

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

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

_____ проф. Рябухін Сергій Вікторович

Протокол № ____ засідання кафедри

від « ____ » _____ 2023 р.

**ДІАЗОКЕТОНИ ОТРИМАНІ З α - ТА β -АМІНОКИСЛОТ В СИНТЕЗІ
АЗЕТИДОНІВ ТА ПІРОЛЛІДОНІВ**

Випускна кваліфікаційна робота магістра

студента спеціальності 102 Хімія

ОП «Хемоінформатика»

Глушака Євгена Мирославовича

Науковий керівник від кафедри

Професор кафедри супрамолекулярної хімії

д.х.н. Волочнюк Дмитро Михайлович.

Робота виконана у відділі медичної хімії

Інституту органічної хімії НАН України

під керівництвом д.х.н., проф., **Д.М. Волочнюк**

Оцінка захисту роботи

Київ – 2023 р.

Анотації

Глушак Є.М. ДІАЗОКЕТОНИ ОТРИМАНІ З α - ТА β -АМІНОКИСЛОТ В СИНТЕЗІ АЗЕТИДОНІВ ТА ПІРОЛЛІДОНІВ

Магістерська дипломна робота за спеціальністю 102 Хімія ОП

«Хемоінформатика», Київський національний університет ім. Т.Г. Шевченка
Київ, 2023 рік

Магістерську дипломну роботу присвячено синтезу піроллідинових та азетидинових органічних сполук з відповідних діазокетонів, які отриманні за допомогою проточного реактору

У ході досліджень було проведено аналіз для вищевказаних сполук, також був розроблений покращений спосіб отримання даних сполук

Розроблено препаративний метод синтезу піроллідинових похідних, а також була покращена методика вже існуючого способу їх створення

Ключові слова: діазокетон, проточний реактор, діазометан, N-N введення, каталізатор, родій, піроллідини, азетидини

Abstract

Glushak E.M. Diazoketones derived from amino acids and their derivatives by rhodium-catalyzed reactions

Master's thesis in the specialty 102 Chemistry OP "Chemoinformatics", Taras Shevchenko National University of Kyiv Kyiv, 2023

The master's thesis is devoted to the synthesis of pyrrolidine and azetidine organic compounds from the corresponding diazoketones obtained using a flow reactor.

In the course of the research, the above compounds were analyzed, and an improved method for obtaining these compounds was developed

A preparative method for the synthesis of pyrrolidine derivatives was developed, and the methodology of the existing method of their creation was improved

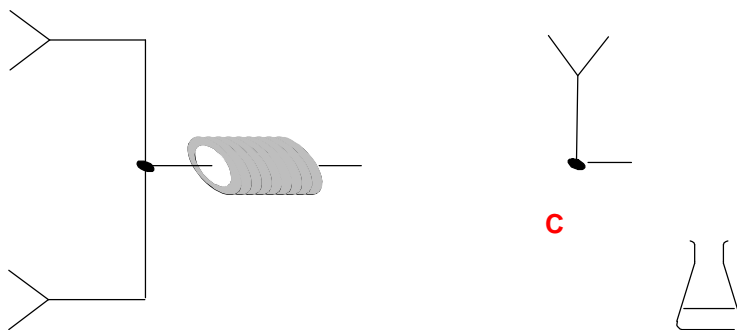
Key words: diazoketone, flow reactor, diazomethane, N-H insertion, catalyst, rhodium, pyrrolidines, azetidines

Зміст

Анотації.....	2
Зміст.....	4
Вступ.....	5
1. Огляд літератури.....	8
1.1 Отримання α -діазокетонів.....	8
1.2 Ацилювання діазоалканів.....	9
1.3 Перенесення діазогрупи.....	10
1.4 Інші методи синтезу α -діазокетонів.....	11
1.5 Реакції α -Діазокетонів.....	12
1.6. Реакції введення N-H.....	14
1.7 Перегрупування Вольфа.....	16
2. Основна частина.....	17
3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	22
3.1 Загальні методи.....	22
3.1.1 Приготування до експериментів.....	22
3.1.2 Спектроскопія та спектрометрія.....	22
3.1.3 Хроматографія.....	22
3.2 Синтез.....	23
3.2.1 Синтез похідних діазокетонів α -амінокислот.....	23
Висновки.....	31

Вступ

У дослідженні раніше синтезованих і досліджених діазокетонів похідних α -амінокислот (α -Amino acids derived diazoketones - AADDK) у синтезі відповідних будівельних блоків MedChem.



0 4M NMI I

Схема. 1. Технологічна схема синтезу діазокетонів

Доповідається про їхню поведінку в ТМ-каталізованих внутрішньомолекулярних циклізаціях. Було виявлено, що обробка Вос- захищених сполук каталітичною кількістю $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ призводить до отримання відповідного типу азетидинону з наперед визначеною стереохімічною конфігурацією.

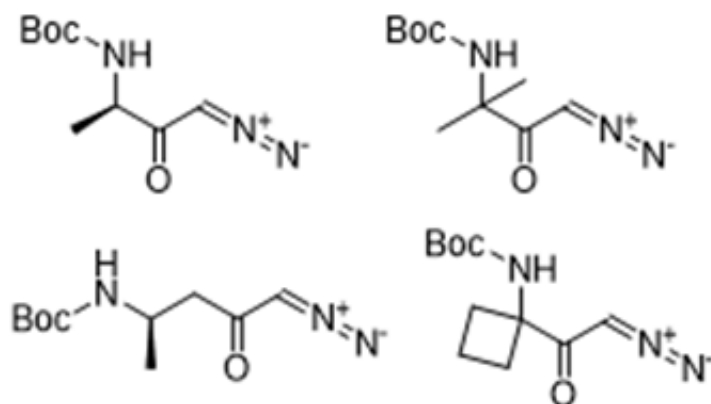


Схема 2. Приклади використаних діазокетонів

На відміну від попередніх прецедентів таких реакцій, наша комбінація проточних методів і при використанні "slow addition protocols" дозволили нам мінімізувати димеризацію карбеноїдного проміжного продукту і досягти препаративного масштабу реакцій близько 100 г. Натхненні отриманими результатами, було протестовано в перетворенні відповідні β -амінокислоти похідні діазокетонів, отримані за нашою стандартною послідовністю фотовольфівська гомологізація - кислотна активація - обробка CH_2N_2 . За аналогією з похідними α -амінокислот, ці субстрати дають відповідні піролідони карбону з препаративними виходами і зберігають стереохімію.

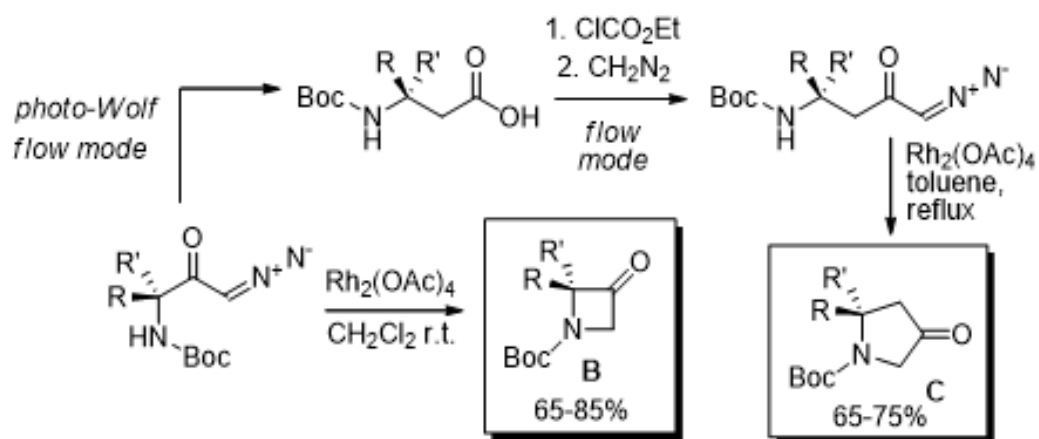


Схема 3. – Результати синтезів

За допомогою цих досліджень була покращена методика синтезу піролідонів карбону, та з меншими затратами ресурсів. З урахуванням вищевикладеного, вдосконалення цих методів є перспективним для потенційного синтезу білдинг-блоків для синтезу лікарських засобів, а також в більших масштабах ніж отримували попередники.

Мета дослідження. Мета магістерської роботи полягає у створенні принципово нової схеми створення похідних піролідонів з β -амінокислот, а також азетидинових похідних з α -амінокислот зі збереженням стереохімічної складової. Стереохімічна чистота залежить від чистоти вихідного субстрату

Методи дослідження. Органічний синтез, проточний реактор, 1D ЯМР спектроскопія (¹H, ¹³C), флеш-хроматографія, тонкошарова хроматографія, перекристалізація, мас-спектроскопія

1. Огляд літератури

1.1 Отримання α -діазокетонів

Діазокетони вивчаються вже більше століття, і з різних нових розробок, опублікованих на сьогоднішній день, стає зрозуміло, що різних нових розробок, опублікованих до цього часу, що існує ще багато цікавих хімічних цих сполук ще належить дослідити. Реакції карбен-переносу перехідних металів, або реакції приєднання, α -діазокетони продовжують знаходити застосування в органічній хімії. [2]

Першою синтезованою α -діазокарбонільною сполукою був етилдіазоацетат, отриманий діазотуванням α -амінокислоти гліцину. Однак саме завдяки феноменальній роботі Арндта та Ейстерта, а також Бредлі та Робінсона в 1920-х роках прості діазокарбонільні сполуки можна було легко синтезувати. Автори повідомили, що діазометан можна успішно ацилювати з утворенням діазокарбонілів за умови, що діазометан використовується в достатньому надлишку. Раніше було відомо, що ця реакція дає лише хлорметил кетон. Використання надлишку діазометану видаляє хлороводень, що виділяється з реакційної суміші з реакційної суміші, тим самим запобігаючи його приєднанню до діазокетону. [2]

Існує два підходи до синтезу α -діазокетонів: а) ацилювання діазоалканів і б) перенесення діазогрупи. Ацилювання діазометану залишається найважливішим синтетичним шляхом до ациклічних кінцевих α -діазокетонів, тоді як метод перенесення діазогруп дає змогу отримати як термінальні, так і нетермінальні α -діазокетони. груп дозволяє отримувати як термінальні, так і нетермінальні системи. [1]

1.2 Ацилювання діазоалканів

Синтез Арндта-Ейстерта вимагає додавання ацилхлориду до надлишку ефірного діазометану при температурі не вище 0°C і призводить до отримання продукту, який не обов'язково очищати. [3]

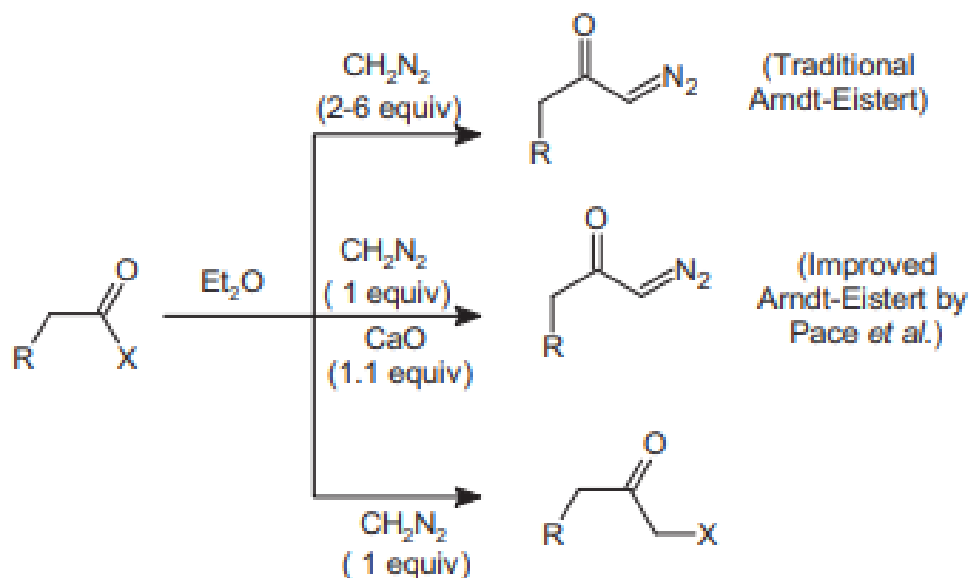
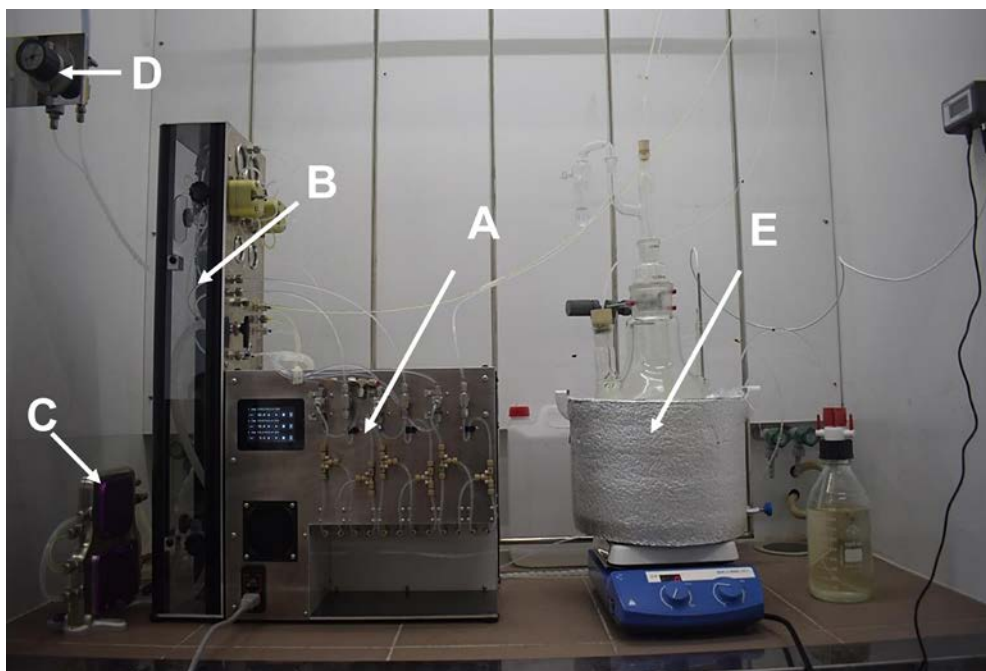


Схема 4. – Отримання α -діазокетонів

При ацилюванні діазометану ацилгалогенідами утворюється молярний еквівалент гідрохлоридної кислоти, яка може вступати в реакцію з перехідним α -діазокетоном, утворюючи натомість α -галокетон, тим самим перешкоджаючи отриманню бажаного діазокетону. Щоб зменшити шкідливого впливу цієї соляної кислоти, використовують або надлишок діазометану, або основу (наприклад, триетиламін). Хоча це дуже важливий синтетичний реагент, використання надлишку діазометану вважається ризикованим через його вибухонебезпечність і токсичність. [3]

Для подолання цього обмеження, як повідомлялося, були розроблені системи безперервного потоку (проточні реактори), які включають в себе виробництво діазометану на вимогу вироблення діазометану та його негайне

використання в подальших реакціях. Це усуває необхідність зберігання та обробки реагентів, що реагують. [2]



Інша схема синтетичної реакції для діазокетонів включає додавання невеликого надлишку N-бромосукциніміду (NBS) до еквімолярної суміші карбонової кислоти і трифенілфосфіну в ТГФ при 0 С, з подальшим додаванням надлишку ефірного діазометану [4]

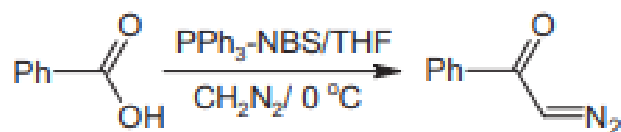


Схема 5. – Синтез α -діазокетонів з додаванням NBS [4]

1.3 Перенесення діазогрупи

Вважається, що перенесення діазогрупи відбувається, коли діазогрупа переходить від донора до акцептора. Акцептором є похідне кетону, а донором - сульфонілазид. Техніка діазоперенесення не тільки стала стандартним методом отримання циклічних α -діазокетонів, але й уможливила одержання багатьох

ациклічних систем, які раніше були недоступні шляхом ацилювання діазоалканів. [1]

Приготування діазокетону за цією процедурою вимагає наявності основи достатньо сильної, щоб активувати α -метиленове положення для діазоперенесення шляхом депротонування кетонного субстрату. Ця активація може бути притаманна кетонному субстрату, як у випадку з β -дикетонами, або може бути індукована перед діазоперенесенням.²⁴ У першому випадку β -дикетони легко перетворюються на 2-діазо-1,3-дикетони під впливом тозилазиду в сухому хлороформі або етанолі з триетиламіном як основою [2]

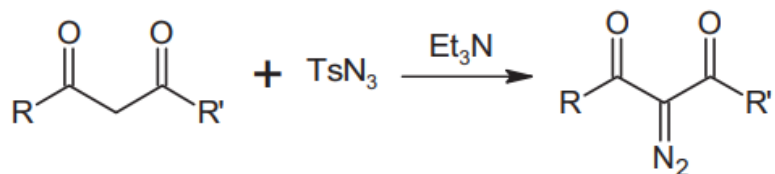


Схема 6. – приклад синтезу діазокетону за допомогою перенесення діазогрупи

1.4 Інші методи синтезу α -діазокетонів

Форстер запропонував цікавий синтез діазокетонів, в якому α -метиленове положення кетону активується шляхом утворення оксиму з подальшою обробкою хлораміном у холодному лужному розчині, в результаті чого утворюється діазокетон. Кава та його команда дещо модифікували цей метод, генеруючи хлораміни *in situ*, і застосували його в серії інданів для отримання 2-діазо-1-інданону. Спочатку вони перетворили інданон (1) на 2-оксиміно-1-інданон (2) за допомогою *n*-бутилнітриту і соляної кислоти, після чого гідролізували оксимінокетон соляною кислотою в присутності формальдегіду з утворенням 1,2-інданедіону (3). Цей інданедіон потім перетворювали на 2-монотозилгідразон (4) обробкою птолуолсульфонілгідразином. Розчинення

цього тозилгідразону в розбавленому NaOH призводило до утворення яскраво-жовтого розчину, який при стоянні призводив до осадження відповідного α -діазокетону (5) [4]

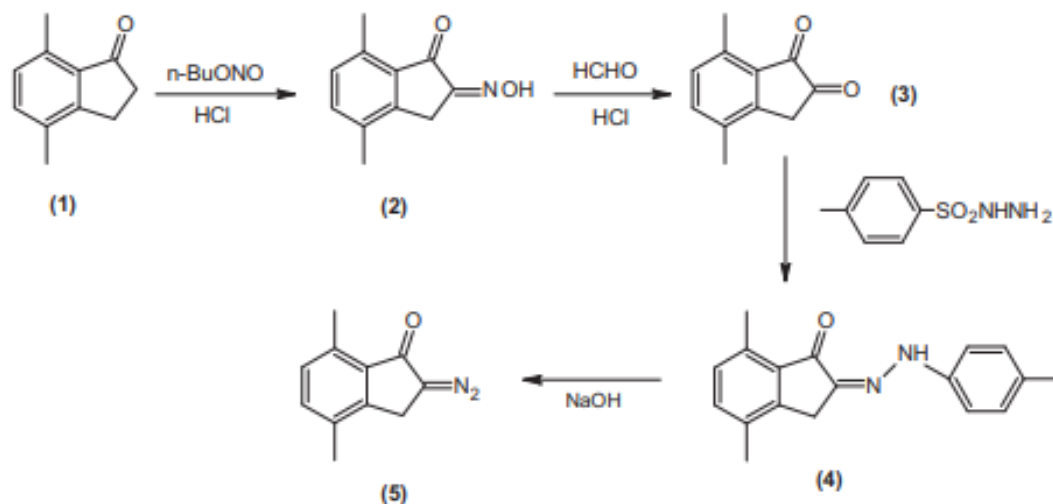


Схема 7. – приклад синтезу діазокетону нетривіальним методом

1.5 Реакції α -Діазокетонів

α -Діазокарбонільні сполуки привертають велику увагу, оскільки вони знайшли багато корисних застосувань в органічній хімії. Вони легко отримуються, мають різноманітну реакційну здатність і можуть вступати в корисні хімічні реакції в м'яких умовах. Зокрема, комплекси перехідних металів розкладають α -діазокарбонільні сполуки, утворюючи високоактивні карбени металів як проміжні продукти, які далі зазнають численних перетворень [4]

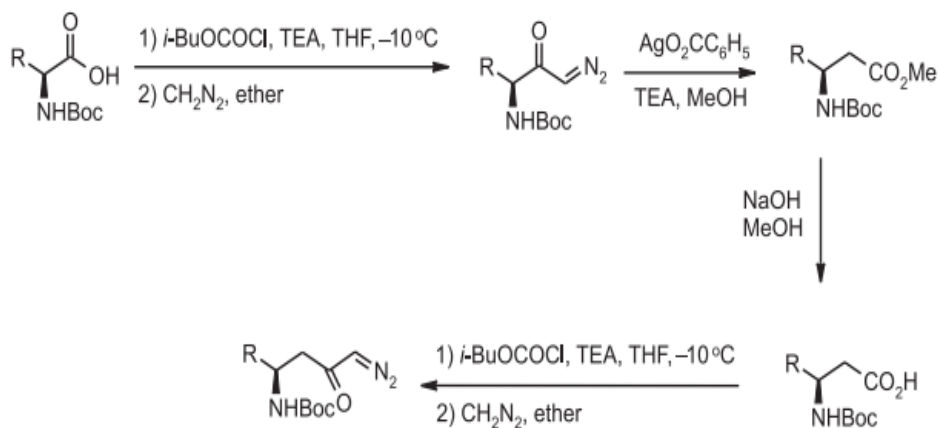


Схема 8. – синтез діазокетонів та їх подальші перетворення

Приєднання утворених сполук, циклопропанування та інші важливі реакції. Детальний огляд синтетичних застосувань діазокарбонільних сполук був опублікований у 2015 році. Нещодавно також було розглянуто застосування α, β -ненасичених діазокетонів у синтезі нітрогеновмісних гетероциклів. [5]

Реакції утворення C-N зв'язку є одним з найцікавіших напрямків досліджень в синтетичній органічній та медичній хімії. [5]

Відомо, що чисто термічне розкладання діазокетонів призводить до утворення похідних циклопропану, в той час як реакція в присутності сполук міді дає симетричні діацилетилени [4]

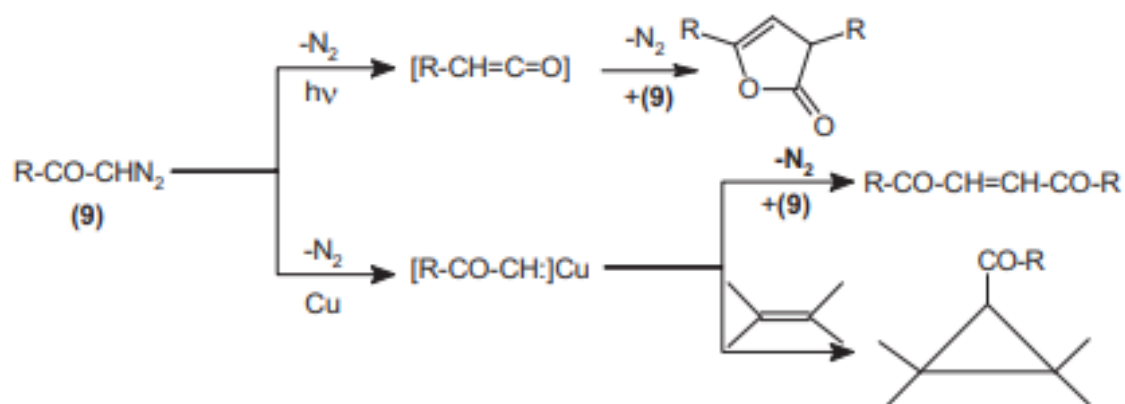


Схема 9. – дія мідного каталізу або ультра-фіолетового світла на похідні α -діазокетонів [4]

1.6. Реакції введення N-H

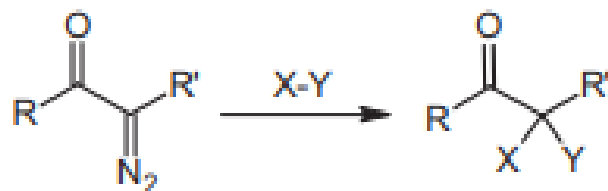


Схема 10. Приклад реакції введення ($X = C, O, S, N$ тощо) [4]

Ці реакції приєднання N-H можуть відбуватися як міжмолекулярно, так і внутрішньомолекулярно. Внутрішньомолекулярні реакції N-H приєднання дають доступ до різноманітних гетероциклічних молекул, включаючи азетидіони, піролідіони та піперидіони, які широко використовуються в процесах створення лікарських засобів. Для цих реакцій з α -діазокетонами зазвичай використовують металеві каталізатори, такі як Rh(II). Однак реакції приєднання N-H, що каталізуються Rh(II), іноді супроводжуються значним рівнем приєднання C-H або іншими побічними реакціями, залежно від будови α -діазокетонів [5]

В рамках поточної дослідницької програми з вивчення хімії α -ізокетонів та її застосування в медичній хімії в лабораторії виявили, що при обробці трифтороцтовою кислотою (TFA) N-Вос- α -аміно α' -діазокетони можуть бути перетворені в 1,3-оксазин-2,5-діони шляхом внутрішньомолекулярного приєднання кисню з добрими або навіть відмінними виходами.

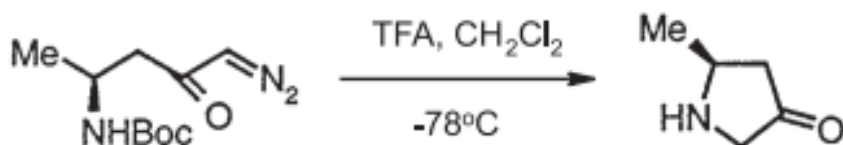


Схема 11. – приклад N-H введення при використанні TFA

Проблема цього методу заключається в тому, що неможливе використання цієї схеми у великих кількостях, не більше 20 грам субстрату, а також дуже великий обсяг використання TFA через високе розведення реакційної суміші для того що б реакція відбулася досить успішно і дала гарний результат.

При проведенні експериментальної частини магістерської роботи було покращено методику виробництва піролідонівих похідних, при використанні Родій(II) каталізатору також було збільшено практичний вихід даного перетворення і також була збільшена економічна цінність такого перетворення, через ігнорування надмірного використання TFA (схема 3.)

Існують певні особливі випадки, коли вбудовування в С-Н зв'язок призводить до утворення тричленних кільцевих сполук. Перший випадок 1,3 С-Н-вставлення, каталізованого Rh(II), був описаний для сполук Ши b-Тозил α -діазокарбонільних сполук були використані як реагенти для реакції

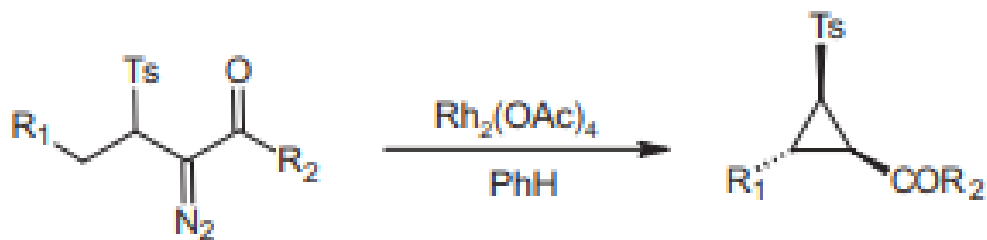


Схема 12. – використання Rh(II) каталізатору для утворення тричленної кільцевої сполуки

1.7 Перегрупування Вольфа

Реакція Вольфа - це 1,2-зсув замісника R1 і витіснення азоту з діазокарбонільної сполуки з утворенням продукту, кетену, який може реагувати з нуклеофілами з утворенням карбоксилатних похідних або піддаватися [2, 2] циклоприєднанню з утворенням чотиричленного кільця. Перегрупування може відбуватися термічно, фотохімічно або каталітично

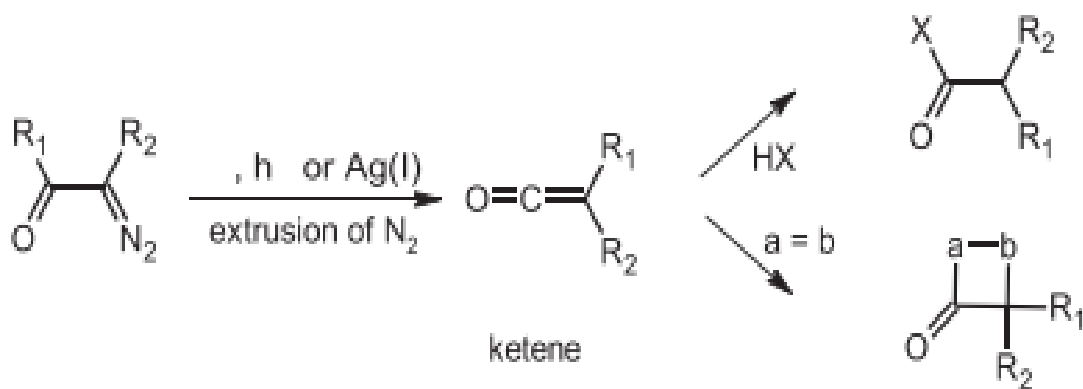


Схема 13. – приклади перегрупування Вольфа

2. Основна частина

Як було наведено у літературному огляді, діазокетони це сполуки синтетичний потенціал котрих має дуже велике різноманіття, та досі не вивчено в певній мірі.

Основна причина заключається в їх важкій доступності, адже діазометан є отруйним, вибухонебезпечним газом. Але завдяки новітнім розробкам Інституту Органічної Хімії в сфері проточних технологій генерації діазометану - діазокетони та інші діазосполуки стали більш доступними та заслуговують більш детального вивчення

N-H insertion по аналогії статті, методи синтезу якої були описані у літературному огляді спроби відтворити у мультиграмових порціях не пройшли успішно, через низький вихід і виділення великої кількості побічних продуктів. Тому було прийнято рішення модифікувати ці методи. [7]

Із базового курсу органічної хімії відомо, що швидкість внутрішньо-молекулярної реакції на фоні міжмолекулярної реакції суттєво залежить від розведення речовини (концентрації) і на підставі цього можна говорити про такий прийом в синтетичній хімії, як slow addition protocol, що забезпечує постійно низьку концентрацію реагенту у реакції яку ми досліджуємо.

Саме цей прийом було використано в ході роботи, і це дозволило підвищити якість проходження реакції N-H instertion. Задля забезпечення умов було використано “шприцьовий насос” на протязі 10 годин

N

Схема 14. – синтез азетидину з α -аланіну

№	Розчинник	Вміст каталізатору	Вихід
1	CH ₂ Cl ₂	1%	84%
		5%	86%
2	THF	1%	56%
		5%	60%
3	Толуол	1%	58%
		5%	59%
4	CH ₃ CN	1%	67%
		5%	74%

Табл. 1. – результати експериментальних даних

З даної таблиці можемо зробити висновок, що CH₂Cl₂ краще підходить для даного типу реакцій.

Також при використанні каталізатору Rh₂(OAc)₄ було помічено, що при використанні більшої кількості родієвого каталізатору є динаміка збільшення виходу реакції на 3-5%, але якщо брати до увагу ціну родієвого каталізатору, можна зробити висновок що збільшення виходу реакції не є економічно вигідним для такого типу реакцій.

Використовуючи ці методи було вирішено провести дослід для серії таких речовин.

№	Речовина	Вихід, %	еє, %
1	N	84	100%
2	N	65	100
3	N	85	-

Таблиця 2. – результати експериментів серії речовин

Також було проведено спробу з β -амінокислотами

Для цього було використано діазокетон комерційно доступного β -аланіну, та було відтворено попередній метод, який був використаний для синтезу похідних азетидину на малих загрузках і було отримано не дуже задовільні результати, де вміст цільової сполуки складав близько 5-10%

○

Схема 15. – Невдала схема синтезу піролідінових похідних

Тому було прийнято рішення вивчення температурної залежності

№	t°C	Вміст по ВЕРХ, %
1	0	0
2	10	3
3	25	5
4	40	20
5	80	43
6	100	85

Було сформульовано новий метод і зробили серію нових сполук.

В якості розчинника було вирішено використовувати Толуол, так як це розчинник з самою високою температурою кипіння з ряду DCM, THF, CH₃CN, C₆H₅CH₃

Для отримання ряду β-амінокислот, було використано схему їх отримання з α-амінокислот.

Такий тип реакцій дозволив нам отримувати комерційно недоступні β -амінокислоти, для продовження досліджень. Фактично маючи будь-яку аліфатичну α -амінокислоту з неї можна синтезувати β -амінокислоту, і потім застосувавши вже відомі нам методики утворення діазокетонів створювати з них нові речовини.

Схема 16. – принципова схема синтезу β -амінокислот

№	Речовина	Вихід, %	ее, %
1	N	75	100
2	N	70	100
3	N	65	100

Таблиця 3. – результати експериментів серії речовин

3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Загальні методи

3.1.1 Приготування до експериментів

Розчинники та вихідні речовини: розчинники були використані після звичайного протоколу очистки вихідні реагенти були отримані від Enamine LTD, без подальшої очистки

3.1.2 Спектроскопія та спектрометрія

Спектри ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F були записані за допомогою спектрометра Bruker Avance III HD 500 при кімнатній температурі, хімічні зсуви наведено в одиницях δ -шкали. В якості внутрішнього стандарту використовувалися резонансні сигнали залишкового протону DMSO- D_6 ($\delta = 7,26$ ppm) для спектрів ^1H , а також DMSO- D_6 ($\delta = 39,5$ ppm) для спектрів ^{13}C .

500 МГц для ^1H та 126 МГц для ^{13}C . Для стандартизації сигналу використовувався тетраметилсилан. Сигнали співвідносилися за допомогою 2D ЯМР вимірювань.

Для опису форм сигналу було використано такі скорочення: s = синглет, d = дублет, t = триплет, m = мультиплет

3.1.3 Хроматографія

Тонкошарова хроматографія: Всі реакції були проконтрольовані за допомогою тонкошарової хроматографії. Було використано ТШХ пластини від Macherey-Nagel (Alugram SIL G/UV254, 0.20 mm layer thickness, Silicagel 60).

Для хроматографії, використовували препаративний хроматограф PuriFlash XS520Plus з колонкою, що містить 800 г силікагелю. Як елюент було використано гексан:етилацетат у відношенні 3:1.

3.2 Синтез

3.2.1 Синтез похідних діазокетонів α -амінокислот

N

(3S)-3-аміно-1-діазобутан-2-он (1)

Розчини NMU (0,37 M, CH₂Cl₂: ТГФ = 2:1) і КОН (1,5 M, H₂O) вводили в реакційну установку через два канали реакторної насосної установки в мольному співвідношенні 1:2 (30 і 15 мл/хв). Об'єднаний потік проходив через реакційну колону, а потім у мембранний сепаратор. Водний потік відходів, що виходить із зовнішньої труби сепаратора, направляли в колбу, що містить оцтову кислоту, щоб розкласти будь-які залишки діазометану у водному потоці. Отриманий органічний розчин діазометану з внутрішньої трубки переносили в реактор, що містить субстрат. Розрахунковий і практичний потоки діазометану збігалися і становили 0,45 моль/год. Змішування потоку діазометану з потоком субстрату відбувається в реакторі, обладнаному магнітною мішалкою та електронним термометром. Потік субстрату розраховують по відношенню до діазометану в мольному співвідношенні 1:2 і подають в реактор із затримкою в одну хвилину. Після додавання всієї кількості субстрату реактор перемикають в режим промивки і реакційну суміш перемішують ще 2 години. Адаже система здатна безперервно працювати протягом 5-6 годин (стаціонарні умови) для отримання до 1,8 моль діазометану, що призведе до отримання більше 1 моль діазокетону після виділення та очищення. Чистий діазокетон був отриманий

після випарювання та хроматографічного очищення реакційної суміші. Як елюент було використано гексан:етилацетат у відношенні 3:1

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.3 (s, 1H), 4.8 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (d, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 194.5, 155.4, 80.4, 56.7, 54.4, 28.2, 23.2, 10.4.

N

(3S)-3-аміно-1-діазопентан-2-он (2)

Синтез був проведений з аналогією першої сполуки ((3S)-3-аміно-1-діазобутан-2-он))

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.31 (s, 1H), 4.8 (m, 1H), 2 (m, 5H), 1.4 (s, 9H), 1.06 (m, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 194.5, 155.4, 80.4, 54.47, 53.5, 28.2, 15.8.

N

1-(1-аміноциклобутил)-2-дізоетан-1-он (3)

Синтез був проведений з аналогією першої сполуки ((3*S*)-3-аміно-1-діазобутан-2-он))

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.33 (с, 1H), 2.04 (m, 6H), 1.38 (s, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 194.5, 156.75, 80.4, 64.1, 54.4, 29.2, 28.2, 16.2.

3.2.2 N-N введення на родієвому каталізаторі

N

(2*S*)-2-метилазетидин-3-он (4)

Згідно з методикою slow-addition protocol, речовину 1 (10г, 0,046моль) розчинили у CH_2Cl_2 250мл, після чого додали до суміші каталізатору ацетату родію $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ у кількість 1% мольного (0,005 моль) на протязі тривалого часу за допомогою шприцьового насосу (6-8 годин). Після прикапування реакційна суміш перемішувалася за допомогою магнітної мішчалки на протязі 8 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника речовина була очищена за допомогою флеш-хроматографії. Елюєнт для хроматографічної очистки етилацетат:гексан у співвідношенні 1:3 Отримано рідину жовтого кольору.

Вихід: 7,25г (84%)

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 4.71 (s, 1H), 5.5 (d, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.29 (d, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 194.5, 155.4, 80.4, 56.6, 49.1, 28.2, 20.2.

N

(2*S*)-2-ethylazetidin-3-one (5)

Синтез був проведений з аналогією четвертої сполуки ((2*S*)-2-метилазетидин-3-он)

Вихід: 5,15г (65%)

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4.71 (s, 1H), 5.5 (d, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.29 (d, 2H).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆) δ 194.5, 155.4, 80.4, 56.6, 49.4, 28.2, 26, 10.4.

N

1-азаспіро-[3.3]-гептан-3-он (6)

Синтез був проведений з аналогією четвертої сполуки ((2*S*)-2-метилазетидин-3-он)

Вихід: 6,9г (85%)

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4.13 (d, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.48 (s, 9H),

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 194.5, 153.9, 80.4, 64.1, 49.1, 29.2, 28.2, 16.2.

3.2.3 Синтез похідних діазокетонів β -амінокислот

N

(3S)-3-амінобутанова кислота (7)

Для синтезу цього продукту був використаний раніше синтезований (3S)-3-аміно-1-діазобутан-2-он (1), за допомогою реакції Вольфа, було подовжено карбонний ланцюг. Методика синтезу:

У колбу помістили (3S)-3-аміно-1-діазобутан-2-он (1) 10г (0,047моль), тетрагідрофуран 100мл та воду 15мл, одержану суміш охолодили до 0°C , після чого додали суспензію бензоату срібла у кількості 1г та триетил аміну 15мл порціями у колбу. Через 2 години реакційну суміш відфільтрували, упарили після чого екстрагували етилацетатом та концентрованим розчином NaHCO_3 . Було одержану жовту рідину з характерним запахом.

Вихід: 6.5г (70%)

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 4.13 (d, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.48 (s, 9H),

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 175.5, 153.9, 80.4, 54.8, 37.15, 28.2, 18.8.

N

(3*R*)-3-аміно-4,4-диметилпентанова кислота (8)

Ця речовина була синтезована з відповідного діазокетону α -амінокислоти по методиці синтезу речовини (7).

Вихід: 7.8г (83%)

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 4.13 (d, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.48 (s, 9H),

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 174.5, 155.9, 80.4, 40.1, 37.1, 28.2, 26.4.

N

(3*S*)-3-амінопентанова кислота (9)

Ця речовина була синтезована з відповідного діазокетону α -амінокислоти по методиці синтезу речовини (7).

Вихід: 5,5г (63%)

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 4.13 (d, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.48 (s, 9H),

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 174.5, 155.9, 80.4, 49.1, 43.7, 28.2, 26.2, 10.4.

N

(4*S*)-4-аміно-1-діазопентан-2-он (10)

Синтез був проведений з аналогією першої сполуки ((3*S*)-3-аміно-1-діазобутан-2-он))

Вихід: 7,8г (88%)

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4.13 (d, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.48 (s, 9H),

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆) δ 194.5, 153.9, 80.4, 54.8, 54.4, 28.2, 18.8.

N

(4*S*)-4-аміно-1-діазогексан-2-он (11)

Синтез був проведений з аналогією першої сполуки ((3*S*)-3-аміно-1-діазобутан-2-он))

Вихід: 7,6г (86%)

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4.13 (d, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.48 (s, 9H),

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆) δ 194.5, 153.9, 80.4, 54.1, 49.1, 43.2, 28.2, 26.2, 10.4.

N

(4*R*)-4-аміно-1-діазо-5,5-диметилгексан-2-он (12)

Синтез був проведений з аналогією першої сполуки ((3*S*)-3-аміно-1-діазобутан-2-он))

Вихід: 5,8 г (66%)

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 4.13 (d, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.48 (s, 9H),

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 194.5, 155.9, 80.4, 67.1, 54.1, 43.2, 40.2, 28.2, 26.4.

N

трет-бутил (2S)-2-метил-4-оксопіролідин-1-карбоксилат (13)

У колбу помістили (4S)-4-аміно-1-діазопентан-2-он (10) 1г (0,0047 моль), Толуол 25мл, а також родієвий каталізатор у кількості 1% мольного та гріли за температури 100 °С на протязі 12 годин. Потім розчинник був відділений і отриману суспензію очистили флеш-хроматографію, елюєнт етилацетат гексан у співвідношені 1:4. Було отримано рідину жовтого кольору

Вихід: 0,7г (75%)

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 4.13 (d, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.48 (s, 9H),

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 206.5, 154.5, 80.4, 57.5, 53.1, 29.2, 28.2, 19.2.

N

трет-бутил (2S)-2-етил-4-оксопіролідин-1-карбоксилат (14)

Синтез був проведений з аналогією сполуки трет-бутил (2S)-2-метил-4-оксопіролідин-1-карбоксилат (13)

Вихід: 0,69г (73%)

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 4.13 (d, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.48 (s, 9H),

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 206.5, 154.5, 80.4, 60.5, 53.1, 29.2, 28.2, 25.8, 10.4.

N

трет-бутил (2R)-2-трет-бутил-4-оксопіролідин-1-карбоксилат (15)

Синтез був проведений з аналогією сполуки трет-бутил (2S)-2-метил-4-оксопіролідин-1-карбоксилат (13)

Вихід: 0,63г (65%)

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 4.13 (d, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.48 (s, 9H),

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 206.5, 154.5, 80.4, 64.5, 53.1, 35.2, 29.2, 28.2, 26.4.

Висновки

В результаті виконання магістерської дипломної роботи розроблено новий підхід до синтезу піролідинових похідних, які можуть знайти широке застосування у хімії білдингблоків або створенню нових лікарських засобів.

Підхід до цих синтезів був заснований на вже існуючих методах синтезів даних типів сполук, але в нашому випадку ми змогли підвищити економічність даного

процесу, адже спираючись на статті вчених які до цього намагалися створити подібний тип речовин – було використано чи мало ресурсів, адже вони проводили реакції N-N заміщення у низько концентрованих розчинах, що свідчить про великі затрати для проведення реакцій. В нашому випадку ми змогли проводити такі реакції у мультиграмових кількостях, та значно зменшили величину розведення субстрату.

В другу чергу було покращено вже відомі техніки синтезу азетидинових похідних, було застосовано slow-addition protocole та сприцьовий насос, що забезпечує значно кращий вихід реакції та більшу селективність порівняно з нашими колегами, які зробили опис таких сполук у одній їх своїх статей.

Список використаної літератури

1. Yang, H., Jurkauskas, V., Mackintosh, N., Mogren, T., Stephenson, C. R., Foster, K., Roberts, E. (2000). Trifluoroacetic acid-mediated intramolecular formal N-H insertion reactions with amino- α -diazoketones: a facile and efficient synthesis of optically pure pyrrolidinones and piperidinones. *Canadian Journal of Chemistry*, 78(6), 800–808.
2. (a) R.R. Gupta, M. Kumar, and V. Gupta. In *Heterocyclic chemistry*. Vol. I, II, and III. Springer, Berlin. 1998; (b) G. Kettschau, A. Podwa, and L.F. Tietze. In *Stereoselective heterocyclic synthesis I*. Edited by P. Metz. Springer, Berlin. 1997
3. (a) C.F. Garcia, M.A. McKervey, and T. Ye. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1465 (1996); (b) F.G. West and B.N. Naidu. *J. Am. Chem. Soc.* 116, 8420 (1994); (c) F.G. West and B.N. Naidu. *J. Am. Chem. Soc.* 115, 1177 (1993); (d) K.-Y. Ko, K.-I. Lee, and W.-J. Kim. *Tetrahedron Lett.* 33, 6651 (1992).
4. Podlech, J., & Seebach, D. (1995). Azetid-3-ones from (S)- α -Amino Acids and Their Reactions with Nucleophiles: Preparation of some azetidine-containing amino-alcohol and amino-acid derivatives. *Helvetica Chimica Acta*, 78(5), 1238–1246.
5. ‘The Chemistry of β -Lactams’, Ed. M. I. Page, Blackie Academic & Professional, London, 1992
6. Arora, Ritu; Kashyap, Kriti; Mittal, Anshika; Kakkar, Rita (2019). Synthesis and Reactions of Diazoketones. *Organic Preparations and Procedures International*, 51(2), 103–146.
7. A. Ford, H. Miel, A. Ring, C. N. Slattery, A. R. Maguire, and M. A. McKervey, *Chem. Rev.*, 115, 9981 (2015).
8. A. C. Burtoloso, R. M. Dias, and B. Bernardim, *Acc. Chem. Res.*, 48, 921 (2015).
9. J. Cesar and M. S. Dolenc, *Tetrahedron Lett.*, 42, 7099 (2001).

10. F. Mastronardi, B. Gutmann, and C. O. Kappe. *Org. Lett.*, 15, 5590 (2013).
11. National Research Council. 2011. *Prudent Practices in the Laboratory: Handling and Management of Chemical Hazards, Updated Version*. Washington, DC: The National Academies Press.
12. M.Jafarzadeh, E.Soleimani, H.Sepahvand and R. Adnan, *RSC Adv.*, 2015,5, 42744
13. J. Frigola, A. Torrens, J.A. Castrillo, J. Mas, D. Vaiio, J.M. Berrocal, C. Calvet, L. Salgado, J. Redondo, S. Garcia-Granda, E. Valenti. *J. R. Quintana, J. Med. Chem.* 1994,37,41954210.
14. I. B. Sayeed, V. Lakshma Nayak, M. A. Shareef, N. K. Chouhan and A. Kamal, *MedChemComm*, 2017,8, 1000
15. Arora, R., Kashyap, K., Mittal, A., & Kakkar, R. (2019). Synthesis and Reactions of Diazoketones. *Organic Preparations and Procedures International*, 51(2), 103–146.
16. D. F. Taber. R. B. Sheth, and P. V. Joshi, *J. Org. Chem.*, 70, 2851 (2005)
17. B. J. Deadman, R. M. O'Mahony, D. Lynch, D. C. Crowley, S. G. Collins, and A. R. Maguire, *Org. Biomol. Chem.*, 14, 3423 (2016).
18. R. M. O'Mahony, D. Lynch, H. L. D. Hayes, E. N. Thuama, P. Donnellan, R. C. Jones, B. Glennon, S. G. Collins, and A. R. Maguire, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, 6533 (2017)
19. W. M. Shu, J. -R. Ma, K. -L. Zheng, H. -Y. Sun, M. Wang, Y. Yang, and A. -X. Wu, *Tetrahedron*, 70, 9321 (2014).
20. S. F. Zhu and Q. L. Zhou, *Acc. Chem. Res.*, 45, 1365 (2012).
21. J. S. Clark, T. C. Fessard, and G. A. Whitlock, *Tetrahedron*, 62, 73 (2006).
22. "Purification of α -Haloketones by Fractional Crystallization" (*J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 1822-1823)