, которая является комбинацией пирролидинового и сульфоланового фрагментов.

Ключевые слова: β -аминокислоты, пирролидин, фтор, [3+2]-циклоприсоединения, хиральные соединения, монозащищенные диамины, азометиновый илид.

SUMMARY

Yarmolchuk V. S. Synthesis of functionalized pyrrolidines by the reaction of 1,3-[3+2]-cycloaddition of an azomethine ylide. – Manuscript.

Thesis for the scientific degree of Candidate of Chemical Science in speciality 02.00.03 – «Organic chemistry». –Taras Shevchenko National University of Kyiv MES of Ukraine, Kyiv, 2018.

The thesis is devoted to the synthesis of 2,5-unsubstituted pyrrolidines using the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides to activated C=C bond.

Pyrrolidine is one of the most frequently used aliphatic amines in organic chemistry. This residue can be found in many bioactive compounds including nine FDA-approved drugs. It is not surprising therefore that substituted pyrrolidine analogues are valuable building blocks that are used in both drug discovery and agrochemistry projects. On the other hand, practical application of building blocks in pharmaceutical and agrochemical industry strongly depends not only on their conceptual attractiveness, but also on their chemical availability. Therefore, elaboration of short and high-yielding synthetic approaches to pyrrolidine analogues is important. For this purpose, new pyrrolidine derivatives (β -prolines), including those containing chiral centers, have been synthesized.

The beneficial effects of fluorine as a substituent in organic compounds have stimulated intense research in organofluorine chemistry. The incorporation of fluorine, trifluoromethyl groups, or other fluorinated fragments into organic molecules can significantly change their physicochemical and biological properties. In particular, the trifluoromethyl substituent effectively influences the pKa of the neighboring functional groups, lipophilicity, solubility, conformational preferences, and hydrolytic and metabolic stabilities. Therefore, the trifluoromethyl group is widespread in bioactive compounds. Combination of the principles described above leads to conceptually attractive β -

trifluoromethyl-substituted pyrrolidines. A practical synthetic approach to the construction of a library of three isomeric/homologous β -trifluoromethyl-substituted pyrrolidines is disclosed. All products were prepared in multigram quantities from a common precursor. The key synthetic step was a [3+2]-cycloaddition reaction. The influence of the trifluoromethyl group on the physicochemical characteristics of the pyrrolidine fragment was studied. From the obtained series of isomeric β -trifluoromethyl substituted pyrrolidines it was established that the introduction of the trifluoromethyl substituent into the pyrrolidine fragment had a significant effect on the pKa, logD and metabolic stability of the synthesized compounds. We believe that β -trifluoro-methyl-substituted pyrrolidines will find applications in drug discovery and in agrochemistry as valuable building blocks, and in mechanistic studies as ^{19}F NMR probes.

The previously unknown analog of β -proline (β -fluoro- β -proline) and its simplest N-protected derivatives were synthesized for the first time. We have developed an efficient and practical synthesis of the novel amino acid, β -fluoro- β -proline. The synthesis commences from commercially available methyl 2-fluoroacrylate and requires only three steps. Representative N-Bn-, N-Boc- and N-Fmoc- protected derivatives of β -fluoro- β -proline were also prepared. With rapid scalable synthesis we expect β -fluoro- β -proline and its related derivatives described herein to find wide applications in medicinal chemistry as β -proline analogues.

On the basis of β -fluoro- β -proline we have developed a practical route to the novel enantiopure (R)- and (S)-3-fluoro-3-aminomethylpyrrolidines. These diamines can be used to modify biologically active substances. The synthesis was performed in eight steps in 31% overall yield. The key reaction was [3+2]-cycloaddition between N-benzyl azomethine ylide and methyl 2-fluoroacrylate. Separation of diastereomeric mixture was effectively performed by crystallization.

Derivatives of a new heterocyclic system, hexahydro-2H-thien-[2,3-c]-pyrrole-1,1-dioxide, which is a combination of the pyrrolidine and sulfolane fragments, have been synthesized. We have demonstrated that libraries of functionalized derivatives of hexahydro-2H-thien-[2,3-c]-pyrrole-1,1-dioxides are easy to obtain and studied their essentially nonflattened, three-dimensional structure. The method relied on [3+2]-cycloaddition of the ylide and 4-substituted 2,3-dihydrothiophene 1,1-dioxides and allowed the title compounds to be obtained in 67-92% yields. To establish the relative stereochemistry of the obtained hexahydro-2H-thieno[2,3-c]-pyrrole 1,1-dioxide derivatives, NOESY experiments and X-ray diffraction studies were performed. The structure of the 2,6-disubstituted hexahydro-2H-thieno[2,3-c]pyrrole 1,1-dioxide core depends significantly on the substituents attached to the scaffold; it opens access to “nonflattened”, three-dimensionally shaped derivatives. Favorable conformational and predicted physicochemical properties of the hexahydro-2H-thieno[2,3-c]pyrrole 1,1-dioxide core allowed us to assume that derivatives of this previously unknown scaffold could be promising building blocks for use in medicinal chemistry.

Keywords: β -amino acids, pyrrolidine, fluorine, [3+2]-cycloaddition, monoprotected diamines chiral compounds, azomethine ylide, functionalization.