

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

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

д.х.н., професор Сергій Вікторович Рябухін

Протокол №__ засідання кафедри

Від «__»_____ 2024 року

**СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 1-ТРИФТОРМЕТИЛ-1,2,3,4-
ТЕТРАГІДРОІЗОХІНОЛІНУ З ВИКОРИСТАННЯМ
ТРИМЕТИЛ(ТРИФТОРМЕТИЛ)СИЛАНУ**

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студента спеціальності 102 Хімія
ОП «Хімія та наноматеріали»
Краська Романа Вікторовича

Науковий керівник професор, д. х. н.
Рябухін Сергій Вікторович

Оцінка захисту роботи

Київ – 2024 р.

АНОТАЦІЯ

Красько Р. В. Синтез похідних 1-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну з використанням триметил(трифторометил)силану – Випускна кваліфікаційна робота магістра за спеціальністю 102 Хімія ОП «Хімія та наноматеріали»

Дипломна робота присвячена розробці методу синтезу 1-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів за допомогою реакції триметил(трифторометил)силану з 3,4-дигідроізохінолінами.

Було синтезовано ряд нових 3,4-дигідроізохінолінів шляхом модифікованої Ларсеном реакції Бішлера-Напіральського. Було знайдено і оптимізовано умови приєднання трифторметильної групи до них, що дозволило масштабувати синтез. Також було розширено межі застосування процедури для отримання галоген-заміщених 1-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів. Крім того, було показано, що при введенні замісників у перше положення 3,4-дигідроізохіноліну, реакція приєднання відбувається також з хорошими виходами. Всі сполуки були отримані з препаративними виходами (35 - 94%).

Ключові слова: 1-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін, триметил(трифторометил)силан.

Krasko R. V. Synthesis of 1-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives using trimethyl(trifluoromethyl)silane - Master's graduation thesis in the specialty 102 Chemistry EP "Chemistry and nanomaterials"

The thesis is devoted to the development of a method for the synthesis of 1-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines using the reaction of trimethyl(trifluoromethyl)silane with 3,4-dihydroisoquinolines. A number of new 3,4-dihydroisoquinolines were synthesized by the Bischler-Napiralsky reaction modified by Larsen. The conditions for attaching the trifluoromethyl group to them

were found and optimized, which made it possible to scale up the synthesis. The limits of application of the procedure for obtaining halogen-substituted 1-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines were also expanded. In addition, it was shown that when introducing substituents into the first position of 3,4-dihydroisoquinoline, the addition reaction also occurs with good yields. All compounds were obtained with preparative yields (35 - 94%).

Key words: 1-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, trimethyl(trifluoromethyl)silane.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	4
Умовні позначення та скорочення.....	5
Вступ.....	6
Розділ 1 Літературний огляд	10
1.1 Відомі способи циклізацій, з утворенням 1-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів	10
1.2 Приєднання TMSCF_3 до активованих імінів	11
1.3 Приклади нуклеофільного приєднання до 3,4-дигідроізохіноліну.....	11
1.4 Деякі методи синтезу 3,4-дигідроізохінолінів	12
Розділ 2: Обговорення експериментальних даних	15
2.1. Отримання N-фенетилформагідів.....	15
2.2. Отримання 6,10b-дигідро-5H-оксазоло[2,3-a]ізохінолін-2,3-діонів	16
2.3. Отримання 3,4-дигідроізохінолінів	18
2.4. Отримання 1-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів	20
Розділ 3: Екпериментальна частина	26
ВИСНОВКИ.....	28
Список використаних джерел	29
Додаток.....	35

Умовні позначення та скорочення

ACN (MeCN) - ацетонітрил

ТГІХ(ТНІQ) - 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

ДСМ (DCM)– дихлорметан

ДМСO (DMSO) – диметилсульфоксид

ТГФ (THF) – тетрагідра фуран

ПМР – протонний магнітний резонанс

ЯМР -ядерний магнітний резонанс

LC/MS - Liquid chromatography–mass spectrometry (переклад з англійської:
рідинна хроматографія — мас-спектрометрія)

Вступ

Актуальність теми. Тетрагідроізохіноліни є одними з найвідоміших гетероциклів в природних алкалоїдах, що мають біологічну активність. Тому розробка нових методів синтезу тетрагідроізохінолінів має велике значення. Введення ж трифторметильної групи в органічні молекули призводить до посилення ліпофільності і пригнічення метаболізму. Незважаючи на потенційну корисність, ефективні методи синтезу, зокрема 1-трифторметилтетрагідроізохінолінів обмежені. В літературі є поодинокі випадки безпосереднього введення трифторметильної групи в перше положення шляхом реакції Пікте [1, 2] або Бішлера [3], але лише на деяких донорних субстратах. Також відомі циклізації відповідних альфа-трифторметилбезиламінів з орто-ацетиленовим угрупованням і наступним відновленням [4]. Тож розробка нових ефективних методологій синтезу 1-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів, що можуть бути використані для подальшої модифікації, є актуальною та науково обґрунтованою задачею.

Мета і задачі дослідження. Мета даної роботи полягає у розробці методу синтезу 1-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів, вивчення впливу стеричних факторів при введенні трифторметильної групи в перше положення 3,4-дигідроізохінолінового гетероциклу. Для цього потрібно було розв'язати наступні завдання:

- синтезувати ряд 3,4-дигідроізохінолінів;
- знайти оптимальні умови для проведення реакції приєднання трифторметильної групи до 3,4-дигідроізохінолінового гетероциклу;
- оптимізувати протоколи для масштабування відповідних синтезів;
- дослідити та визначити вплив стеричних факторів на перебіг синтезу з використанням 1-заміщених 3,4-дигідроізохінолінів.

Об'єкт дослідження — 3,4-дигідроізохіноліни та 1-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліни.

Предмет дослідження — реакції приєднання триметил(трифторметил)силану до 3,4-дигідроізохінолінів і вплив на її перебіг замісників у першому положенні 3,4-дигідроізохінолінового гетероциклу.

Методи дослідження — органічний синтез, ЯМР-спектроскопія на ядрах ^1H , ^{19}F та ^{13}C , LCMS-спектрометрія, препаративна рідинна хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія.

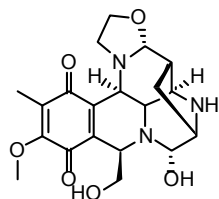
Особистий внесок здобувача. Систематизація літературних даних, планування дослідження, основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення отриманих результатів, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови отриманих сполук виконані особисто здобувачем. Постановка завдання дослідження та обговорення результатів проводились разом з науковим керівником, д. х. н., проф. Рябухіним С.В.

Структура і обсяг роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 73 сторінках і складається з вступу, трьох розділів, висновку, переліку використаних джерел (41 найменування), містить 8 рисунків, 16 схем та 8 таблиць. Перший розділ (літературний огляд) присвячений відомим застосуванням циклізацій з утворенням 1-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів, реакціям приєднання до 3,4-дигідроізохінолінів нуклеофільних реагентів і способи синтезу 3,4-дигідроізохінолінів. В другому розділі описано обговорення результатів роботи здобувача: приєднання триметил(трифторметил)силану до 3,4-дигідроізохінолінів, оптимізація умов проведення реакцій, а також вплив стеричних факторів на перебіг взаємодії. Третій розділ є експериментальною частиною кваліфікаційної роботи.

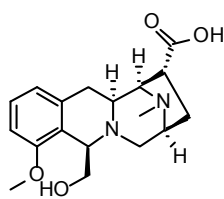
Інформація про існування 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінового ядра існує вже давно. Алкалоїди на основі цього класу сполук широко поширені в природі і утворюють важливу частину сімейства ізохінолінових алкалоїдів [5]. Також ТНІQ є основою багатьох синтетичних речовин.

Біологічно активні сполуки на основі ТНІQ, виділені з різних природних джерел привертають багато уваги протягом останніх 4 десятиліть починаючи з виділення нафтиридиноміцину [6,7]. Після цього, було вивчено кілька таких

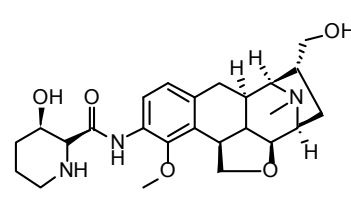
речовин на основі ТНІQ, що належать до різних сімейств, як наприклад хінокарцинол, тетразомін, сафрамідин А і нафтиридиномідин В [8,9,10].



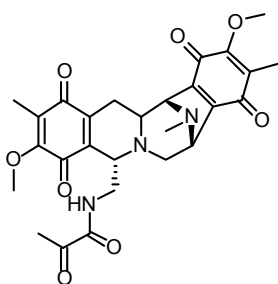
Нафтиридиномідин



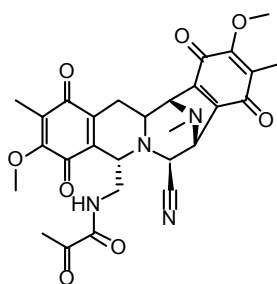
Хінокарцинол



Тетразомін

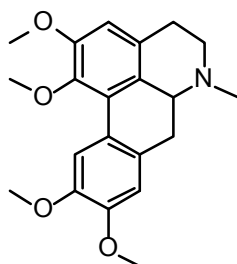


Сафрамідин В

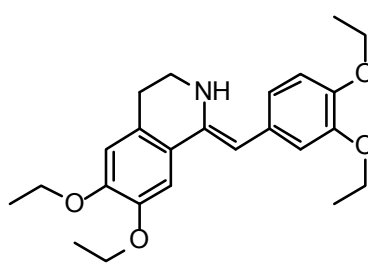


Сафрамідин А

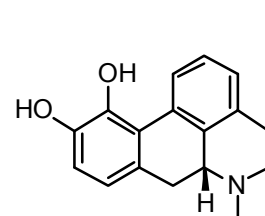
Відомо, що природні та синтетичні аналоги ТНІQ мають широкий спектр фармакологічної активності, як наприклад протизапальні, антибактеріальні, противірусні, протигрибкові, протиракові та протималарійні [11,12,13,14,15].



Глауцин



Дротаверин



Апоморфін

Глауцин - апорфіновий алкалоїд, що міститься в кількох різних видах рослин родини *Papaveraceae*. Він має бронхолітичну, нейролептичну та протизапальну дію, діючи як інгібітор PDE4 та і використовується в медицині як протикашльовий засіб [16].

Дротаверин - це спазмолітичний препарат, який використовується для посилення розширення шийки матки під час пологів і для зняття спазмів гладких м'язів шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи та жовчного міхура. Він структурно споріднений папаверину, є селективним інгібітором фосфодіестерази-4 і не має антихолінергічних ефектів [17].

Апоморфін є неерголіновим агоністом дофаміну D₂, показаним для лікування гіпомобільності, пов'язаної з хворобою Паркінсона. Вперше він був синтезований у 1845 році та вперше використаний при хворобі Паркінсона в 1884 році [18]. Апоморфін також досліджували як протиблювотний, заспокійливий засіб, засіб для лікування алкоголізму та інших рухових розладів [19,20].

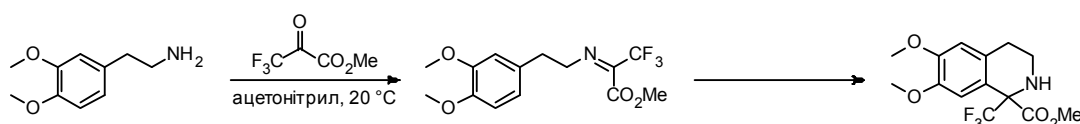
Виходячи з наявних даних, вже існує велика кількість біологічно активних ТНІQ, з різноманітною структурою, проте є значна прогалина в вивченні властивостей, а також способів синтезу 1-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів.

Оскільки фторовмісні сполуки істотно впливають на фармацевтичне зростання, вони становлять понад 50 відсотків найбільш продаваних молекул ліків, схвалених Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA) [21].

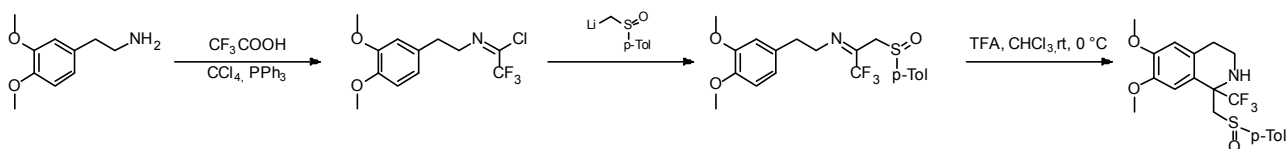
Розділ 1 Літературний огляд

1.1 Відомі способи циклізацій, з утворенням 1-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів

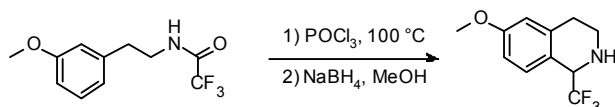
Вперше синтез 1 – трифторметил заміщеного тетрагідроізохіноліну з'явився в літературі ще в 1992 році. Так, при введенні в реакцію Пікте — Шпенглера електроннозбагаченого 3,4-диметоксифенілетиламіну з надлишком метил трифторметилпірувату в ацетонітрилі при кімнатних умовах приводило до утворення відповідного 1-трифторметил-1-карбметокси-6,7-дметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну з виходом 82%. [22]



Подібні дизаміщені сполуки також можна синтезувати з використанням 3,4-диметоксифенілетиламіну шляхом його взаємодії з тетрахлорметаном та трифенілфосфіном, подальшим приєднанням літійової солі метилтолілсульфоксиду та циклазацією отриманого продукту в трифтороцтовій кислоті [2].

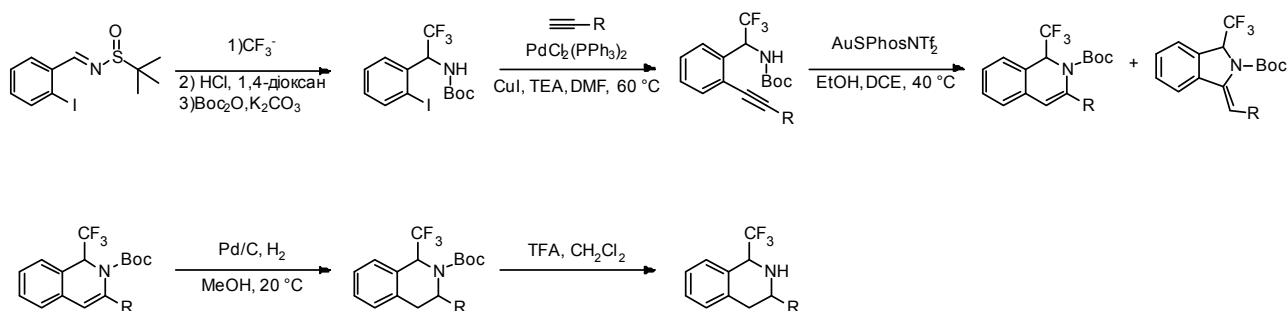


Відома також циклізація 2,2,2-трифтор-N-(3-метоксифенетил)ацетаміду в умовах реакції Бішлера-Напіральського, з подільшим відновленням боргідридом натрію. [3]



Ці реакції досить вибагливі до вихідної речовини: необхідно використовувати електроннозбагачені субстрати, які будуть стабільними в умовах реакції.

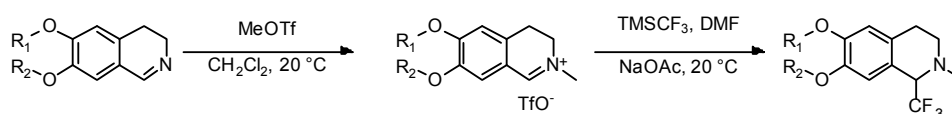
Описана можливість синтезу енантімерно чистих фторованих ізохінолінових каркасів шляхом діастереоселективної взаємодії фторованих нуклеофілів до N-(трет-бутансульфініл)імінів Еллмана з наступною реакцією Соногашири і каталізованою золотом (I) циклоізомеризацією з подальшим відновленням [4]



1.2 Приєднання TMSCF_3 до активованих імінів

Спроби приєднати трифторметил до 3,4-дигідроізохіноліну проводились вже давно. Зокрема, повідомляється, що при використанні неактивованих імінів не вдається отримати бажаний продукт реакції. Лише після активації вихідного субстрату реакція може протікати. Це пов'язано з тим, що активація підвищує електрофільність субстрату.

В наступній роботі показано, що лише після кватернізації іміну з використанням MeOTf в DCM трифторметилування може відбутися. Без стадії метилування реакція не відбулась. [23]



1.3 Приклади нуклеофільного приєднання до 3,4-дигідроізохіноліну

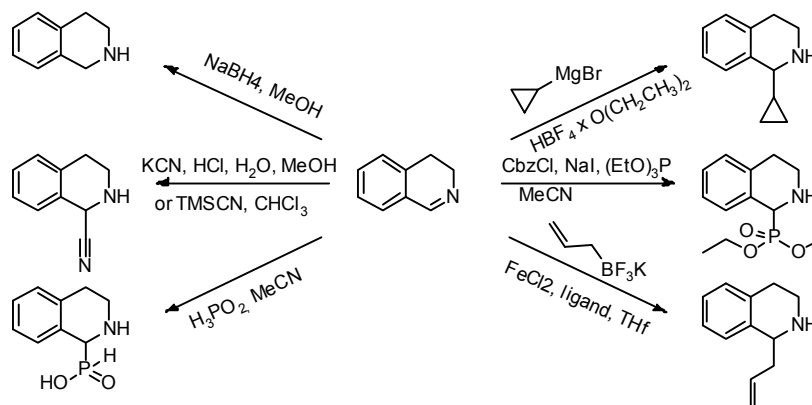
Відомі реакції, де відбувається нуклеофільне приєднання до 3,4-дигідроізохіноліну в перше положення. Зокрема, так можна отримувати аналоги 1-карбокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну - тетраедричні і більш стерично утруднені похідні фосфонові або гіпофосфітної кислоти (PO_3H_2 , PO_2H_2 або PO_3R_2) [24].

Відомі дослідження показали, що можливе алілування за допомогою аліл трифторборату калію, що каталізується солями заліза. Цей процес представляє

собою важливий шлях для синтезу сполук ізохіноліну з високими виходом та селективністю [25].

Крім того, виявлено, що можливе приєднання ціанід-аніону до 3,4-дигідроізохіноліну взаємодією з ціанідом калію в присутності хлоридної кислоти [26]. Цей метод відкриває нові можливості для отримання різноманітних ціано-похідних, що в подальшому можуть бути гідролізовані до кислоти, або відновлені до аміну.

Відновлення 3,4-дигідроізохіноліну до 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну за допомогою боргідриду натрію є важливим та давно відомим методом синтезу ізохінолінів [27]. Використання боргідриду натрію для відновлення має кілька переваг, зокрема високу селективність та, зазвичай кількісний вихід.

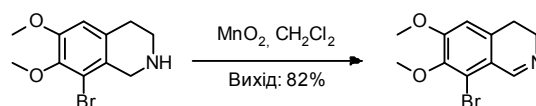


Нуклеофільне приєднання в перше положення до 3,4-дигідроізохінолінів давно відоме, проте, до цього моменту про приєднання трифторметильної групи в літературі не повідомлялось.

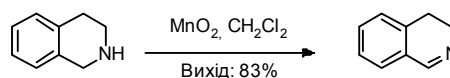
1.4 Деякі методи синтезу 3,4-дигідроізохінолінів

Синтез 3,4-дигідроізохінолінів в літературі описаний кількома способами.

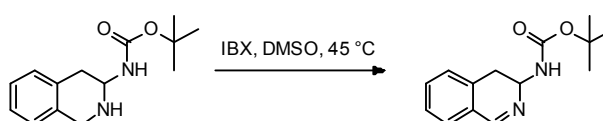
Добре відомо, що активований діоксид марганцю (MnO_2) є чудовим реагентом для селективного окислення бензилових і алілових спиртів до альдегідів і кетонів, а також ним можна дегідрувати гетероцикли, зокрема 8-бром ,6,7-диметокси 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін перетворюється в зокрема 8-бром ,6,7-диметокси 3,4-дигідроізохінолін з виходом 82% за кімнатної температури [28].



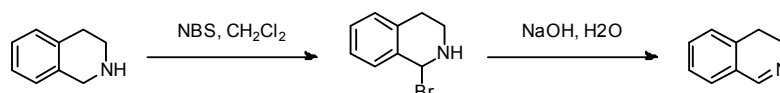
Окиснення незаміщеного 3,4-дигідроізохіноліну дає продукт з аналогічним виходом. [29]



Також описано окиснення бензильного положення 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну 2-йодоксибензойною кислотою (ІВХ) в ДМСО при 45°C [30].



Крім того, описано препаративний двохстадійний процес окиснення. На першому етапі відбувається бромовання 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну в перше положення N-бромсукцинімідом. Після цього реакційна маса обробляється концентрованим розчином гідроксиду натрію, внаслідок чого відбувається елімінування бромоводню і утворення подвійного зв'язку [31]. Використання N-бромсукциніміду зазвичай забезпечує селективне бромовання бензильного положення, не зачіпаючи інші положення гетероциклу.

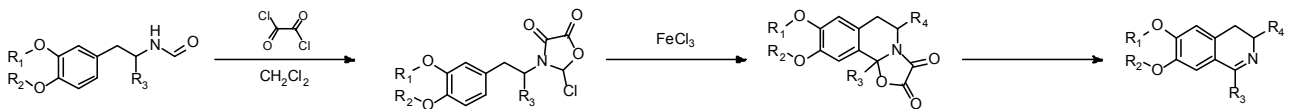


Найвідомішим же методом синтезу 3,4-дигідроізохінолінів є реакція Бішлера-Напіральського, що полягає в циклізації амідної групи ацильованого арилетиламіну на орто-положення арильного замісника з відщепленням молекули води. Реакція проходить або з використанням електроннозбагачених арилетиламінів або в жорстких умовах: з використанням поліфосфорної кислоти [33] або реагента Ітона (розчин оксиду фосфора в метансульфоновій кислоті). Цікавою є модифікована реакція Бішлера-Напіральського. Цей метод полягає в обробці амиду арилетиламіну оксалілхлоридом, з подальшою циклізацією з використанням еквіваленту безводного хлориду заліза (III) в трициклічний продукт. Останній перетворюють в відповідний 3,4-

дигідроізохінолін кип'ятінням з сірчаною кислотою в спирті [32] або ж піролізом [34].

На першому етапі амід фенілетиламіну реагує з оксалілхлоридом, утворюючи проміжну сполуку - 2-хлороксазолідин-4,5-діон. Після цього застосовується кислота Льюїса, яка сприяє утворенню N-ацилімінієвого іону. Встановлено, що хлорид заліза є найбільш ефективною кислотою Льюїса серед усіх перевірених (TiCl_4 , SnCl_4 , AlCl_3 і $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). Після цього відбувається циклізація, що призводить до утворення оксалілового аддукту ізохіноліну. Ця реакція описана як для формамідів, так і для відповідних ацетамідів.

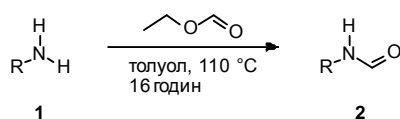
Перевагою цього підходу є те, що циклізація відбувається і на неактивованих субстратах. Це дозволяє уникнути утворення побічних продуктів, які спостерігалися в класичних реакціях циклізації. [31]



Розділ 2: Обговорення експериментальних даних

2.1. Отримання N-фенетилформамідів

По-перше, було синтезовано ряд N-форміламінів, з використанням етилформиату, як ефективного реагенту, що дозволяє селективно отримати амідів з відмінними виходами (97%-100%). Як розчинник був вибраний толуол. Він дозволяє отримати повну конверсію реакції, що іноді неможливо, якщо використовувати тільки етилформиат з великим надлишком (Таблиця 2.1).



Таблиця 2.1. Отримання N-фенетилформамідів

Номер	Субстрат 1	Продукт 2	Вихід(%) ^a
a			100
b			97.1
c			98.6
d			98.7
e			97.7
f			99.4
g			97.3
h			100

^aІзольований вихід

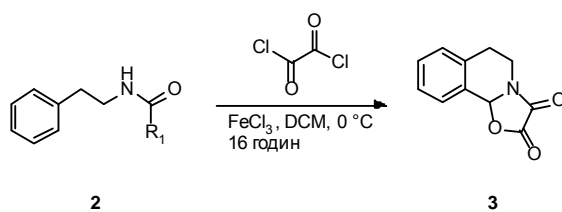
2.2. Отримання 6,10b-дигідро-5H-оксазоло[2,3-a]ізохінолін-2,3-діонів

З великої різноманітності методів, що були розроблені для ізохінолінової системи, було вибрано модифіковану реакцію Бішлера-Напіральського. Методика дозволяє м'яко активувати амідну групу, без можливості протікання ретро-реакції Ріттера, адже проміжна роль іона нітрилію, що утворюється в класичній реакції Бішлера-Напіральського повністю виключається, якщо використовувати оксалілхлорид. На завершальному етапі синтезу використовувався хлорид заліза (III), як кислота Льюїса. Відбувається циклізація, в результаті якої утворюється оксаліловий аддукт ізохіноліну **3**.

З наведеної нижче таблиці видно, що реакція протікає з помірними виходами (40%-78%), за виключенням реакції з амідом **2g**, що дав суміш регіоізомерів 1:3 з сумарним виходом обох сполук в 53%, які не були розділені на цій стадії(Таблиця 2.2).

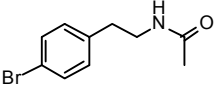
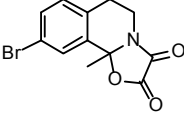
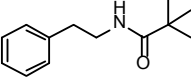
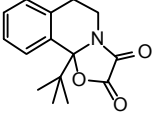
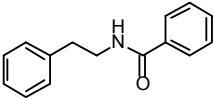
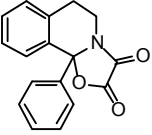
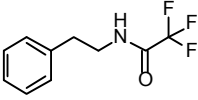
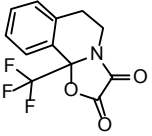
Спосіб дозволяє отримувати аддукти **3**, використовуючи як вихідні субстрати як активовані, так і не активовані речовини. Також варто окремо зазначити, що вдалось циклізувати N-ацетил 4- бром фенілетиламін, що призвело до утворення 1-заміщеного продукту реакції. Проте, у випадку субстратів **2j**, **2k**, **2i**, не вдалось отримати позитивний результат. Лише важкорозчинні смоли утворювались, після додавання FeCl₃.

Не дивлячись на простоту і функціональність сполук, що наведені в таблиці, а також на високий потенціал цієї реакції, про синтез цих речовин раніше не було повідомлено в літературі.



Таблиця 2.2 Отримання оксалілових аддуктів 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів

Номер	Субстрат 2	Продукт 3	Вихід(%) ^a
a			40
b			35
c			78
d			54
e			57
f			55
g-1			40 ^b
g-2			13 ^b
h			40

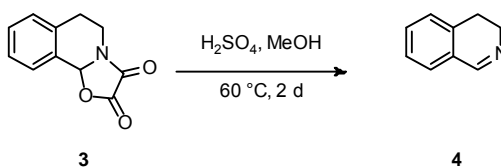
Номер	Субстрат 2	Продукт 3	Вихід(%) ^a
i			61
j			0
k			0
l			0

^aІзольований вихід

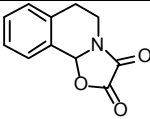
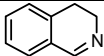
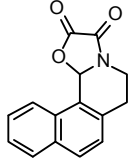
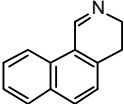
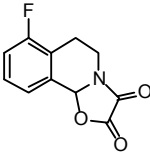
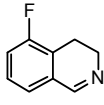
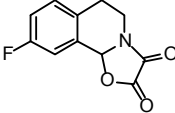
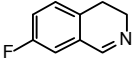
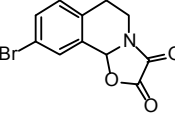
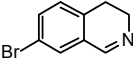
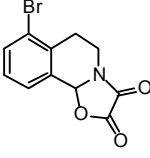
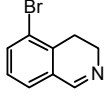
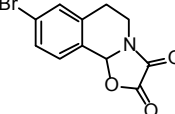
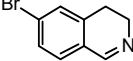
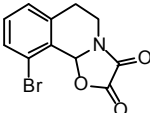
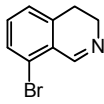
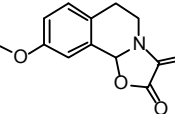
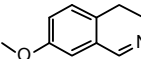
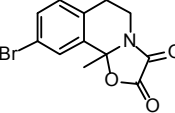
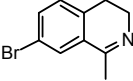
^bВказано вихід в нерозділеній суміші регіоізомерів **3g1** та **3g2**.

2.3. Отримання 3,4-дигідроізохінолінів

Оксаліловий адукт 3 піддається гідролізу при нагріванні до 60 °С в розчині сірчаної кислоти в метанолі протягом двох днів. Отримані виходи становили 62%-96% (Таблиця 2.3). Суміш сполук 4g2 та 4g2 на цій стадії розділялась з використанням колонкової хроматографії.



Таблиця 2.3 Отримання 3,4-дигідроізохінолінів

Номер	Субстрат 3	Продукт 4	Вихід(%) ^a
a			96
b			75
c			72
d			72
e			62
f			88
g-1			50
g-2			12.5
h			96
i			85

^aІзольований вихід

2.4. Отримання 1-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів

Було досліджено приєднання (трифторметил)-триметилсилану (TMSCF_3) до 3,4-дигідроізохінолінів, яке до цього моменту не було описано в літературі. Дослідники відзначають, що хоча TMSCF_3 вже використовувався для приєднання до реакційноздатних азиринів, нітронів, і N-(третбутилсульфініл)імінів, його застосування до N-неактивованих імінів вимагає особливого підходу [38,39]. Зокрема, повідомляється, що при спробі приєднання реагенту до неактивованих імінів, очікуваної реакції не відбувається [23]. Сам TMSCF_3 є ефективним реагентом для нуклеофільного трифторметилування, його застосування було широко вивчено раніше [35,36,37].

Після отримання 5-бромо 3,4-дигідроізохіноліну, який був вибраний як модельною сполукою, через його функціональність, та доступність, була проведена перша спроба провести нуклеофільне приєднання TMSCF_3 , згідно методик, що раніше описували таке приєднання до інших імінів.

Результати перших спроб використання TMSCF_3 для приєднання до 5-бром-3,4-дигідроізохіноліну з використанням різних методів, таких як ТВАТ або ТМАФ в тетрагідрофурані [40], або з додаванням одного еквіваленту оцтової, або 3-хлорбензойної кислоти в ДМФ [41], не дали необхідного результату реакції. Це свідчить про складнощі в приєднанні групи TMSCF_3 до цього класу сполук.

Отримання продукту з виходом 10% при використанні трифторметилсульфо кислоти, гідрофториду калію, в ацетонітрилі стало значимим результатом, і це наштовхнуло до подальших вивчень цієї реакції, навіть при такому невеликому виході.

З використанням підбору різних кислот вдалося досягти підвищення виходу продукту. Найкращим рішенням було використання 1.1 еквіваленту трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі. Це рішення допомогло підняти вихід до 40% (Таблиця 2.4).

Таблиця 2.4 Спроби приєднання (трифторметил)-триметилсилану

ислота	К	Еквівалентів TMSF ₃	Дж	В
			ерело F-	ихід(%)
	Т	3	-	1
fOH				0
	Т	3	КHF	1
fOH			2	1
	С	2	КН	4
F ₃ COOH			F ₂	0
	С	2	KF	4
F ₃ COOH				1

Заміна гідрофториду калію на фторид калію не призвела до зміни виходу реакції, це може вказувати на те, що обидві речовини можуть виконувати схожі функції у ході хімічної реакції.

Цей результат також може мати практичне значення, оскільки гідрофторид калію може мати переваги у порівнянні з фторидом калію через негігроскопічність та зручність в роботі.

Наступним кроком в оптимізації були спроби підбору розчинника. Суміш ацетонітрилу з 3 еквівалентами ДМФ виявилася найбільш ефективною, що свідчить про важливість правильного вибору розчинника для досягнення високого виходу продукту. Було виявлено, що використання ДМФ як співрозчинника не тільки прискорює реакцію, але й підвищує вихід, що може бути пов'язано з його впливом на реакційний механізм. Також важливо відзначити, що інші розчинники, такі як ТГФ, ДМФ та ДХМ, показали поганий вихід реакції, від 3% до 24% (Таблиця 2.5). Це підкреслює значення дослідження різних розчинників та їх впливу на реакцію, оскільки вони можуть мати суттєвий вплив на кінцевий результат.

Таблиця 2.5 Підбір розчинника

Р _о	MeCN(+DMF)			
зчинник	MF	eCN	HF	CM
Ви	38			

хід(%)	6	4	7
--------	---	---	---

Також було виявлено, що зміна концентрації вихідних речовин в розчині ацетонітрилу не впливає на результат хімічної взаємодії. Використовувались розчини вихідного 5-бромо-3,4-дигідротетрагідроізохіноліну різної концентрації від 1 мл/ммоль до 6 мл/ммоль (Таблиця 2.6).

Таблиця 2.6 Підбір кількості розчинника

Кількість розчинника, мл/моль	1	2	3	4	6
Вихід(%)	38	40	35	36	33

Після цього перевірена оптимальна кількість реагентів. Як розчинник був використаний ацетонітрил з додаванням 3 еквівалентів DMF, як найбільш оптимальний варіант. Використана кислота була трифтороцтова, через її ефективність.

Найбільш оптимальною виявилась стратегія з використанням 1.1 еквіваленту TFA, 1 еквіваленту KHF_2 , 2 еквіваленти TMSCF_3 .

Виявлено, що зниження завантаження KHF_2 , закономірно і різко знижує вихід. Зменшення кількості TMSCF_3 до 1.5 або 1 екв теж різко погіршує вихід. Попри те, спроба збільшити TMSCF_3 до 3 екв. показала, що це не призводить до збільшення ефективності методу (Таблиця 2.7).

Таблиця 2.7 Підбір оптимальної кількості реагентів

№	Еквівалентів TFA	Еквівалентів KHF_2	Еквівалентів TMSCF_3	Вихід(%)
1	1.25	0.75	1.5	27
2	1.5	1	2	55
3	2	1.5	3	77
4	1	1	2	69
5	1.1	1	2	83
6	1	0.5	1	13
7	1.6	1.5	3	39

Отримання високого виходу реакції (83%) після підбору оптимальних умов для реакції є найкращим результатом, який вдалось досягнути.

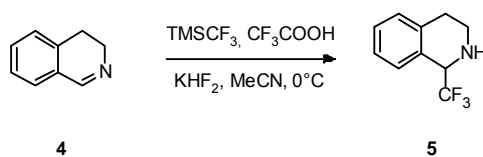
Після вивчень особливостей реакції, було проведено синтез сполук 5a-k з помірними, або хорошими виходами (47%-94%). Вдалось здійснити приєднання

до галоген заміщених речовин 5c-g, 5i, а також до сполук з метокси замісником 5h та 5k.

Не дивлячись на просторові перешкоди, що створює фенільна, ізопропільна та карбетокси групи 5j-k, 5l вдалось здійснити приєднання TMSCF_3 з середніми виходами. У випадку 1- заміщеної метилом сполуки 5i вихід був найкращим, і складав 94% (Таблиця 2.8).

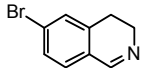
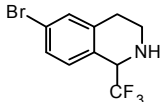
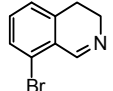
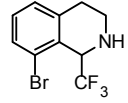
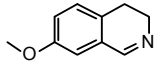
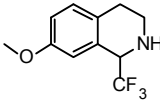
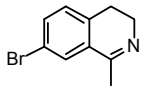
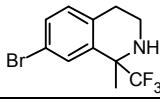
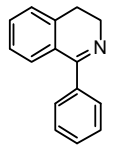
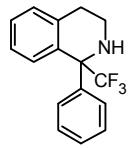
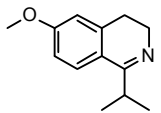
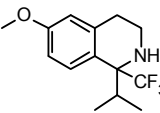
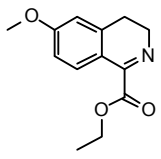
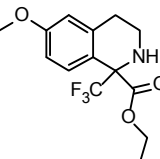
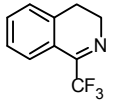

У випадку сполуки 5m не вдалось отримати необхідний продукт реакції, ймовірно через те, що трифторметильна група вихідної сполуки створює достатні стеричні перешкоди для приєднання трифторметилу, а отже реакція не відбувається.

Отримані результати свідчать про успішність розробленого методу приєднання TMSCF_3 до дигідроізохіноліну, в широкий ряд отриманих сполук підкреслює потужність потенціалу методу.



Таблиця 2.8 Отримання 1-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів

Номер	Субстрат 4	Продукт 5	Вихід(%) ^a
a			52
b			58
c			68
d			71
e			69
f			83

g-1			67
g-2			65
h			58
i			94
Номер	Субстрат 4	Продукт 5	Вихід(%) ^a
j			47
k			56
l			35
m			0

^aІзольований вихід

Розділ 3: Екпериментальна частина

Синтез N-фенетилформамідів 2a-h

В круглодонній колбі, при перемішуванні розчинили 10 г вихідного фенілетиламіну 1a-h (1 екв) в 40 мл сухого толуолу. До отриманого розчину додали етилформіат(2 екв), і нагрівали реакційну суміш при 100 °С протягом 16 годин. Після завершення реакції реакційну масу упарили досуха, отримуючи чистий продукт.

Синтез 6,10b-дигідро-5H-оксазоло[2,3-a]ізохінолін-2,3-діонів 3a-h

До розчину 10 г вихідного N-фенетилформаміду в 50 мл сухого дихлорметану в тоці аргону і при перемішуванні прикапали розчин оксалілхлориду(1.1 екв) в рівному об'ємі дихлорметану, контролюючи температуру реакційної маси так, щоб вона не піднімалась вище 5 °С. Після 6 годин перемішування при охолодженні до 0 °С присипають однією порцією хлорид заліза(1.2 екв), лишають реагувати на 16 годин, після чого розбавляють 50 мл 2М розчином хлоридної кислоти, перемішують годину, випавший осад відфільтровують, промивають МТБЕ, сушать в сушильній шафі, отримуючи чистий продукт.

Синтез 3,4-дигідроізохінолінів 4a-h

До суспензії 5 г вихідної речовини в 75 мл метанолу прикапують 4 мл сірчаної кислоти. Отриману суміш перемішують 2 дні при 63 °С. В процесі осад розчиняється. Після завершення реакції Реакційну масу охолоджують, прикапують 12 мл 25% водного р-ну аміаку, упарюють, приливають 45 мл 10% водного розчину аміаку, екстрагують хлороформом. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують, упарюють, отримуючи чистий продукт.

Синтез 1-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів 5a-m

До суспензії 1 г вихідного 3,4-дигідроізохіноліну в 2 мл ацетонітрилу припапали диметилформамід(3 екв) та гідрофторид калію(1 екв). Після чого при перемішуванні і в тоці аргону поступово прикапали трифтороцтову кислоту(1.1 екв.) так, щоб температура реакційної маси не піднімалась вище 5

°C. Після 10 хвилин перемішування при цій температурі, прикапали Трифторметилтриметилсилан(2 екв.) і лишили перемішуватись 16 годин. Після завершення реакції РМ упарили, розбавили розчином гідрогенкарбонату натрію, екстрагували етилацетатом. Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, упарювали. Остаток хроматографували.

ВИСНОВКИ

В результаті виконання кваліфікаційної роботи розроблено ефективний та препаративно зручний метод синтезу 1-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів. З'ясовано вплив стеричних факторів на перебіг реакції приєднання, що відкриває широкі перспективи для її застосування у розробці нових білдінг блоків і потенційних лікарських засобів.

1. Знайдено оптимальні умови приєднання трифторметильної групи до першого положення 3,4-дигідроізохінолінів.

2. Розроблено та оптимізовано процедури отримання відповідних похідних 1-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів, вже заміщених по першому положенню.

3. Масштабовано вищезгадані синтетичні процедури для одержання цільових продуктів у декаграмових кількостях.

4. З'ясовано вплив стеричної природи замісників у першому положенні 3,4-дигідроізохіноліну на перебіг реакції приєднання трифторметильної групи.

Список використаних джерел

1. α -Trifluoromethyl- β -aryl enamines in the synthesis of trifluoromethylated heterocycles by the Fischer and the Pictet–Spengler reactions / Vasiliiy M. Muzalevskiy, Valentine G. Nenajdenko, Aleksey V. Shastin, Elizabeth S. Balenkova, Günter Haufe // *Tetrahedron*. – 2009. – 65. – 36. – P. 7553 – 7561; DOI: 10.1016/j.tet.2009.06.120
2. Stereoselective Total Synthesis of Enantiomerically Pure 1-Trifluoromethyl Tetrahydroisoquinoline Alkaloids / Pierfrancesco Bravo, Marcello Crucianelli, Alessandra Farina, Stefano Valdo Meille, Alessandro Volonterio, Matteo Zanda // *European Journal of Organic Chemistry*. – 1998. – 3. – P. 435 – 440; DOI: 10.1002/(SICI)1099-0690(199803)1998:3<435::AID-EJOC435>3.0.CO;2-2
3. Patent, RAPT THERAPEUTICS - WO2022/197641, 2022
4. Gold-Catalyzed Intramolecular Hydroamination of *o*-Alkynylbenzyl Carbamates: A Route to Chiral Fluorinated Isoindoline and Isoquinoline Derivatives / Santos Fustero, Ignacio Ibáñez, Pablo Barrio, Miguel A. Maestro and Silvia Catalán // *Organic Letters*. – 2013. – 15. – 4. – P. 832 – 835; DOI: 10.1021/ol3035142
5. Medicinal chemistry perspectives of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline analogs – biological activities and SAR studies / Faheem, Banoth Karan Kumar, Kondapalli Venkata Gowri Chandra Sekhar, Subhash Chander, Selvaraj Kunjiappan and Sankaranarayanan Murugesan // *RSC Adv.*, 2021,11, 12254-12287; DOI: 10.1039/D1RA01480C
6. The molecular structure of naphthyridinomycin- a broad spectrum antibiotic / J. Sygusch, F. Brisse, S. Hanessian, D. Kluepfel // *Tetrahedron Lett.* 1974, 15, 4021–4023.
7. Naphthyridinomycin, a new broad-spectrum antibiotic / Dieter Kluepfel, H. A. Baker, G. Piattoni, S. N. Sehgal, Ann Sidorowicz, Kartar Singh, Claude Vézina // *The Journal of Antibiotics*; 1975 Volume 28 Issue 7 Pages 497-502. DOI: 10.7164/antibiotics.28.497

8. DC-52, a novel antitumor antibiotic. 1. Taxonomy, fermentation and biological activity / Tomita, F.; Takahashi, K.; Shimizu, K. *J. Antibiot.* 1983, 36, 463; DOI: 10.7164/antibiotics.36.463
9. DC-52, a novel antitumor antibiotic. 2. Isolation, physico-chemical characteristics and structure determination Takahashi, K.; Tomita, F. *J. Antibiot.* 1983, 36, 468; DOI: 10.7164/antibiotics.36.468
10. New antibiotics saframycins A, B, C, D and E / T Arai, K Takahashi, A Kubo // *J. Antibiot.* 1977, 30, 1015; DOI: 10.7164/antibiotics.30.1015
11. Synthesis, antibacterial activity and QSAR studies of 1,2-disubstituted-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines // Tiwari R. K. Singh D. Singh J. Chhillar A. K. Chandra R. Verma A. K. *Eur. J. Med. Chem.* 2006;41:40–49; DOI: 10.1016/j.ejmech.2005.10.010
12. Design, synthesis, and antifungal activities in vitro of novel tetrahydroisoquinoline compounds based on the structure of lanosterol 14 α -demethylase (CYP51) of fungi // Zhu J. Lu J. Zhou Y. Li Y. Cheng J. Zheng C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006; 16:5285–5289. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.08.001
13. Syntheses of new substituted triazino tetrahydroisoquinolines and beta-carbolines as novel antileishmanial agents / Kumar A. Katiyar S. B. Gupta S. Chauhan P. M. / *S. Eur. J. Med. Chem.* 2006;41:106–113. DOI: 10.1016/j.ejmech.2005.09.007
14. Synthesis, structure and antibacterial activity of new 2-(1-(2-(substituted-phenyl)-5-methyloxazol-4-yl)-3-(2-substitued-phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-7-substitued-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives / Liu X. H. Zhu J. na Zhou A. Song B. A. Zhu H. L. Bai L. S. Bhadury P. S. Pan C. X. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009;17:1207–1213; DOI: 10.1016/j.bmc.2008.12.034
15. Inhibitors of HIV-1 attachment: The discovery and structure-activity relationships of tetrahydroisoquinolines as replacements for the piperazine benzamide in the 3-glyoxylyl 6-azaindole pharmacophore / Swidorski J. J. Liu Z. Yin Z. Wang T. Carini D. J. Rahematpura S. Zheng M. Johnson K. Zhang S.

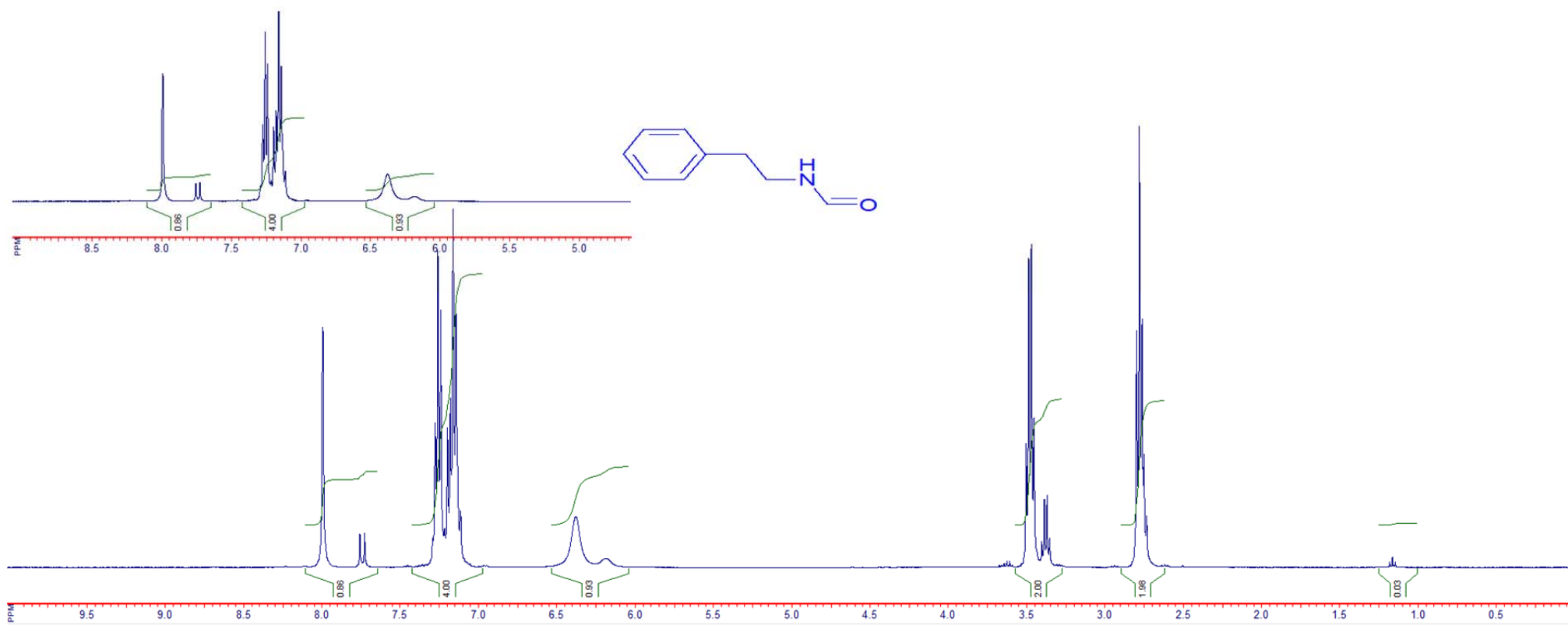
- Lin P. F. Parker D. D. Li W. Meanwell N. A. Hamann L. G. Regueiro-Ren A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016;26:160–167. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.11.009
16. Glaucine // Scholar, E //Elsevier, 2007, pp. 1–4. DOI: 10.1016/B978-008055232-3.61825-2
17. Drotaverine - a Concealed Cytostatic // Pavel IZ, Heller L, Sommerwerk S, Loesche A, Al-Harrasi A, Csuk R / *Arch Pharm (Weinheim)*. 2017 Jan;350(1). DOI: 10.1002/ardp.201600289
18. The Many Faces of Apomorphine: Lessons from the Past and Challenges for the Future. // Auffret M, Drapier S, Verin M / *Drugs R D*. 2018 Jun;18(2):91-107. DOI: 10.1007/s40268-018-0230-3.
19. Investigation into the Action of Apomorphin as an Emetic in Its Physiological and Therapeutic Relations // Riegel F, Boehm Rю. / *Glasgow Med J*. 1872 May;4(3):362-377. PMID: PMC5879434
20. The Many Faces of Apomorphine: Lessons from the Past and Challenges for the Future / Auffret M, Drapier S, Verin M. // *Drugs R D*. 2018 Jun;18(2):91-107. DOI: 10.1007/s40268-018-0230-3.
21. FDA-Approved Trifluoromethyl Group-Containing Drugs: A Review of 20 Years // Aathira Sujathan Nair, Ashutosh Kumar Singh, Astik Kumar, Sunil Kumar, Sunitha Sukumaran, Vishal Payyalot Koyiparambath, Leena K. Pappachen, T. M. Rangarajan, Hoon Kim, and Bijo Mathew. / *Processes* 2022, 10(10), 2054; DOI: 10.3390/pr10102054
22. Methyl trifluoropyruvate in the Pictet-Spengler reaction // A. S. Golubev, N. D. Chkanikov, M. Yu. Antipin, Yu. T. Struchkov, A. F. Kolomiets, A. V. Fokin / *Russ Chem Bull* 41, 1425–1429 (1992). DOI: 10.1007/BF00864340
23. Nucleophilic difluoromethylation of CN bonds in heterocycles with difluoromethyl silane reagents. // Weizhou Huang, Chuanfa Ni, Yanchuan Zhao, Wei Zhang, Alexander D. Dilman, Jinbo Hu / *Tetrahedron* 68 (2012) 5137-5144; DOI: 10.1016/j.tet.2012.04.039

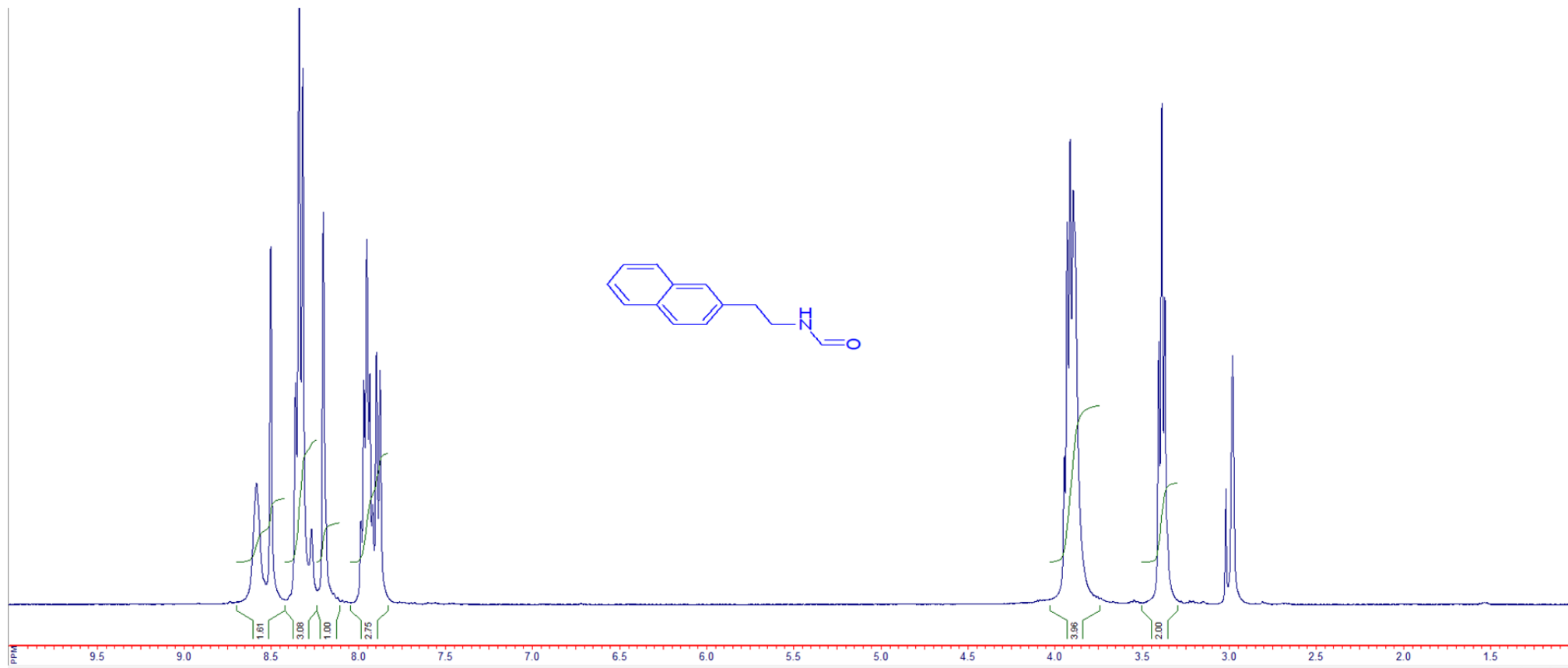
24. Practical and Efficient Synthesis of α -Aminophosphonic Acids Containing 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline or 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline Heterocycles // Jesús Tadeo Hernández-Moreno , Ivan Romero-Estudillo , Carlos Cativiela , Mario Ordóñez / *Synthesis* 2020; 52(05): 769-774; DOI: 10.1055/s-0039-1690755
25. Iron-Catalyzed Stereoselective Allylboration of 3,4-Dihydroisoquinolines with Potassium Allyltrifluoroborates // Yong Fang, Xiaoling Hu, Zhuangzhuang Shi, Xu Zhao, Raveendra Reddy Gopireddy, Yunfei Luo / *Synthesis* 2021; 53(19): 3564-3572; DOI: 10.1055/a-1493-6420
26. Synthesis of Lamellarin G Trimethyl Ether by von Miller–Plöchl-Type Cyclocondensation // Vanessa C. Colligs, Clemens Dialer, Till Opatz / *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 4064–4070; DOI: 10.1002/ejoc.201800611
27. Synthesis of 8-Fluoro-3,4-dihydroisoquinoline and Its Transformation to 1,8-Disubstituted Tetrahydroisoquinolines // Csilla Hargitai, Tamás Nagy, Judit Halász, Gyula Simig and Balázs Volk / *Molecules* 2018, 23, 1280; DOI:10.3390/molecules23061280
28. Synthetic approaches to pallimamine and analogues using direct imine acylation. // Thomas O. Ronson, Christiana Kitsiou, William P. Unsworth, Richard J.K. Taylor / *Tetrahedron* (2016) Vol. 72, Iss. 40 P. 6099-6106, DOI: 10.1016/j.tet.2016.05.009
29. Chemical Manganese Dioxide (CMD), an Efficient Activated Manganese Dioxide. Application to Oxidation of Benzylic and Allylic Alcohols. // Toyohiko Aoyama, Naoko Sonoda, Mariko Yamauchi, Kyoko Toriyama, Masahiro Anzai, Akira Ando, Takayuki Shioiri / *Synlett* 1998; 1998(1): 35-36; DOI: 10.1055/s-1998-1583
30. New Reactions of IBX: Oxidation of Nitrogen- and Sulfur-Containing Substrates To Afford Useful Synthetic Intermediates. // K. C. Nicolaou, Casey J. N. Mathison, T. Montagnon. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 4077 –4082 DOI: 10.1002/anie.200352076

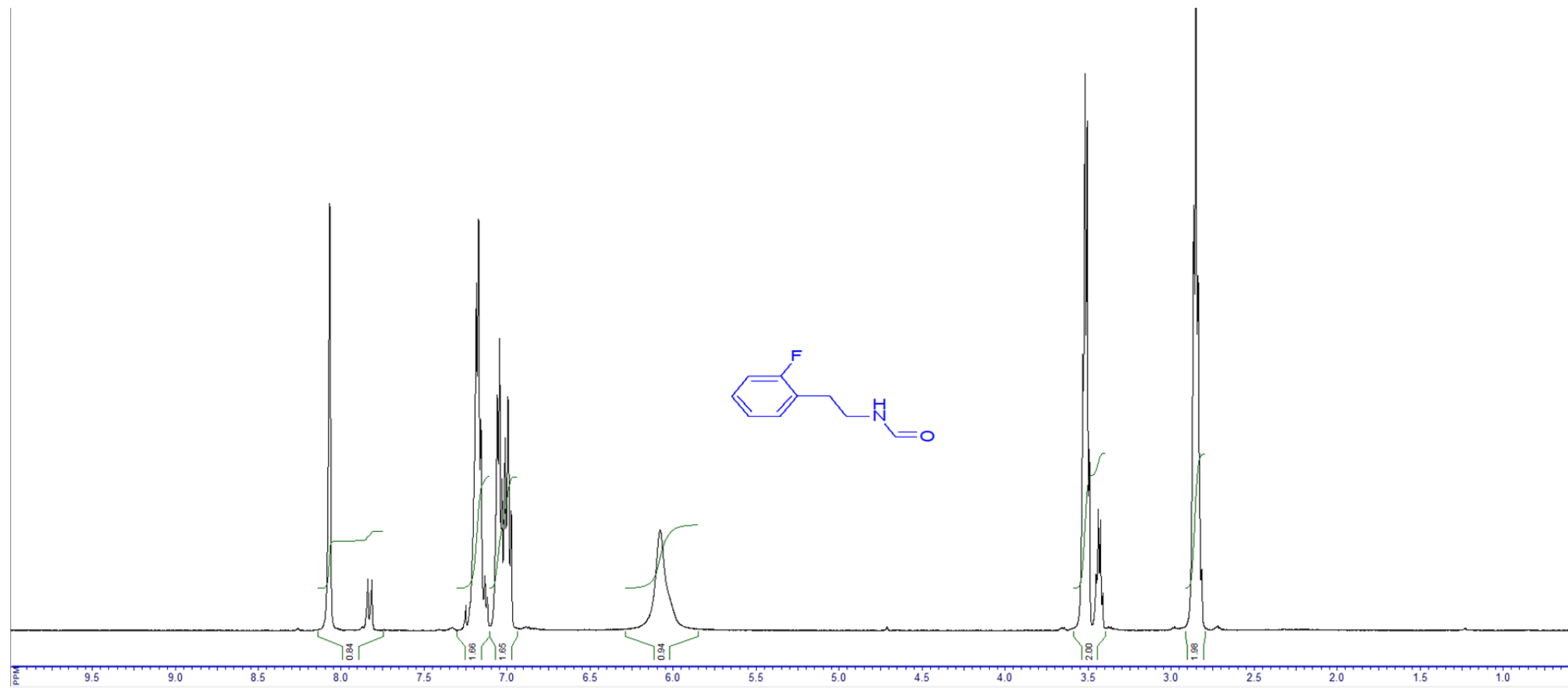
31. Development of a Scalable Synthesis of a VEGFR Inhibitor. // Ying Chen, Richard D. Crockett, Xin Wang, Robert D. Larsen, Sheng Cui, Margaret M. Faul / *Synlett* 2013; 24(3): 301-304; DOI: 10.1055/s-0032-1317554
32. A modified Bischler-Napieralski procedure for the synthesis of 3-aryl-3,4-dihydroisoquinolines. // Robert D. Larsen, Robert A. Reamer, Edward G. Corley, Paul Davis, Edward J. J. Grabowski, Paul J. Reider, and Ichiro Shinkai / *J. Org. Chem.* 1991,56,6034-6038; DOI: doi.org/10.1021/jo00021a014
33. Polyphosphoric Acid in The Bischler-Napieralski Reaction // Joseph G. Cannon, George L. Webster / *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 1958, 47, 353–355; DOI: 10.1002/jps.3030470515
34. An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry // Ronald C. Bernotas , Ginette Adams & Thaddeus R. Nieduzak / *Synthetic Communications* 26:18, 3471-3477, DOI: 10.1080/00397919608003751
35. Perfluoroalkylation with Organosilicon Reagents // Prakash, G. K. S.; Yudin, / A. K. *Chem. ReV.* 1997, 97, 757. / DOI: 10.1021/cr9408991
36. Trifluoromethylation of heterocumulenes with trimethyl(trifluoromethyl)silane in the presence of fluoride ions: synthesis of trifluoroacetamides and trifluorothioacetamides from isocyanates and isothiocyanates // Singh, R. P.; Shreeve, J. M. / *Tetrahedron* 2000, 56, 7613. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)01764-6
37. Nucleophilic trifluoromethylation tamed // Prakash, G. K. S.; Mandal, M. / *J. Fluorine Chem.* 2001, 112, 123. DOI: 10.1016/S0022-1139(01)00477-8
38. Stereoselective Nucleophilic Trifluoromethylation of N-(tert-Butylsulfinyl)imines by Using Trimethyl(trifluoromethyl)silane // Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. / *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 589. DOI: 10.1002/1521-3773(20010202)40:3<589::AID-ANIE589>3.0.CO;2-9
39. Asymmetric Synthesis of Trifluoromethylated Allylic Amines Using α,β -Unsaturated N-tert-Butanesulfinimines // Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. / *Org. Lett.* 2001, 3, 2847. DOI: doi.org/10.1021/ol010134x

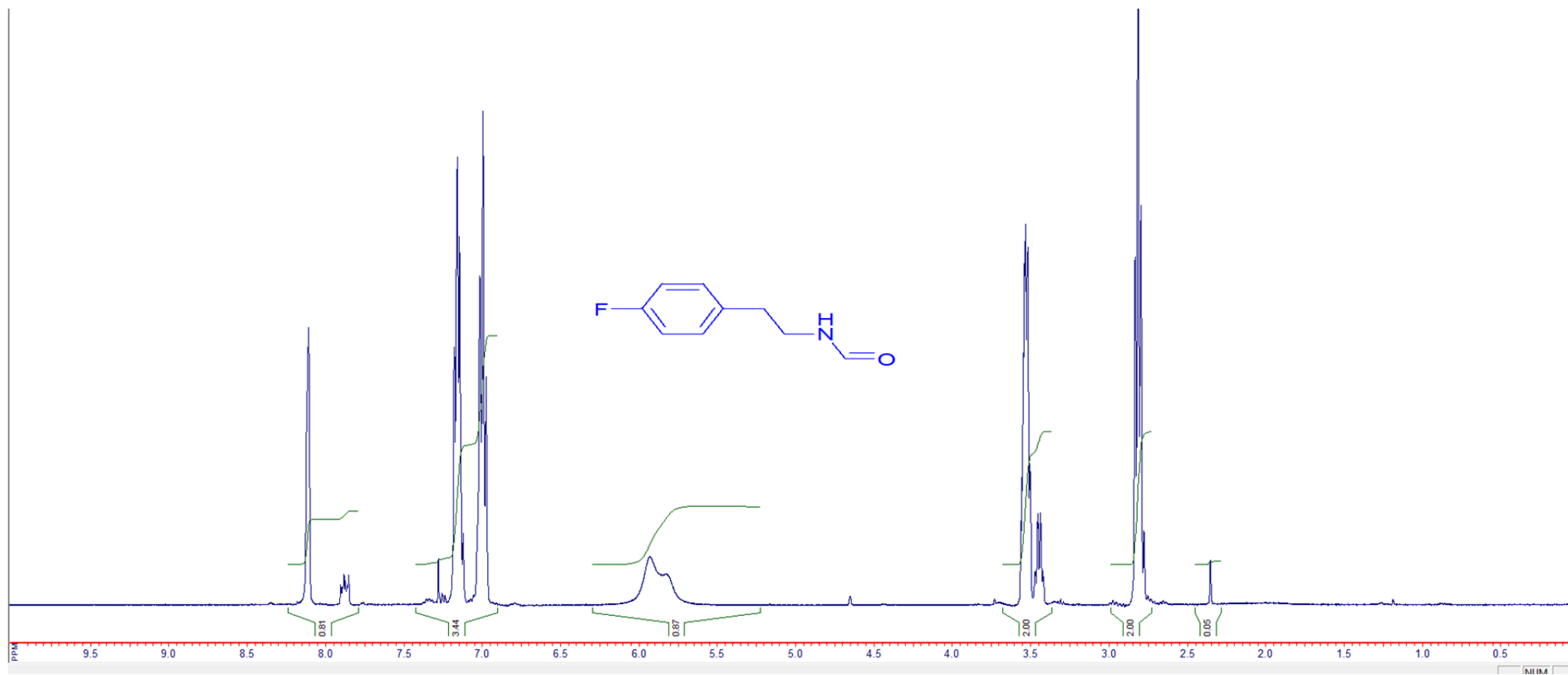
40. Preparation of Tri- and Difluoromethylated Amines from Aldimines Using (Trifluoromethyl)trimethylsilane // G. K. Surya Prakash, Ryo Mogi, and George A. Olah / *Org. Lett.* 2006, 8, 16, 3589–3592; DOI: 10.1021/ol061357w
41. Trifluoromethylation and pentafluorophenylation of enamines // A. D. Dilman, V. V. Gorokhov, P. A. Belyakov, M. I. Struchkova & V. A. Tartakovsky / *Rus. Chem. Bull., I. E.*, Vol. 56, No. 8, pp. 1522—1525 / DOI: 10.1007/s11172-007-0235-5

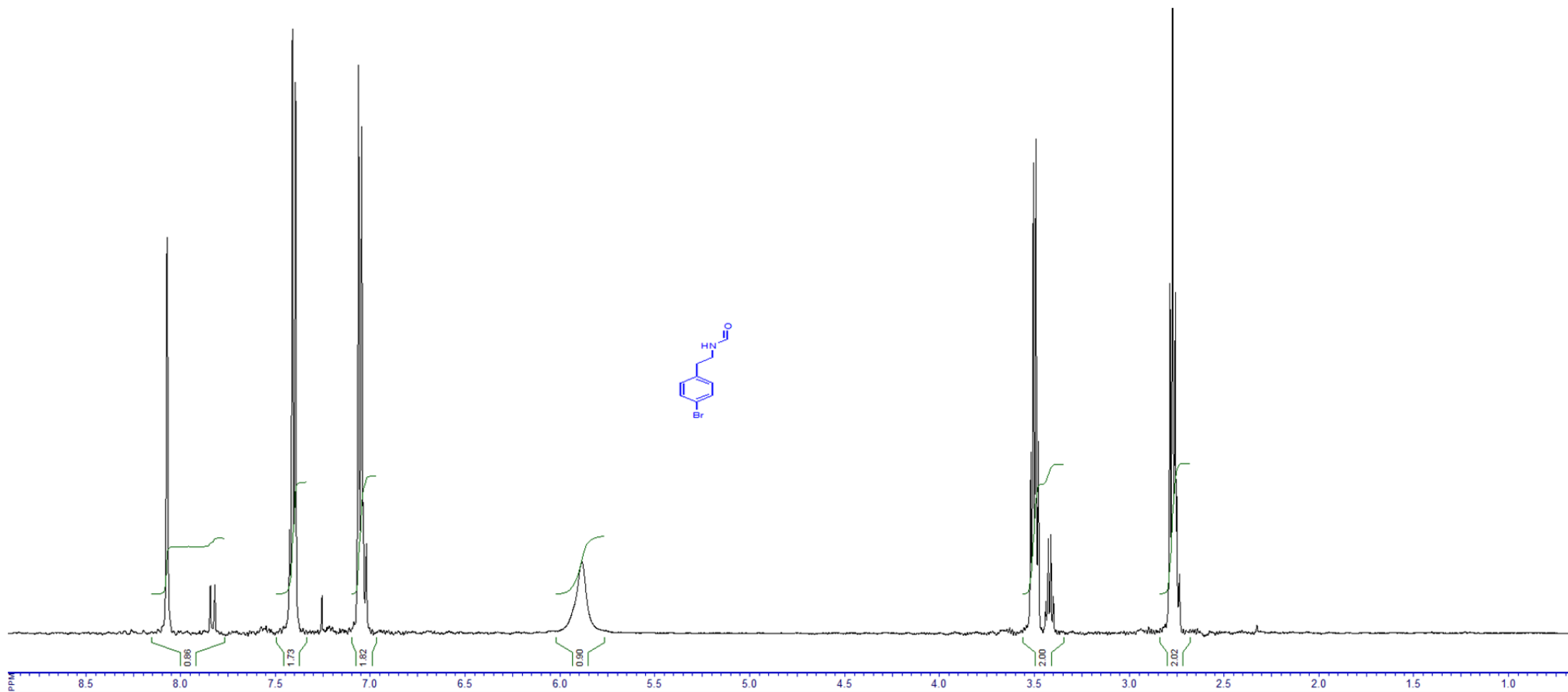
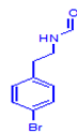
Додаток

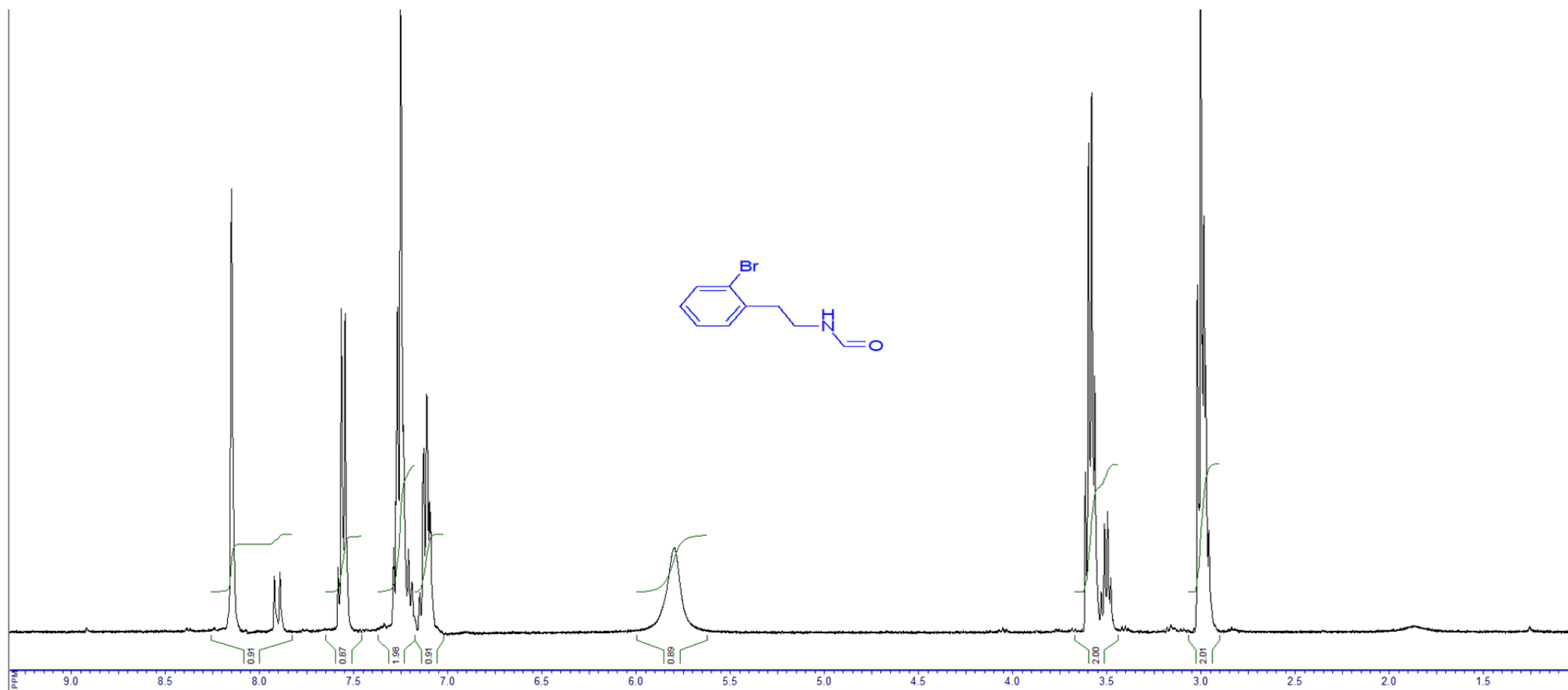


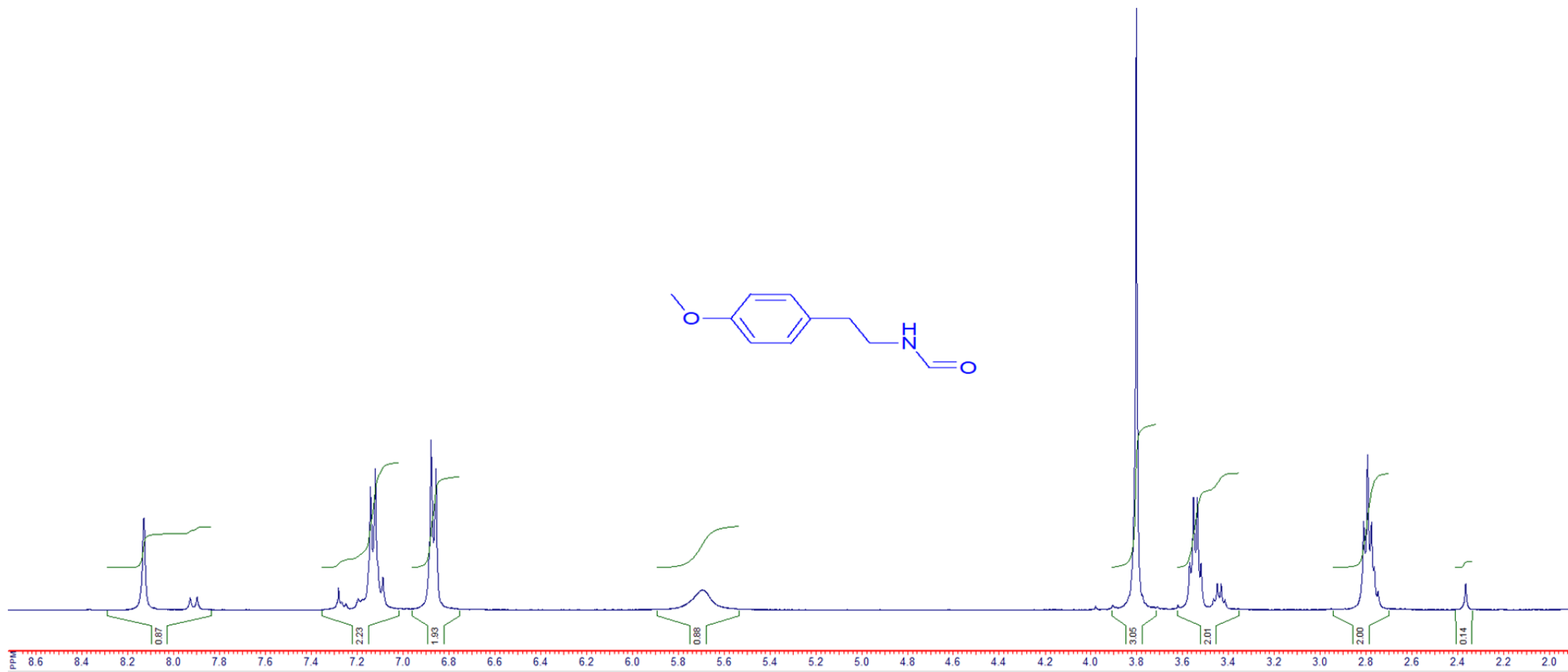
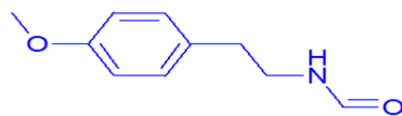


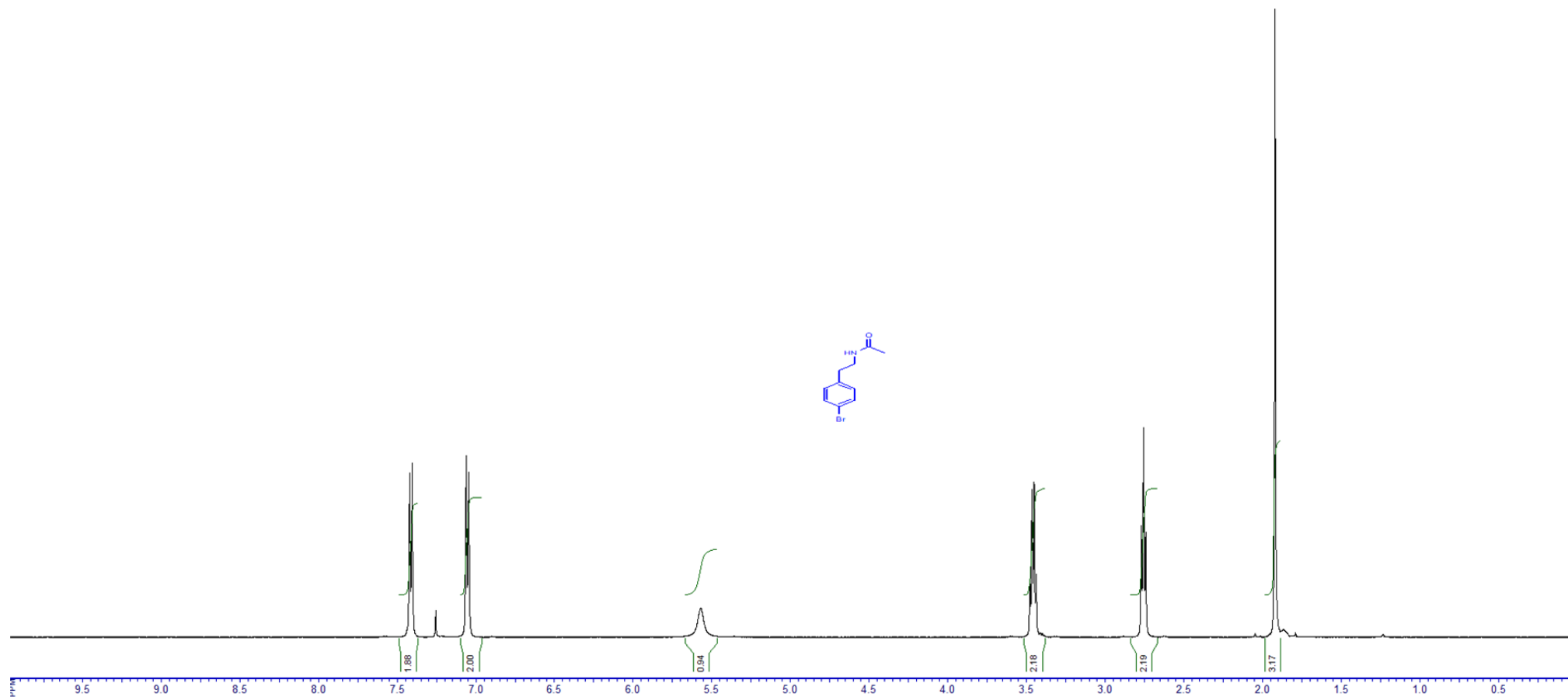


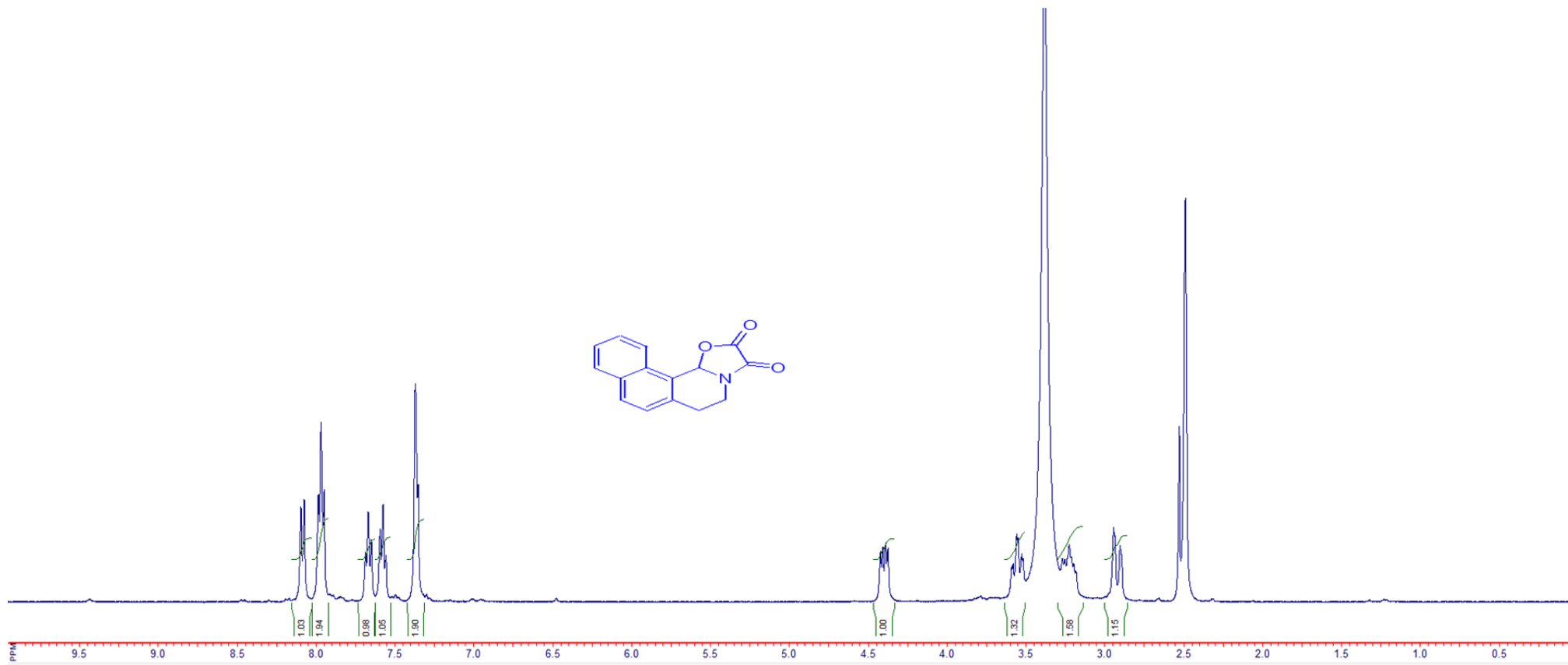


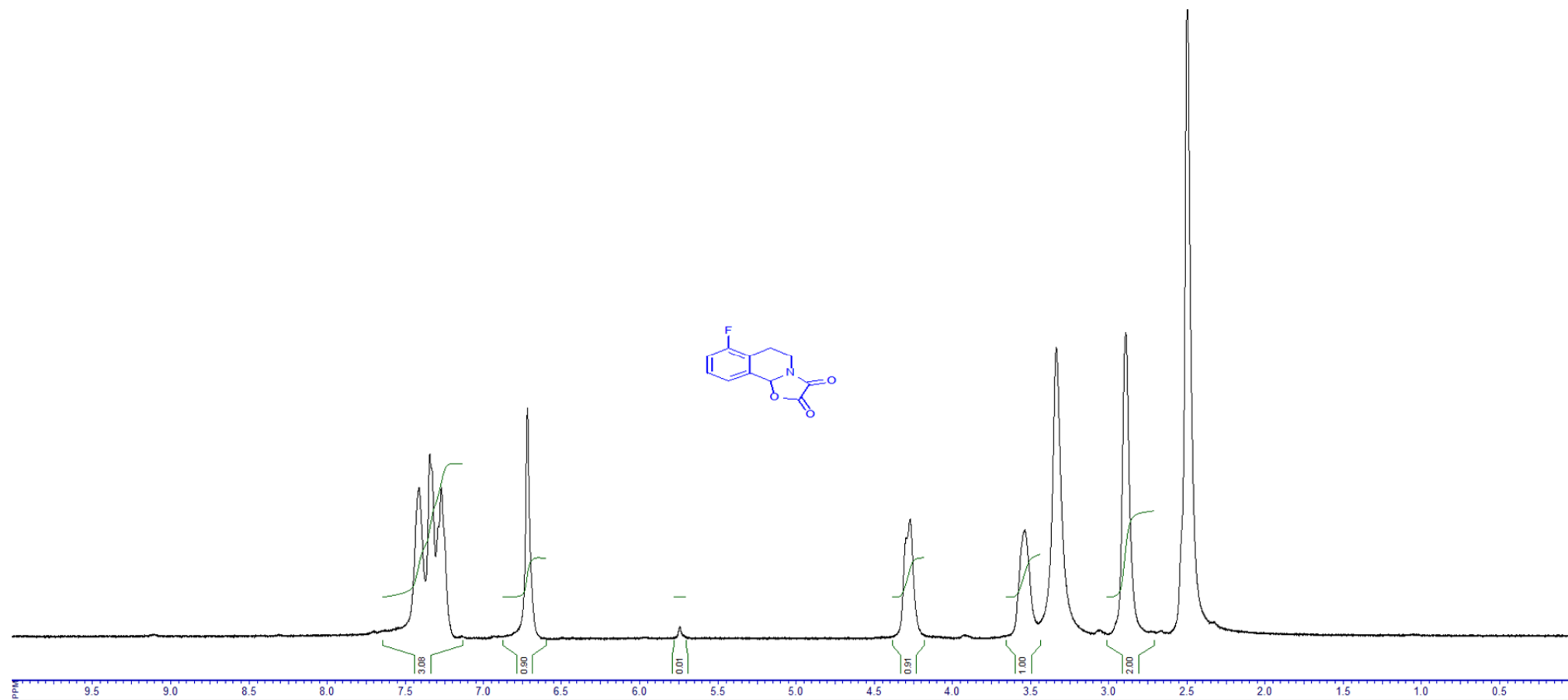


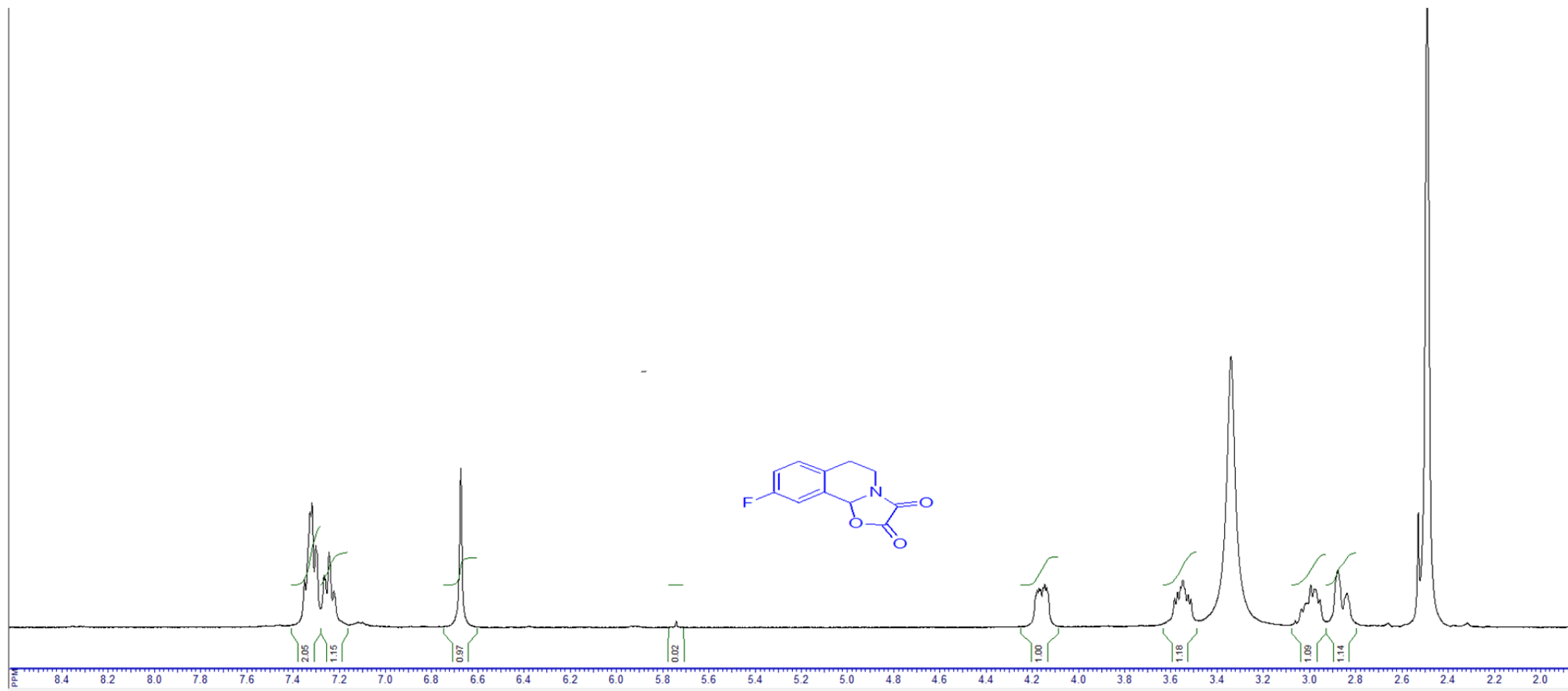


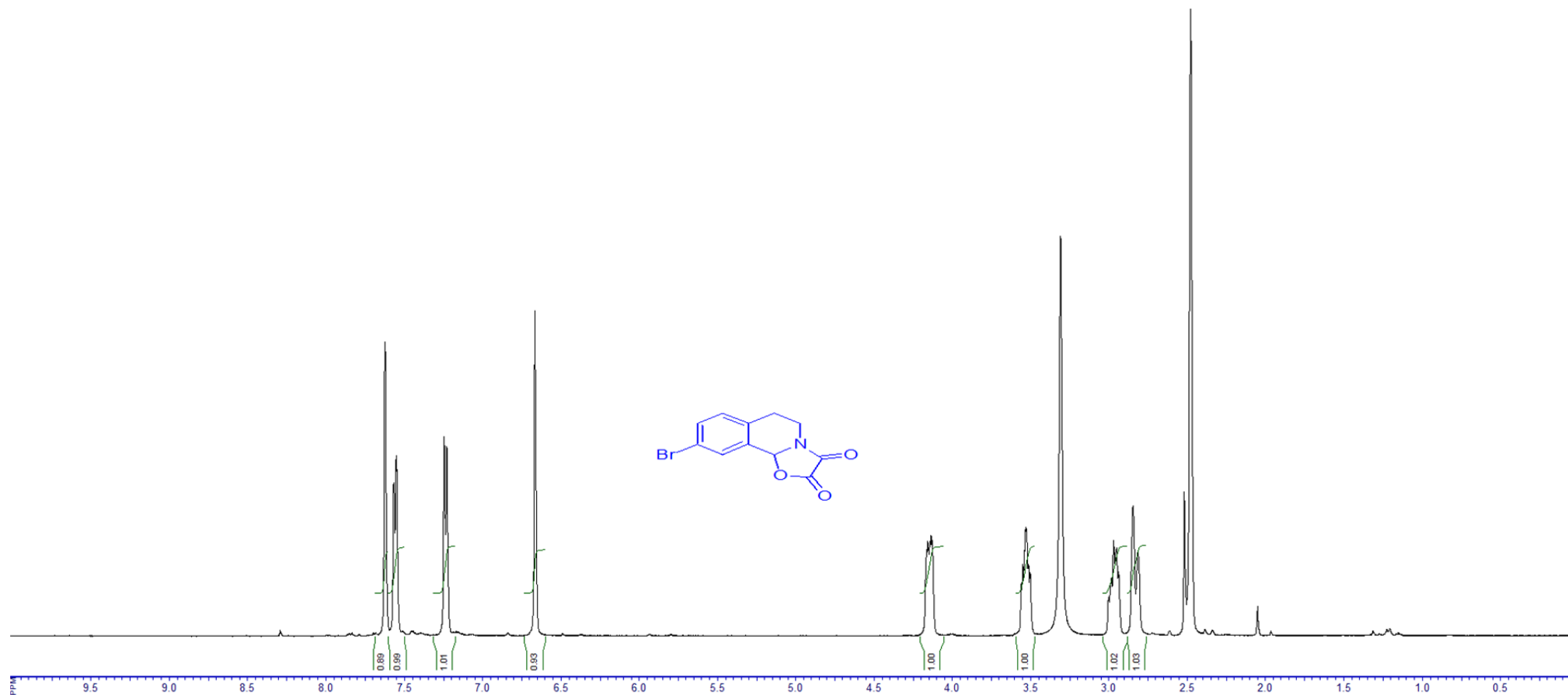


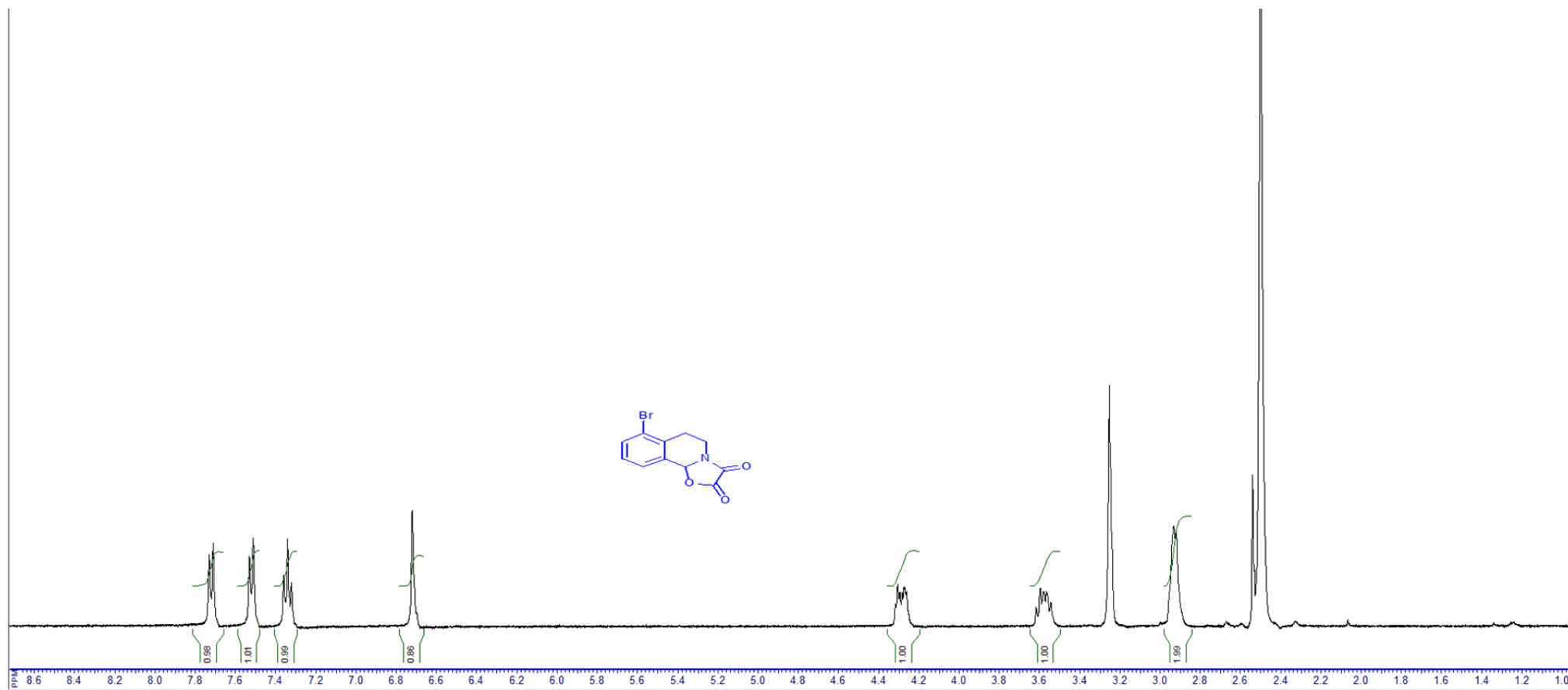


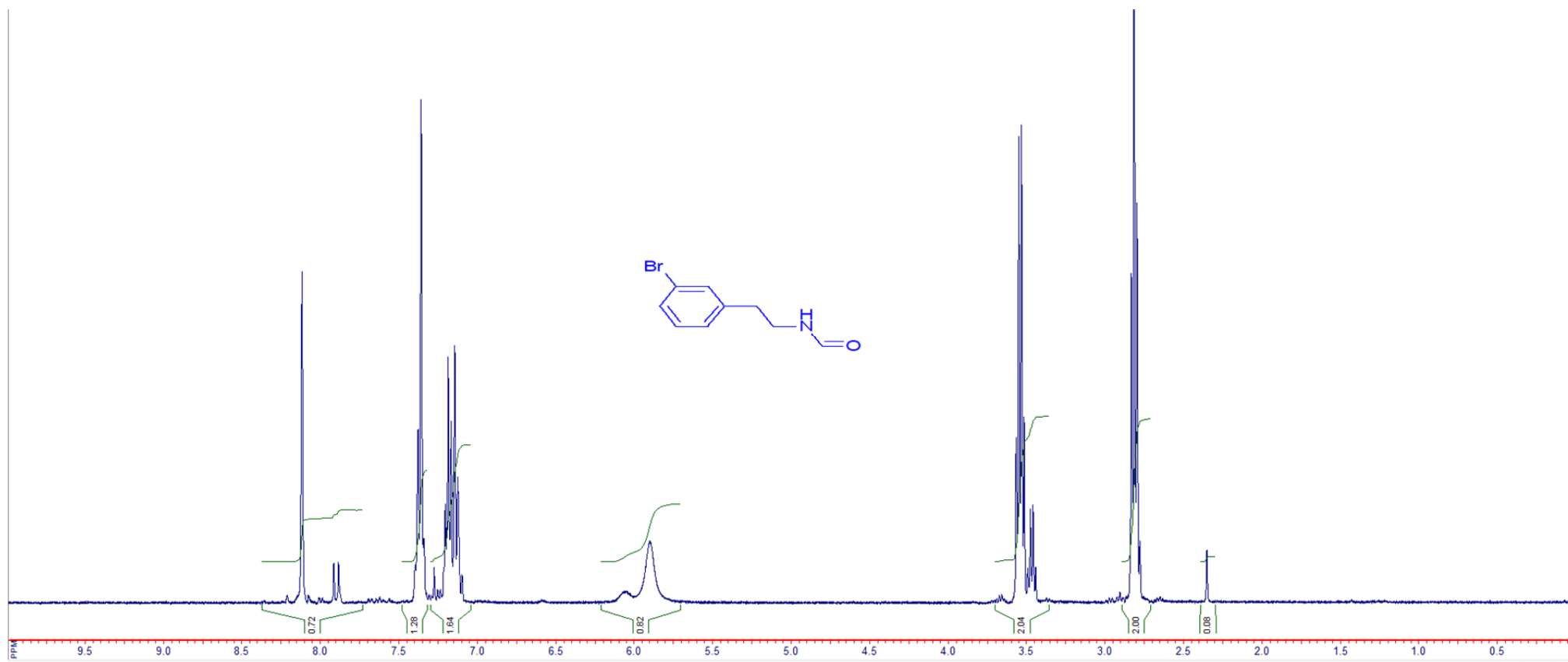


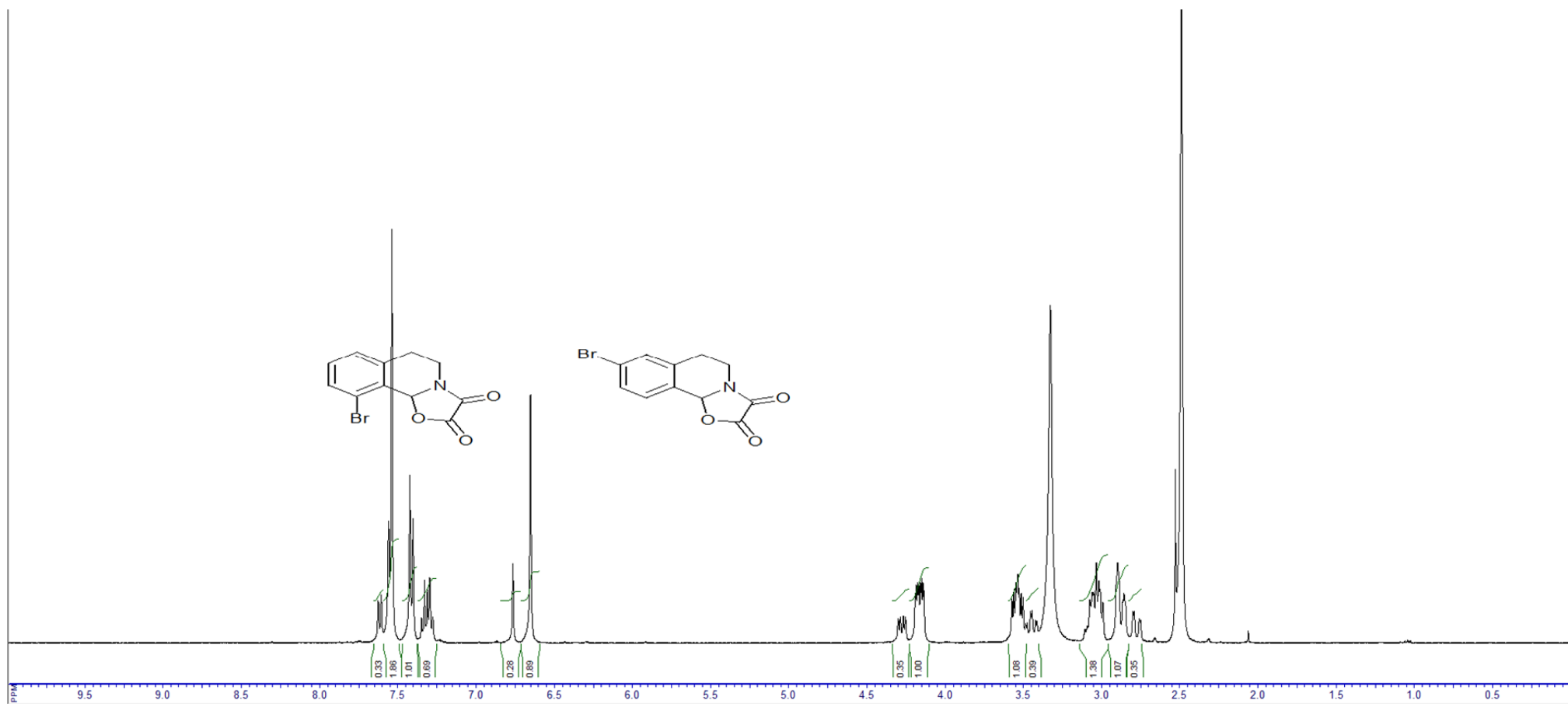


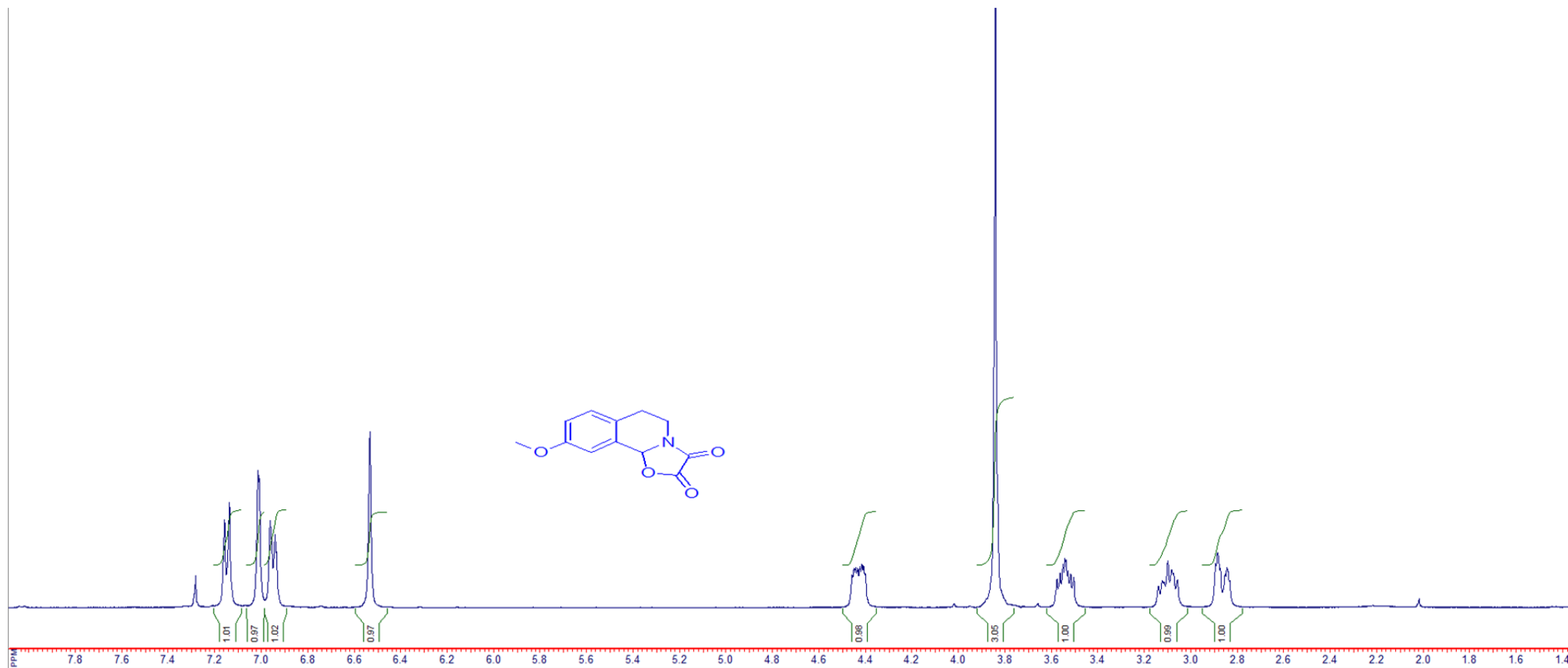


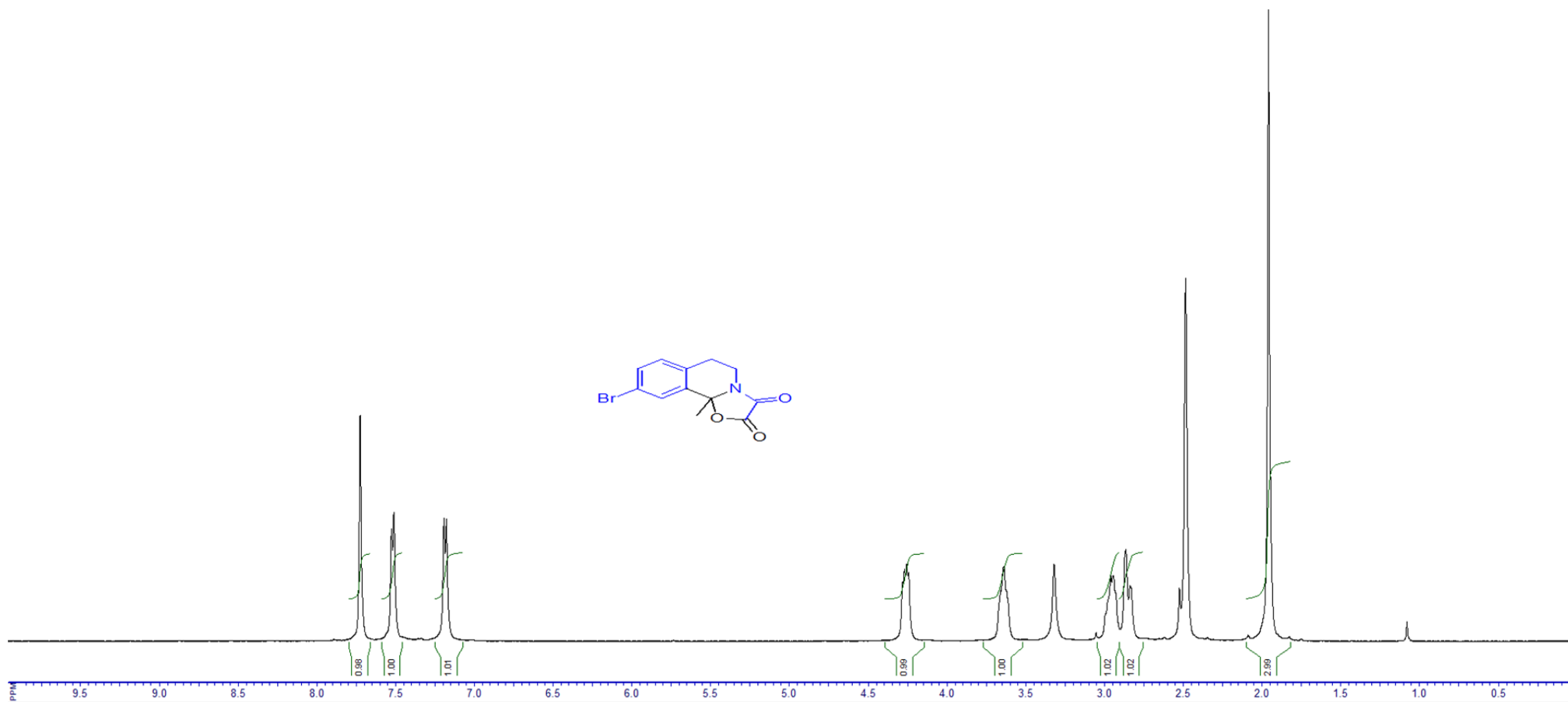


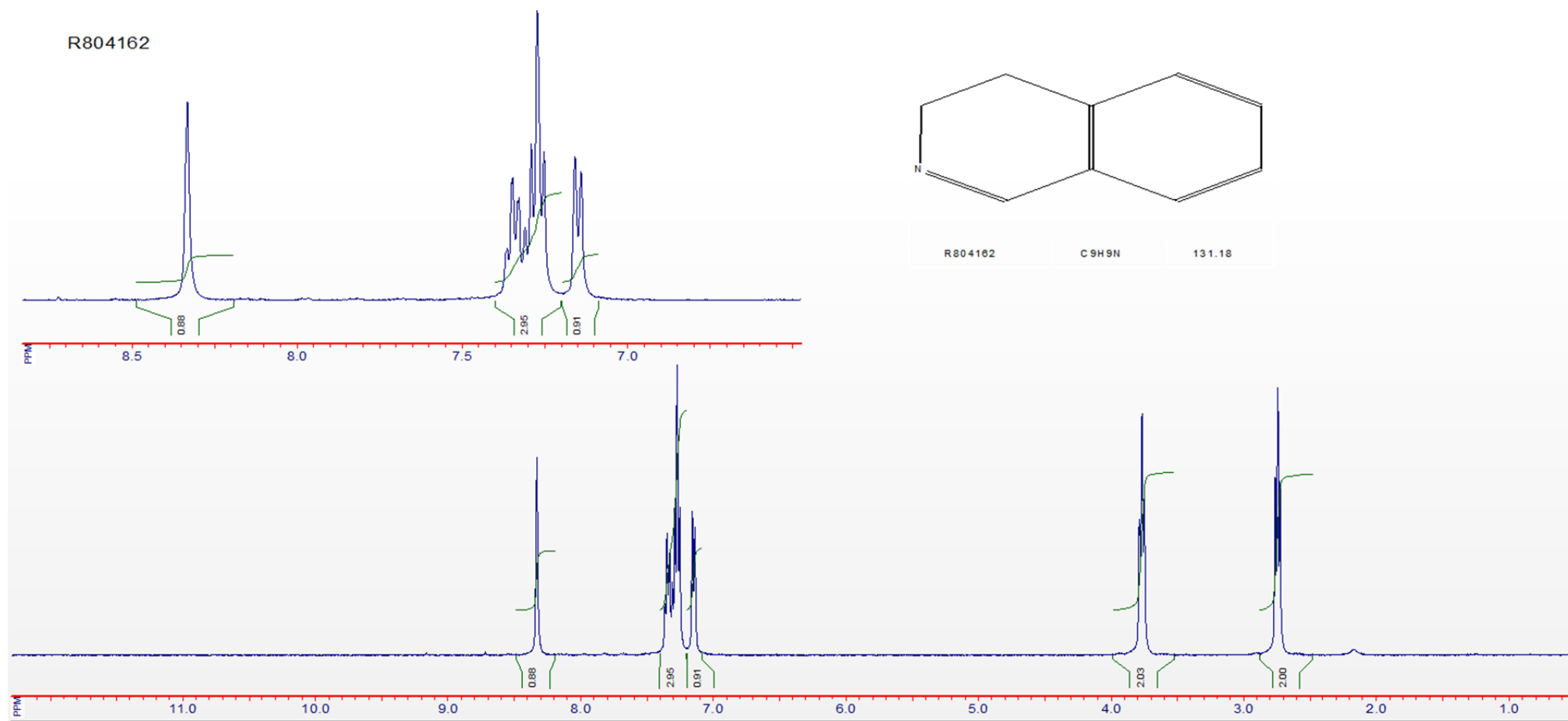


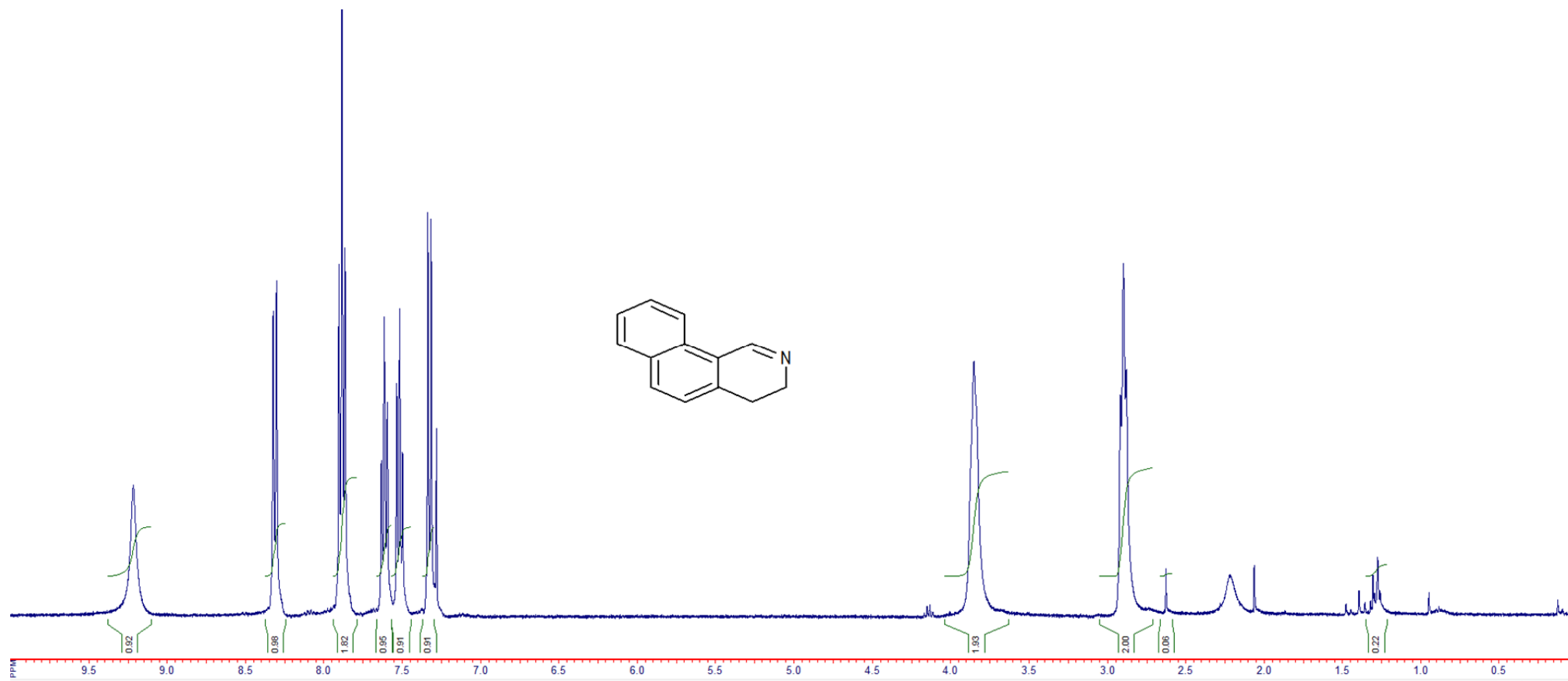


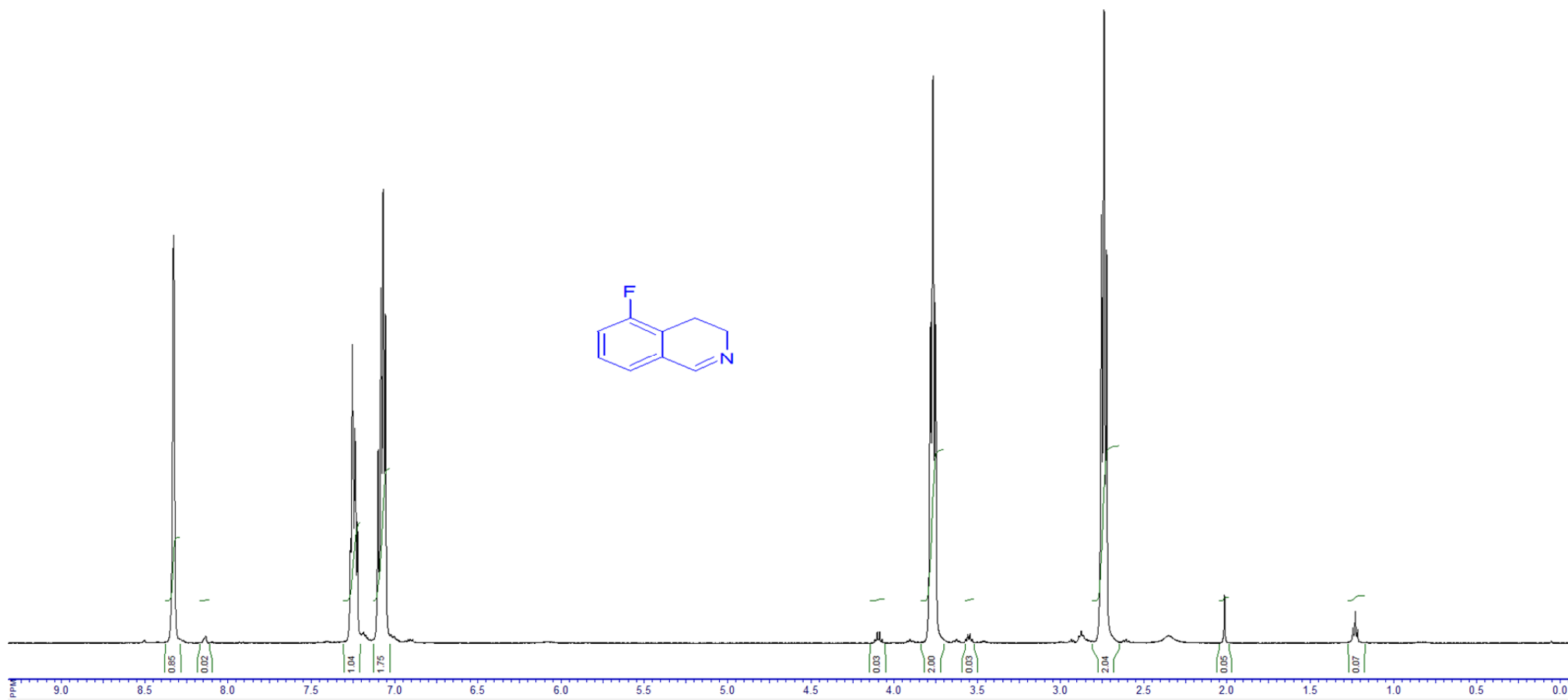


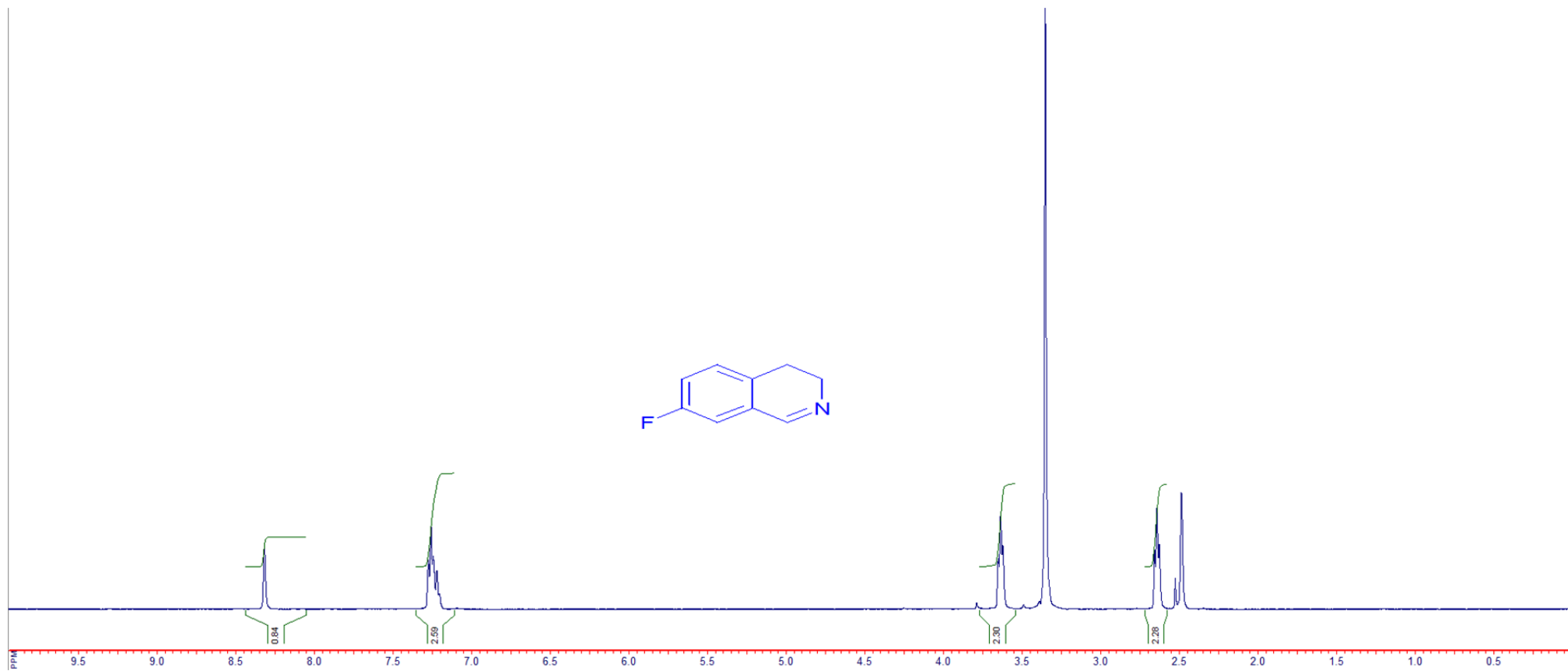
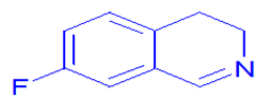


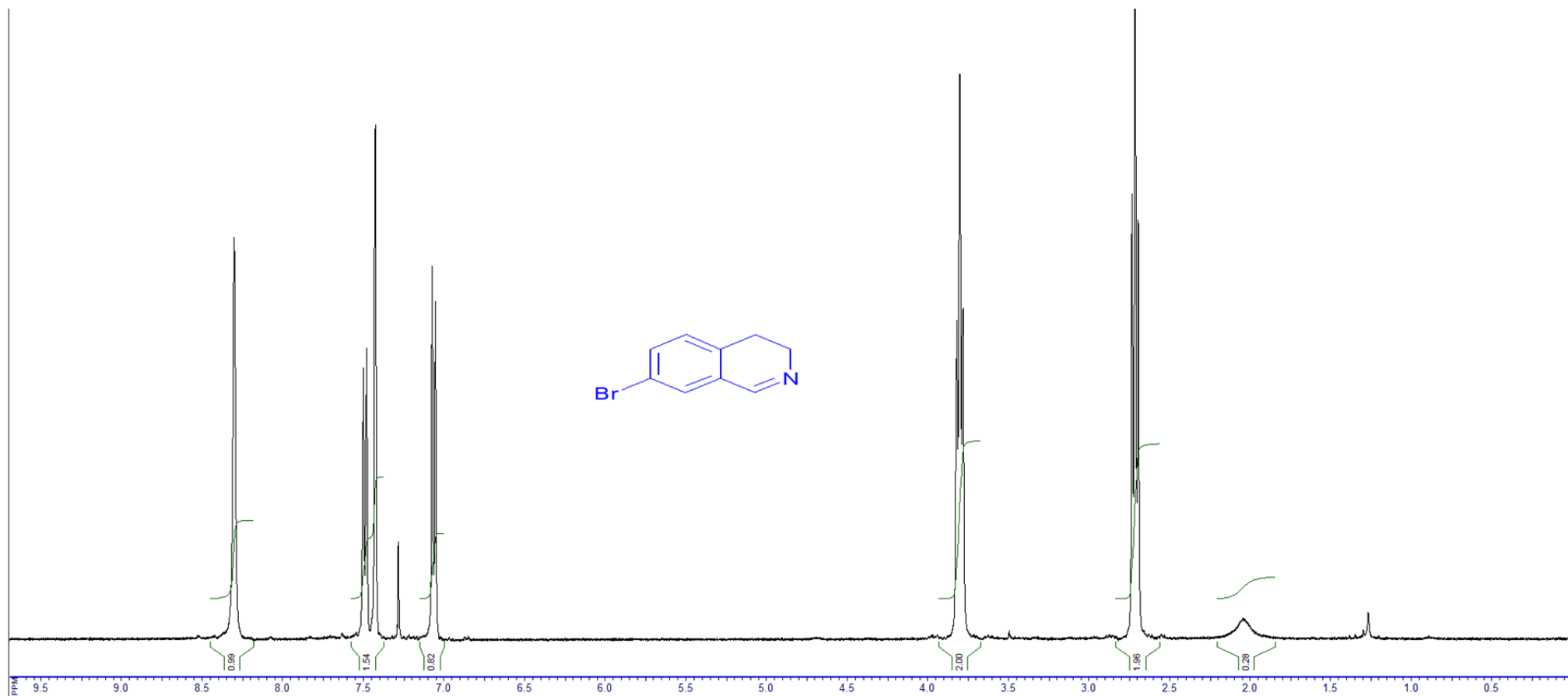


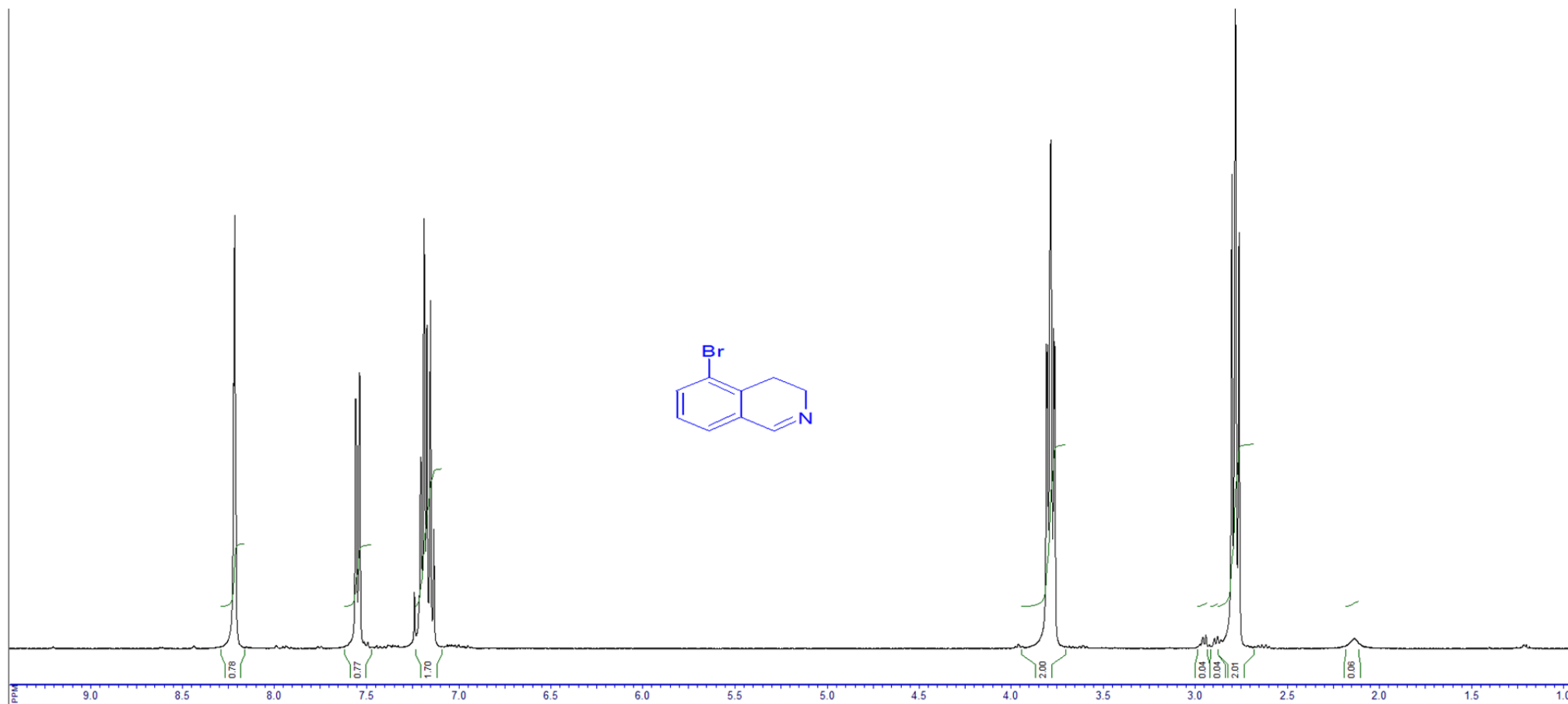
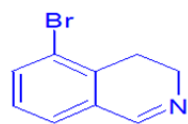


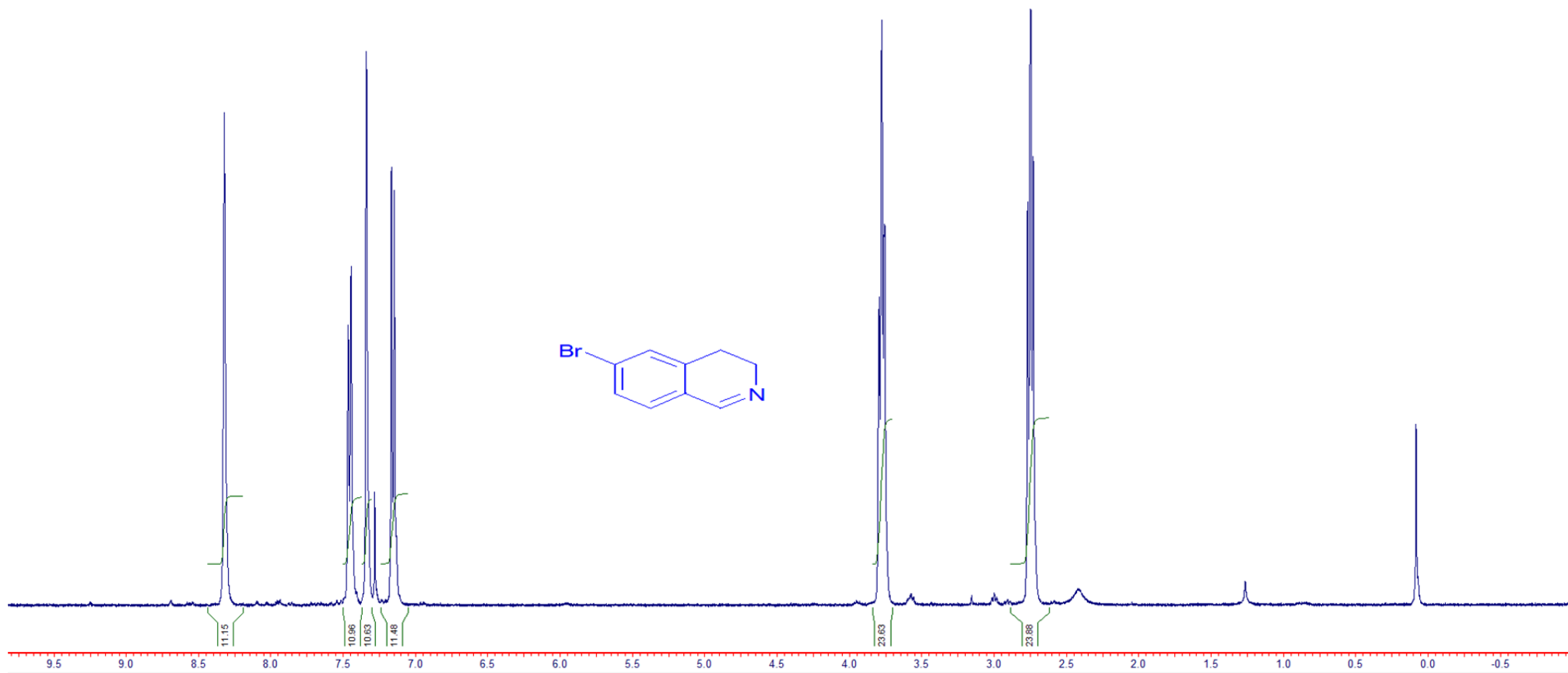


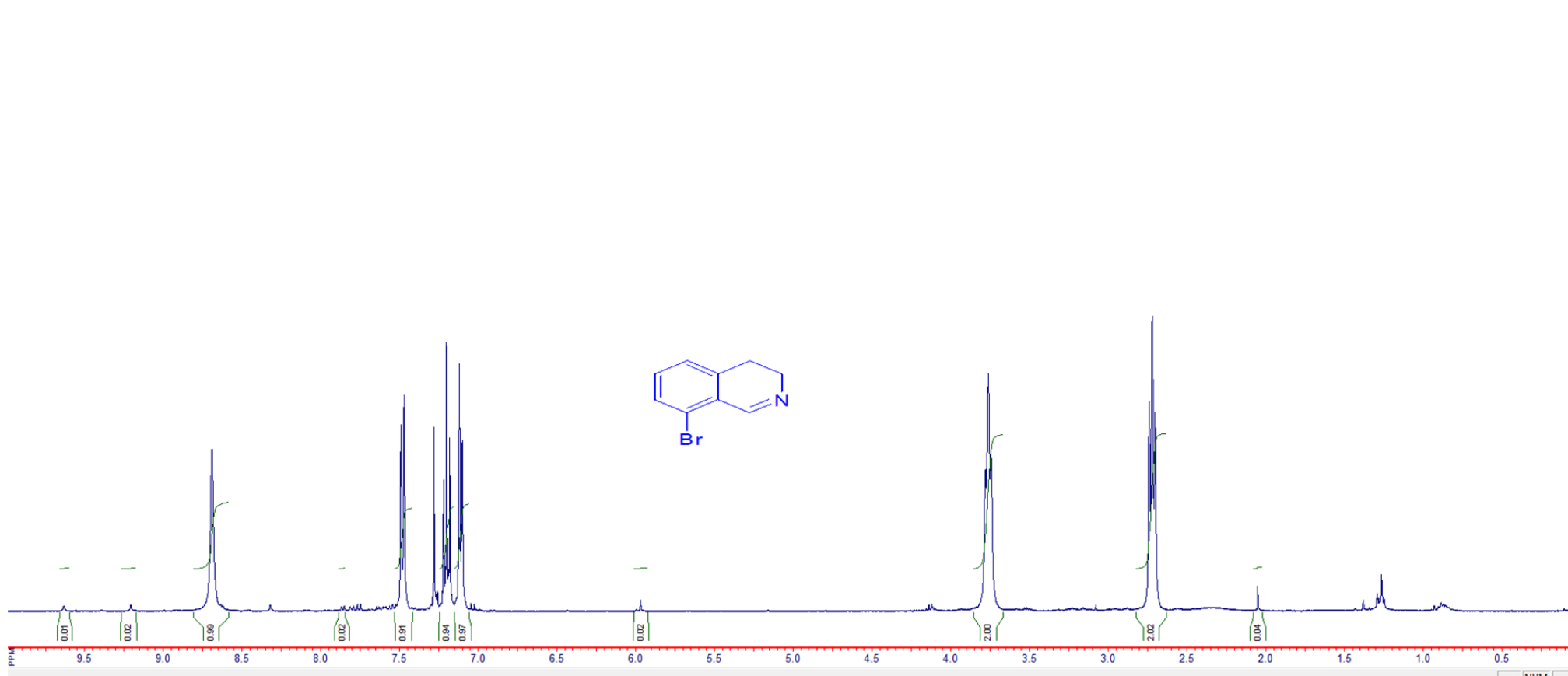


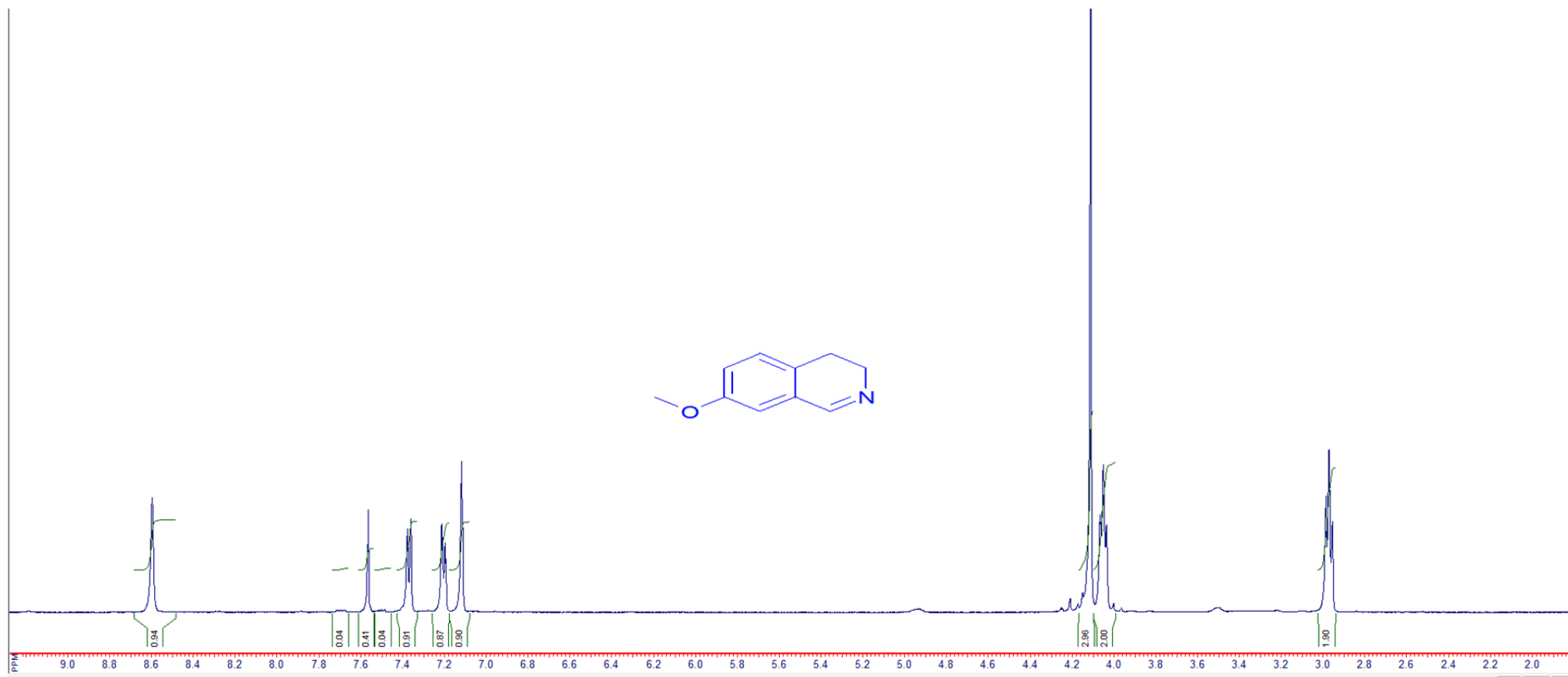
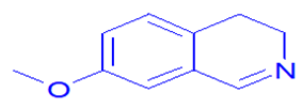


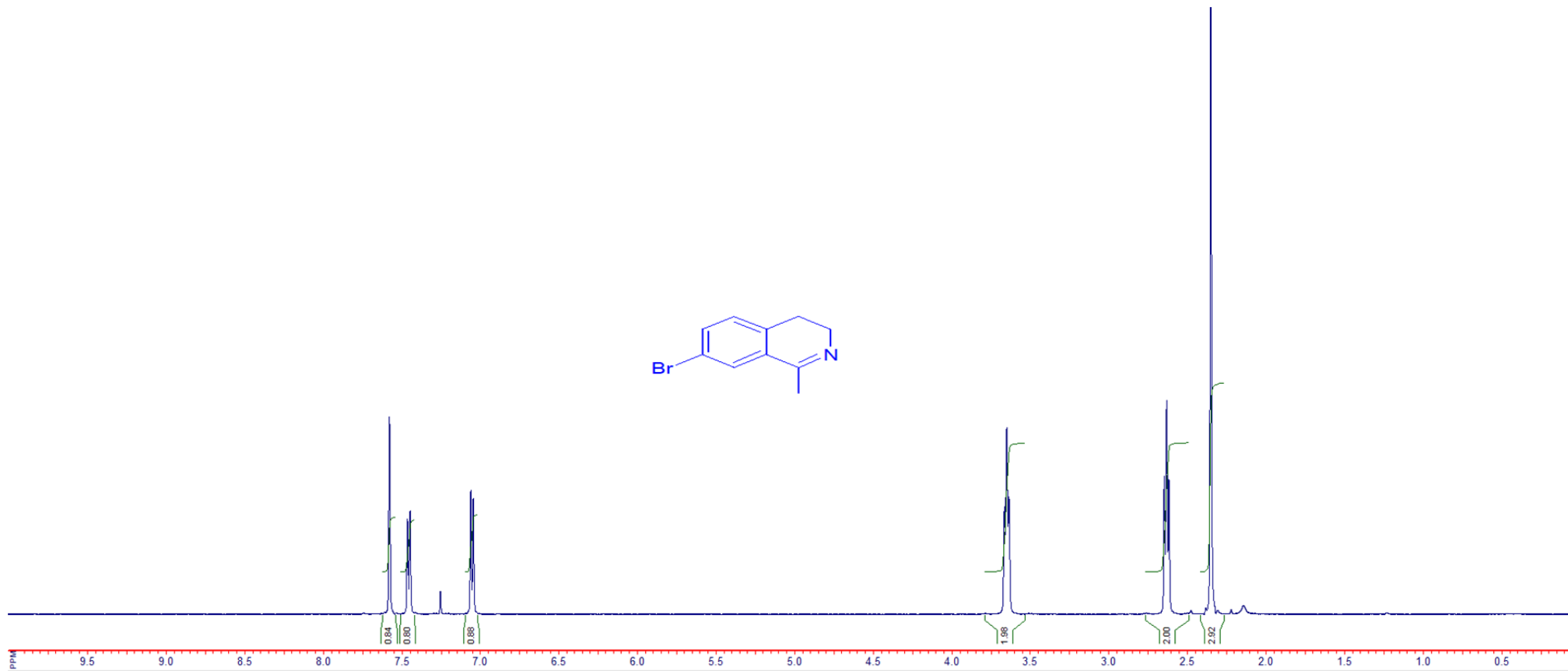
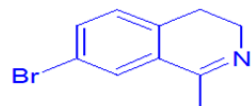


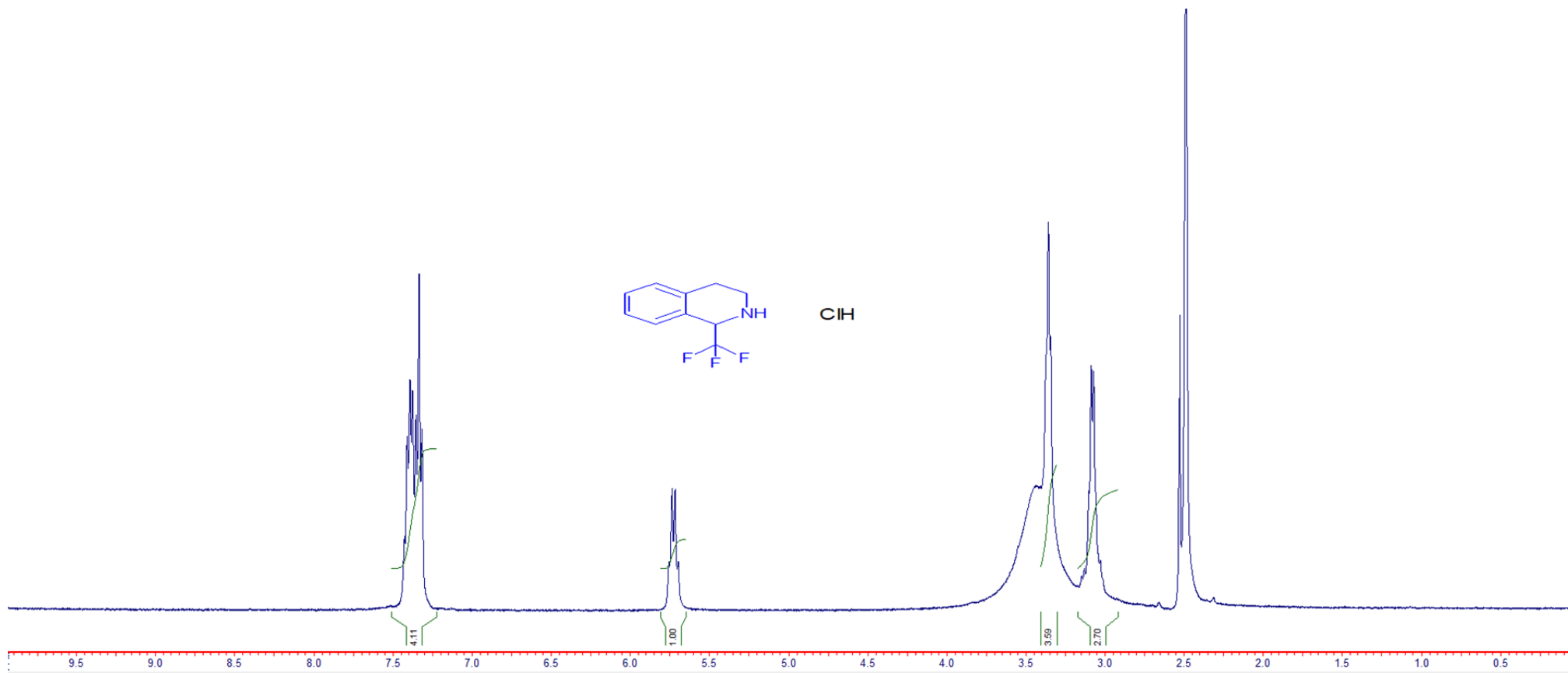


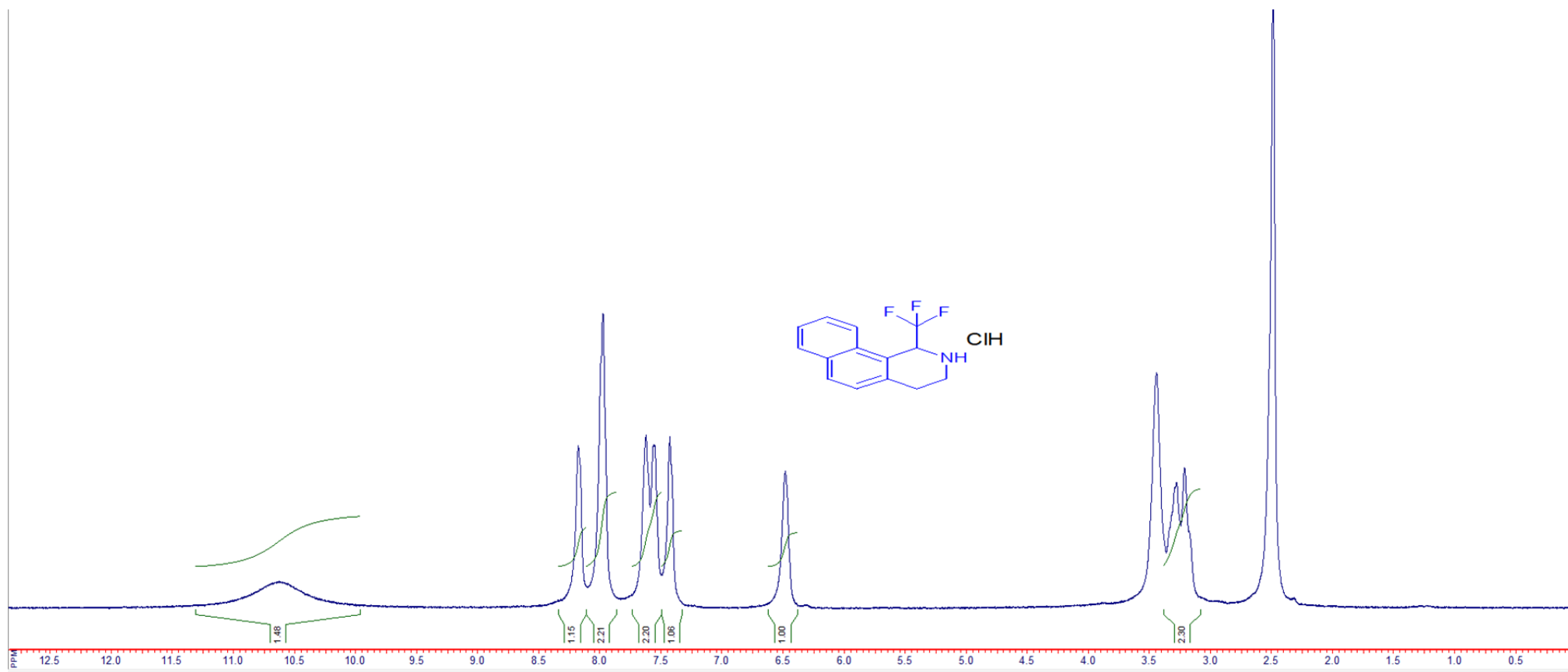


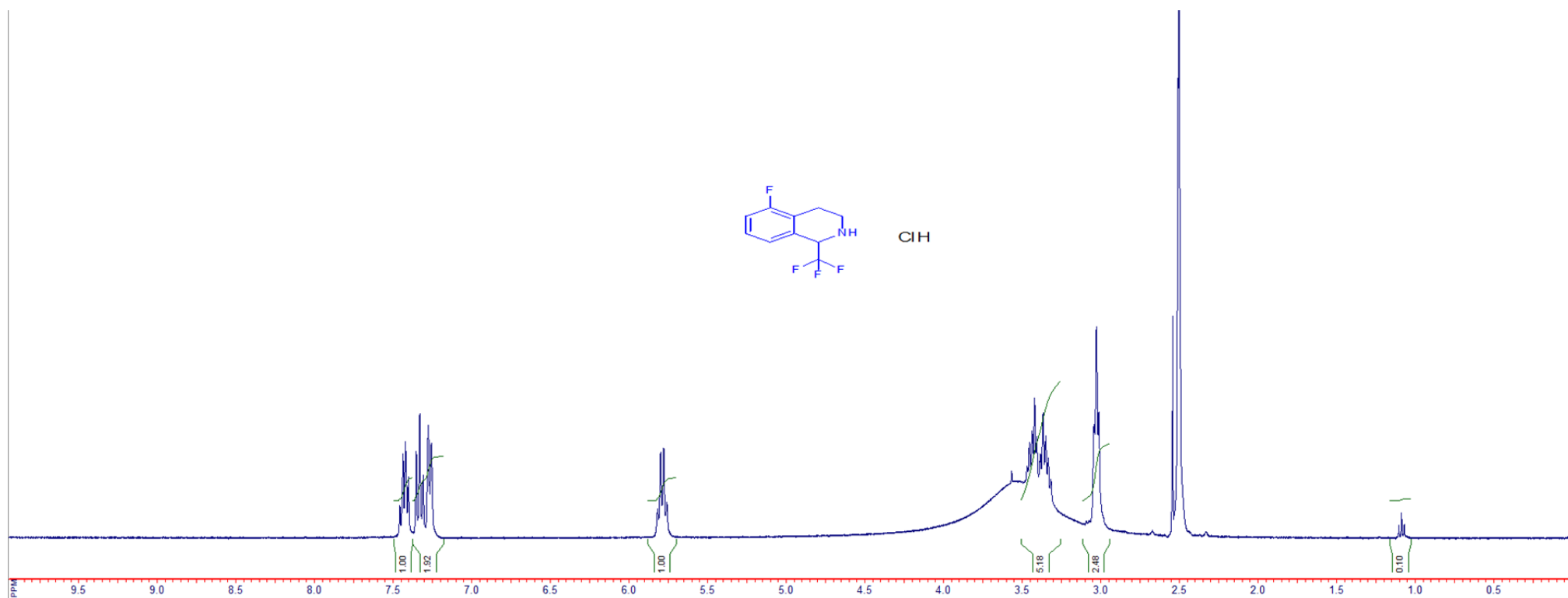




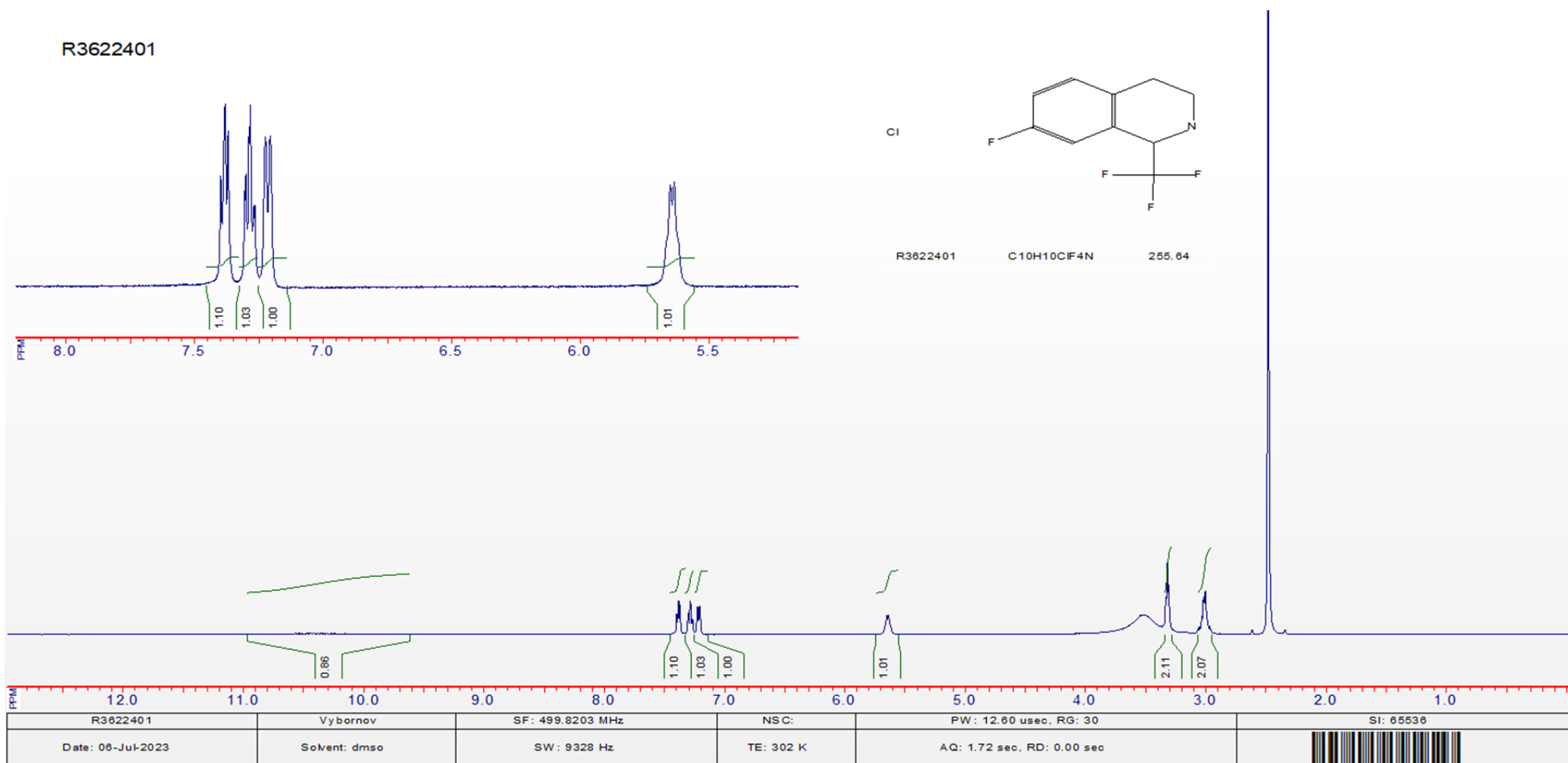
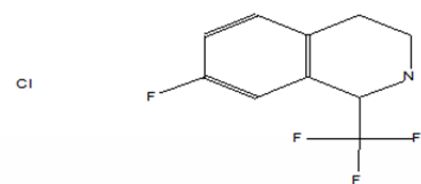


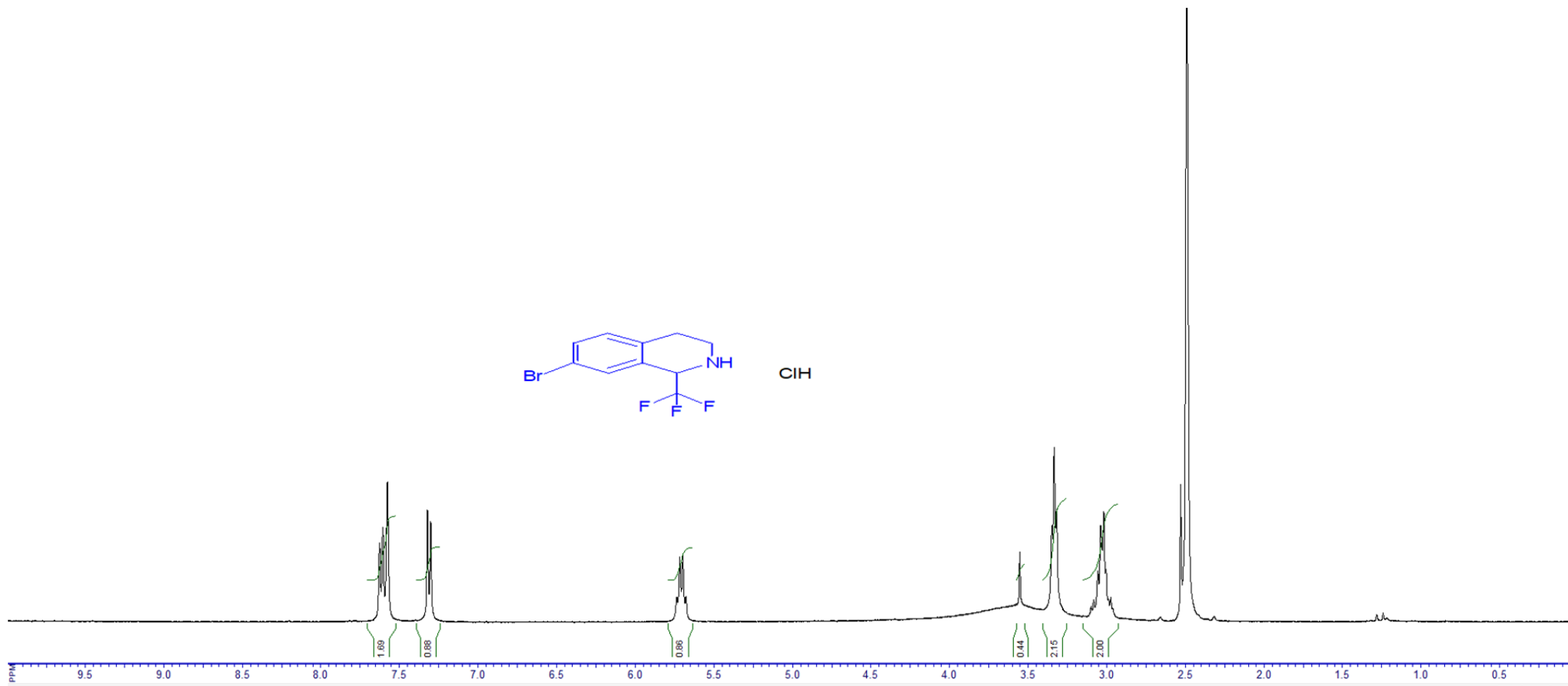
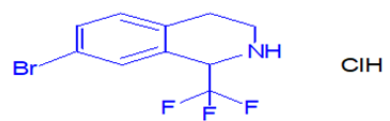


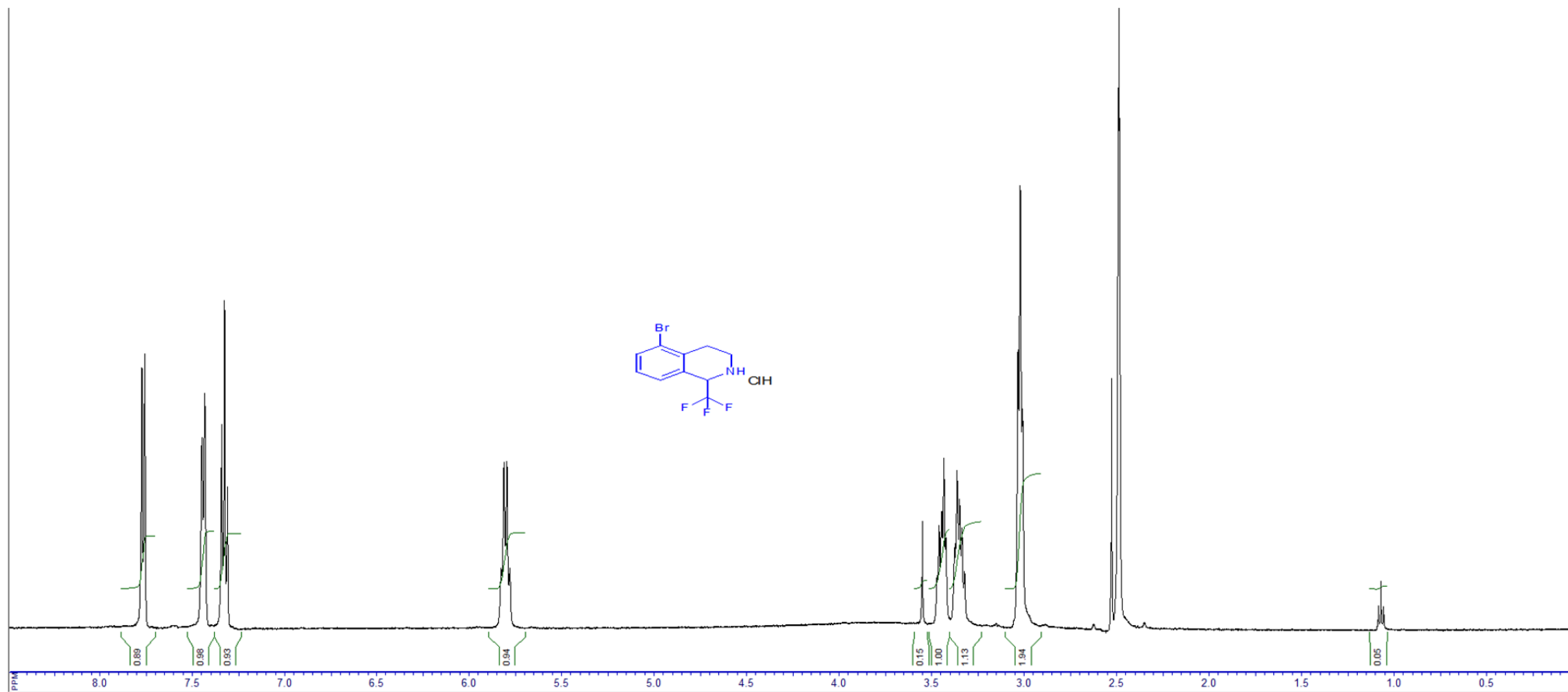


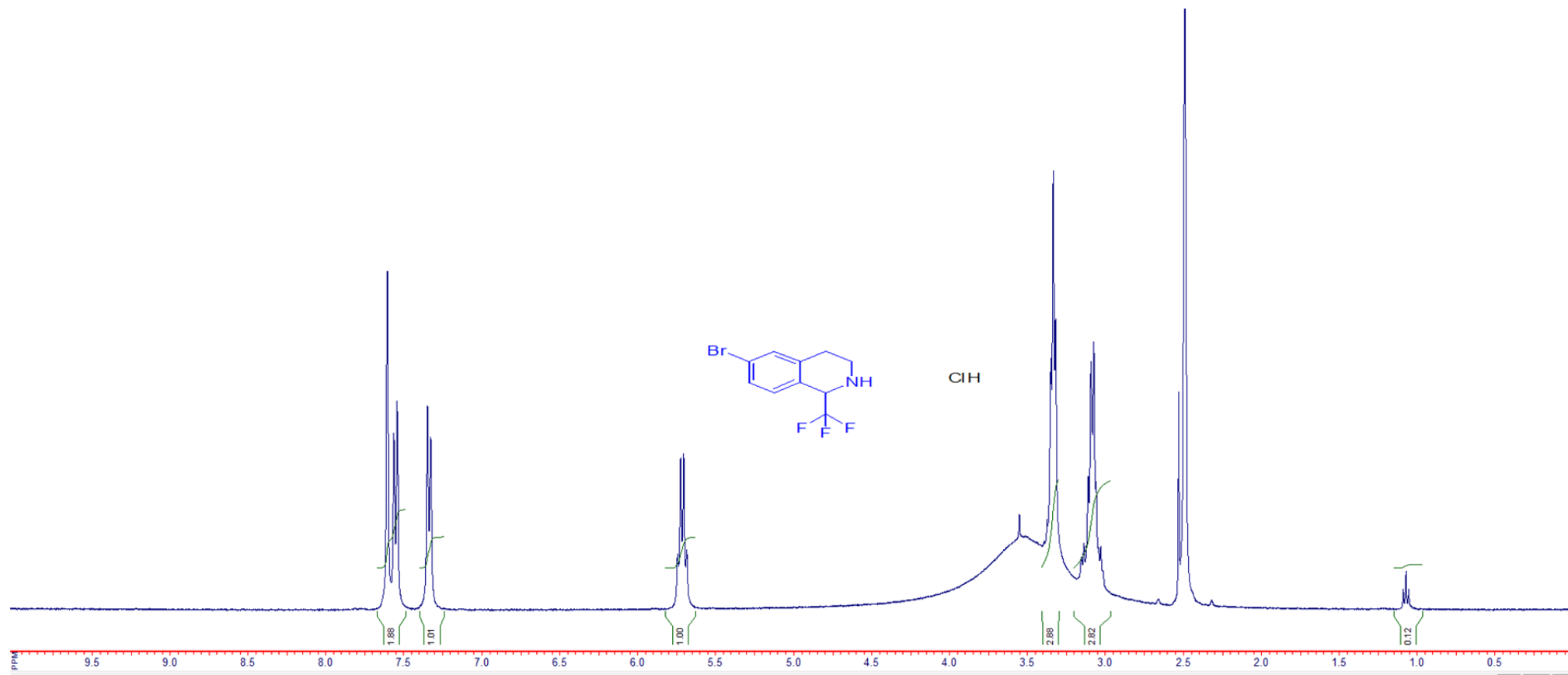


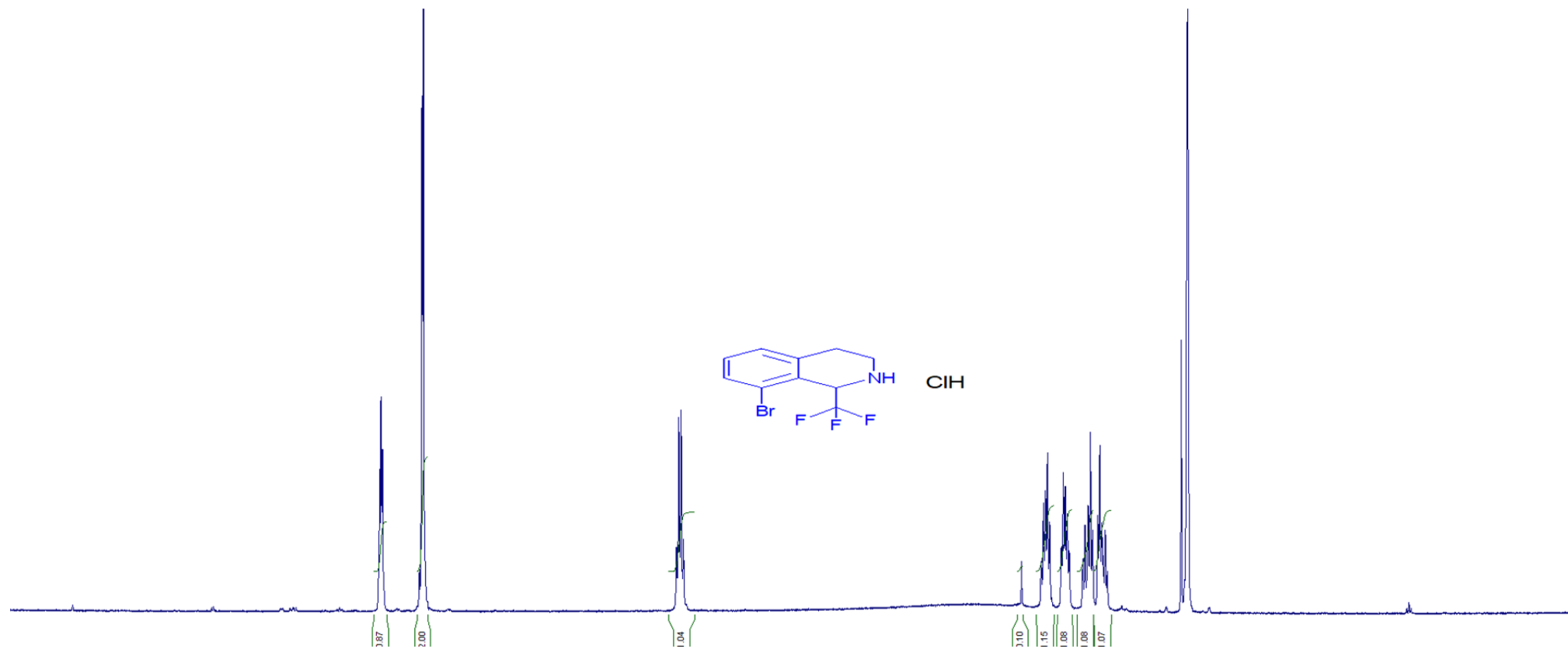
R3622401

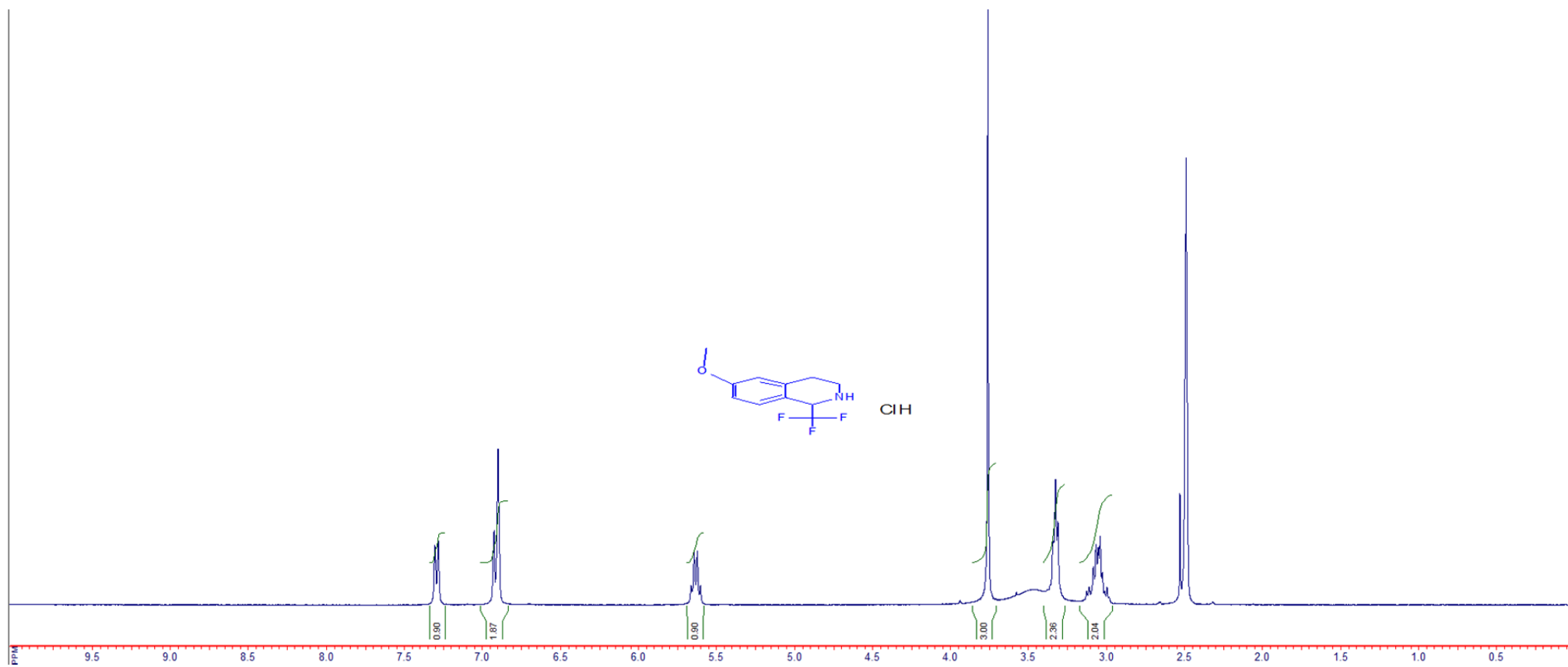


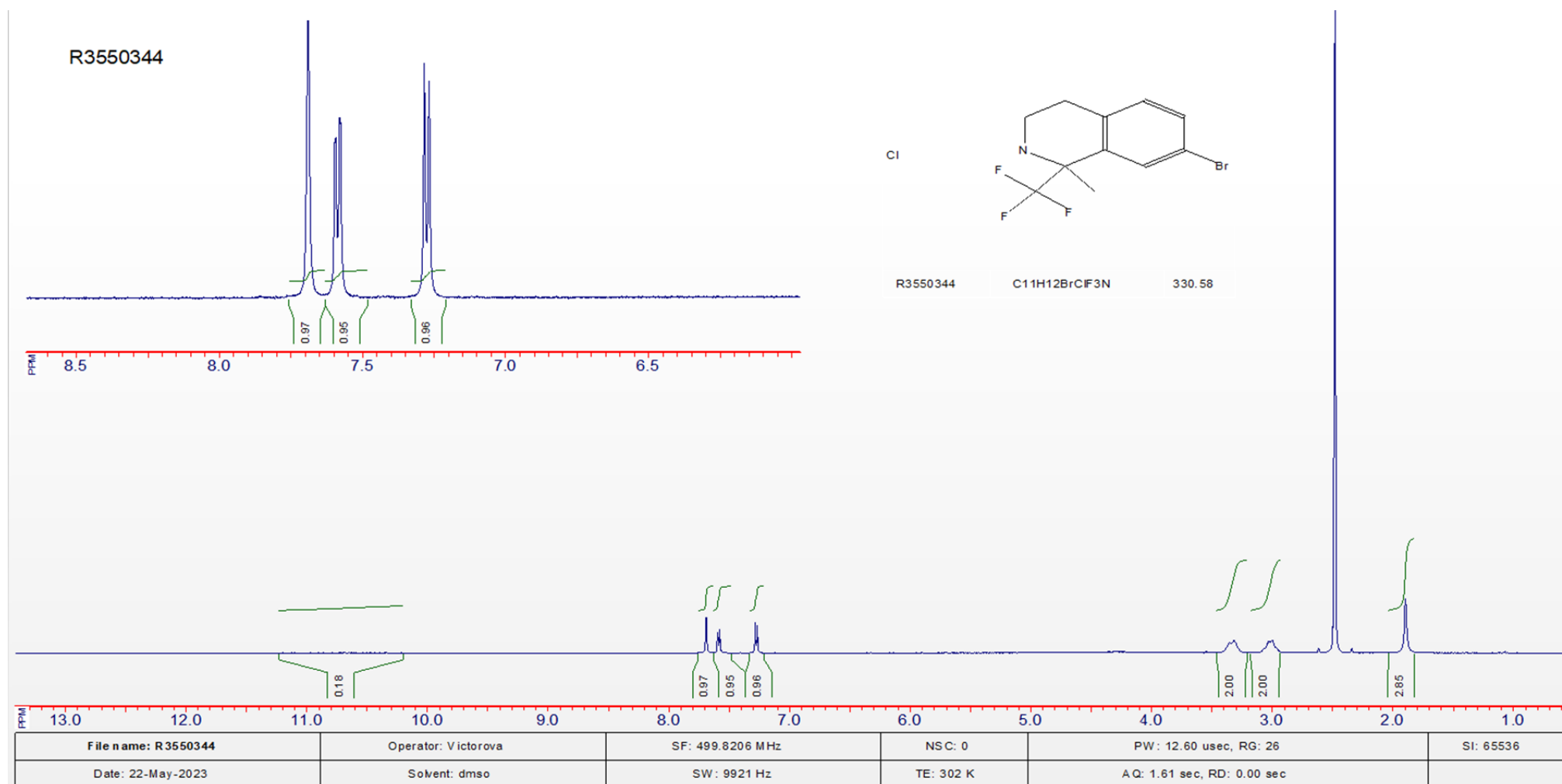


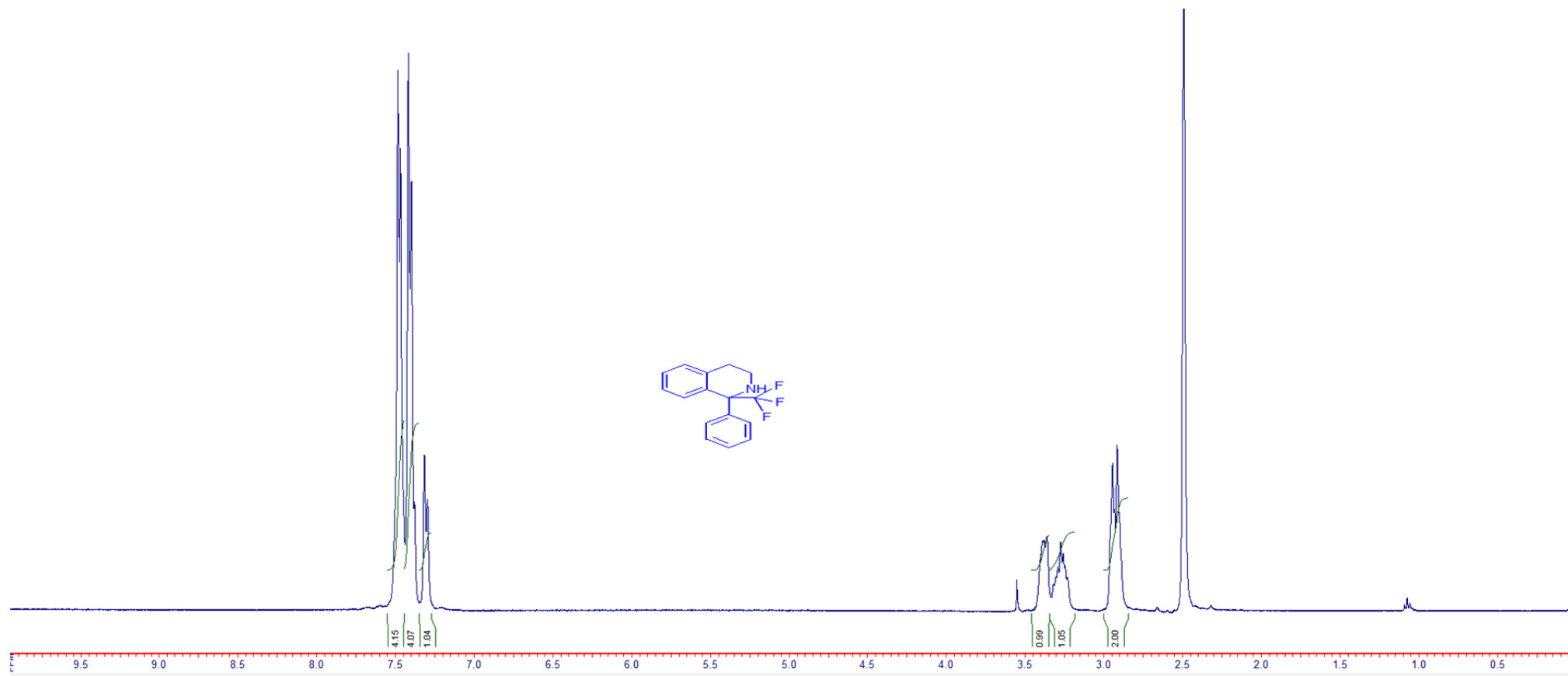


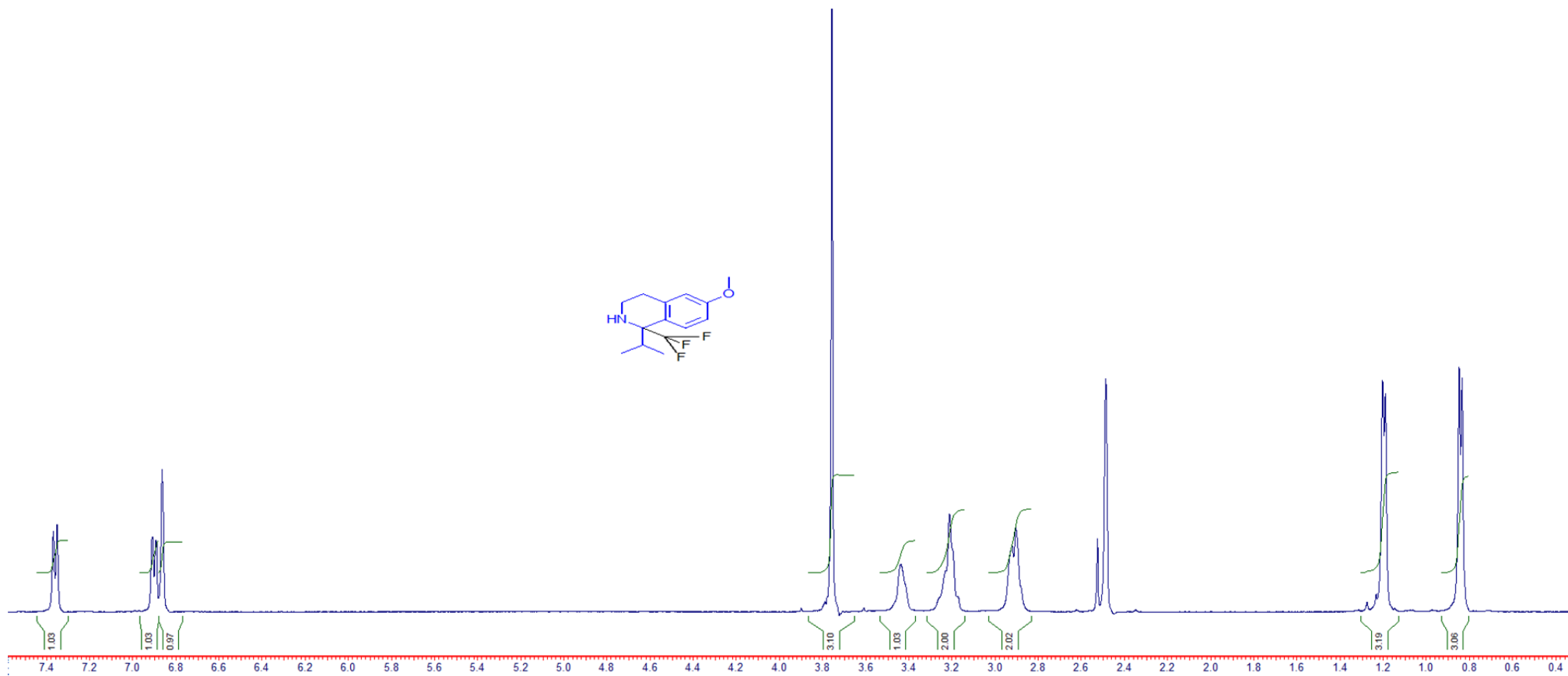




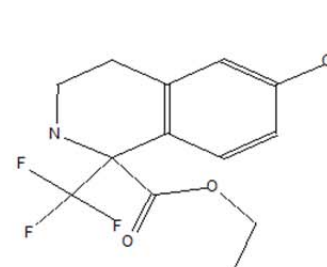








R3520451

R3520451 C₁₄H₁₆F₃NO₃ 303.28