

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**



**КАФЕДРА ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА БАКАЛАВРА  
«РОЗРОБКА МЕТОДІВ СИНТЕЗУ 4-ФТОРЗАМІЩЕНИХ 2,4-  
МЕТАНОПРОЛІНІВ»**

студента 2 курсу магістратури  
кафедри органічної хімії  
Ебрахама Альдаіра Атункара Дубінського

**Науковий керівник:**

Доцент, к. х. н.:  
Мар'ян Віталійович Горічко

Допустити до захисту  
зав. кафедри  
д.х.н., професор Хиля В.П.  
«\_\_»\_\_\_\_\_2020 р.

**Київ-2020**

## Зміст

|   |    |
|---|----|
| Вступ .....   | 3  |
| 1. Літературний пошук «Метанопроліни в органічному синтезі» ..... | 4  |
| 1.1 Спосиби отримання метанопролінів.....                         | 4  |
| 1.2 Реакції метанопролінів .....                                  | 14 |
| 1.3 Короткі висновки та мета даної роботи .....                   | 20 |
| 2. Обговорення результатів.....                                   | 21 |
| 2.1 Вдосконалення методики отримання вихідної амінокислоти        | 21 |
| 2.2 Етапи синтезу фторпохідних метанопроліну .....                | 27 |
| 3. Експериментальна частина .....                                 | 36 |
| Висновки .....  | 43 |
| Список літератури .....   | 44 |
| Додатки.....  | 48 |

## Вступ

Фторовані молекули являються привабливими аналогами “звичайних” через їх противірусну та протиракову активність. Конформаційне обмеження є ефективним засобом модифікації фізичних, хімічних та біологічних властивостей хімічних сполук [1, 2]. Тому поєднання цих двох факторів надає можливість відкрити широкий спектр використання у медичній та фізичній органічній хімії[3].

Використання конформаційно обмежених амінокислот, як будівельних блоків є легким шляхом для дослідження хвороб, раціонального проектування медично доцільних пептидів та пептидоміметиків з поліпшеними фармакологічними властивостями. У свою чергу сильний зв'язок карбон-фтор показав стійкість до метаболічних перетворень [4] у біологічних середовищах, що грає велику роль у медичних дослідках.

Завдяки своїм унікальним конформаційним властивостям окремі залишки проліну [5] часто розглядаються як мішені для заміни більш жорсткими аналогами зокрема, конформаційно жорсткий 2-азабіцикло [2.1.1] гексановий каркас був предметом значного інтересу в галузі синтетичної органічної, агрохімічної та фармацевтичної хімії [6-10].

Ця невелика амінокислота може розглядатися як акіральний жорсткий біциклічний аналог кількох протеїногенних амінокислот, тобто проліну, гідроксипроліну, серину та треоніну. Фторовані проліни являються корисними інструментами для вивчення білково-пептидних або білок-білок взаємодій, а також конформацій [11]. Утворені з них білки можуть мати великий потенціал у фармацевтичній промисловості в якості інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ).

Таким чином введення фторної групи у конформаційно жорсткі амінокислоти дає можливість отримати потенційно біоактивні молекули, що є дуже перспективним напрямком для розробки ліків та розробки нових матеріалів [12, 13].

# 1. Літературний пошук

## «Метанопроліни в органічному синтезі»

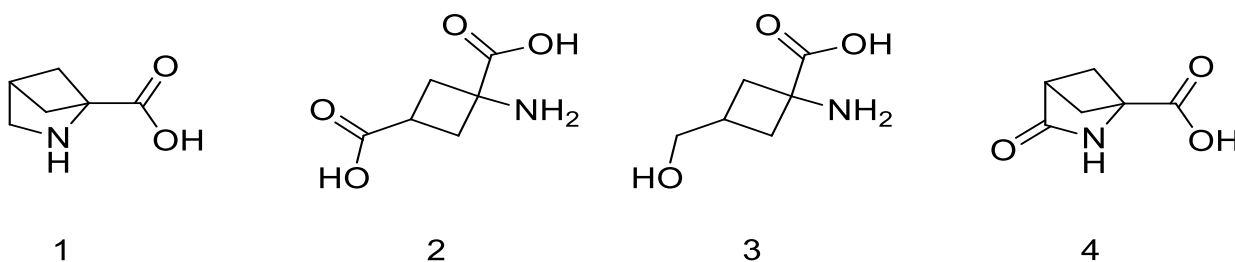
### 1.1. Спосиби отримання метанопролінів

Перші згадки та синтез

Однією з перших згадок про подібні речовини був опис складу насіння бобових *Atelia* [14]. Причиною для початку досліджень стало ігнорування більш як 100 видами тварин цієї рослини, що живуть у Національному парку Санта-Рози в Коста-Ріці, цікаво ще те, що ця рослина трапляється тільки у цьому місці.

За думкою дослідників склад насіння мав у собі такі можливі речовини (Мал. 1.1.1):

Мал. 1.1.1



Судячи з припущених структур зробили висновок, що речовини **1** та **4** повинні мати гарні ацилюючі властивості, що й дало відповідь на запитання, чому тварини не додають цю рослину у свій раціон.

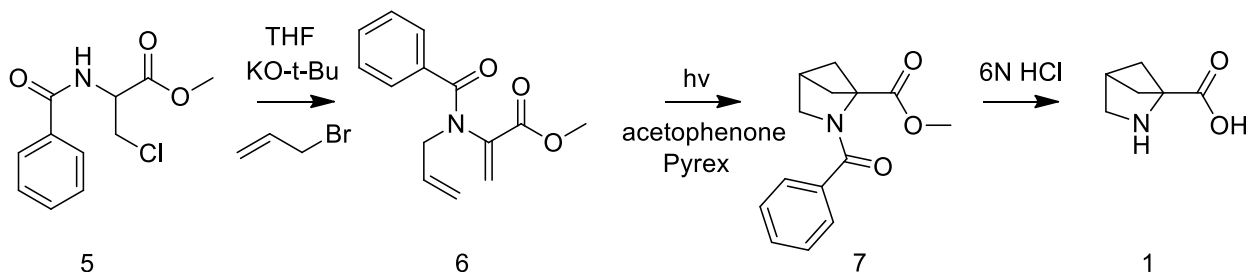
Отже ці сполуки виконують роль антифедантів – ті, що захищають рослини від поїдання.

А похідні структур **2** і **3** виявились проміжними у синтезі **1** та **4**, що буде показано на Схемі 3.

Щоб синтезувати **1** була розроблена Схеми 1.1.1, що брала за основу роботи Луї та Хеммонда про фотохімію мірцену [15].

Метил N-бензоїл-3-хлороаланінат **5** став вихідною речовиною для цього синтезу[16].

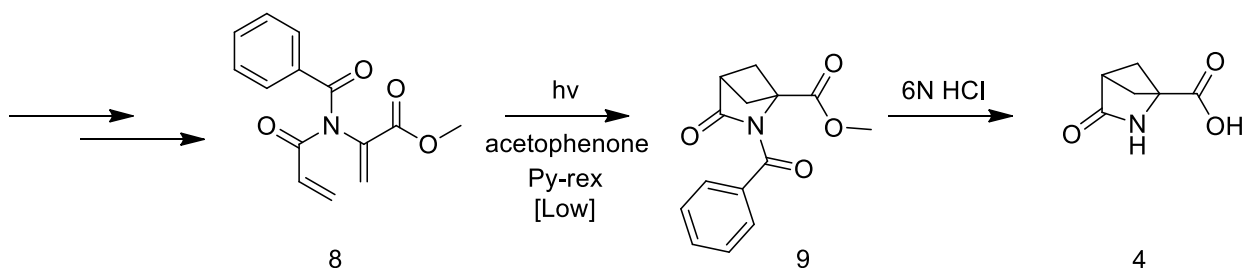
Схема 1.1.1



Перетворення азагексадієну **6** з хлориду **5** протікає у два етапи: послідовного дегідрогалогенування та алкілування (Схема 1.1.1). У охолоджений розчин тетрагідрофурану та трет-бутоксиду калію додавали хлорид **5**, потім до отриманої суміші прикапували алілбромід. Після закінчення додавання усіх компонентів, розчин вигріли до кімнатної температури та перемішували протягом декількох годин у таких умовах, отримували **6** з виходом 94%. Далі гексадієн **6** розводили в бензолі, а також додавали пару крапель ацетофенону, та опромінювали протягом 12 годин. Отриманий фотоаддукт **7** (вихід минулої реакції складає 87%) гідролізували у хлоридній кислоті, що дає, після промивання ефіром, задля видалення бензойної кислоти, кількісний вихід 2,4-метанопроліну **1** у вигляді гідрохлориду амінокислоти. Останнім етапом стала йонообмінна хроматографія: використовувалася слабка аніонообмінна смола, для отримання вільної амінокислоти **1**. Перекристалізація з етанолу/води дала великі кристали кубічної форми.

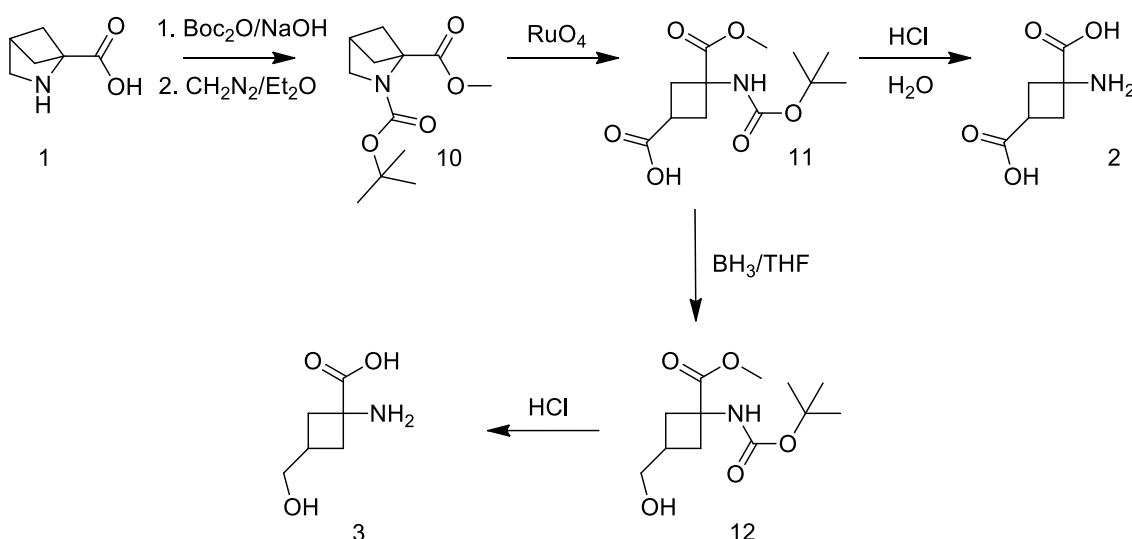
Отримати амід **4** за схемою 1 зазнало невдачі, через чутливість до полімеризації проміжної сполуки **8**, особливо в умовах фотоциклізації. Найкращі виходи були до 40%, але на малих кількостях (Схема 1.1.2):

Схема 1.1.2



Тому вихідною речовиною став, синтезований за схемою 1, метанопролін. Синтетичний шлях повинен був проходити через окиснення.

Схема 1.1.3



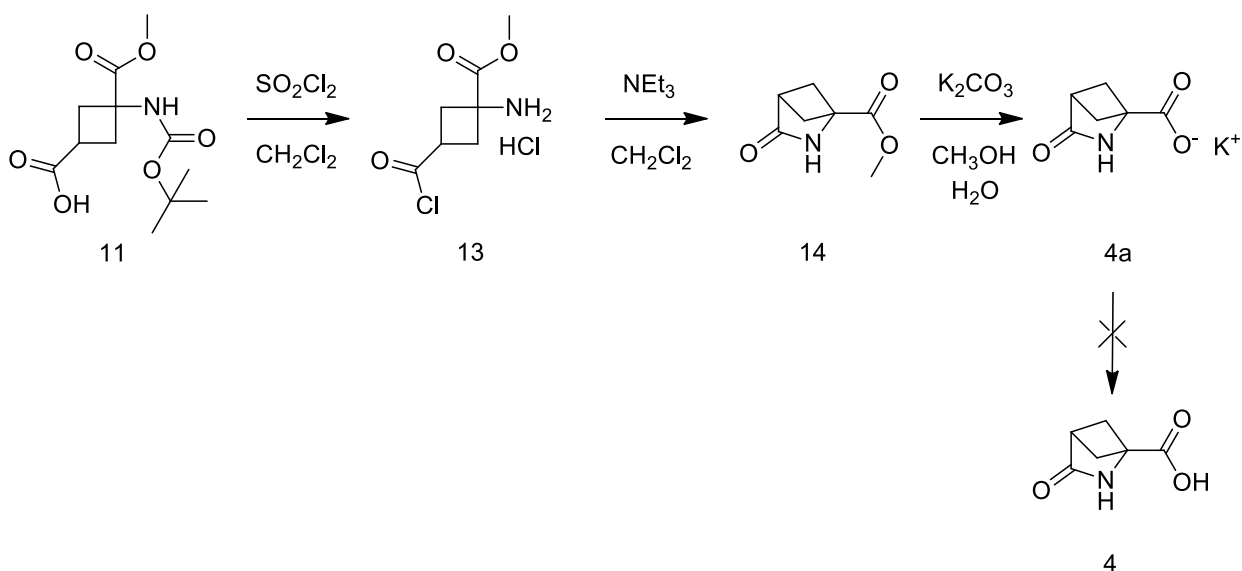
Окиснення проліну до циклобутанового аналогу глутамінової кислоти за допомогою тетраоксиду рутенію[17], що дало гарний результат. Задля виключення небажаних побічних реакцій було прийнято рішення захистити карбоксильну та аміногрупи, що дало проміжну сполуку **10** (Схема 1.1.3). Метанопролін **1** ацилювали ди-*трет*-бутилдикарбонатом, для постановки Voc-групи. Естер утворили взаємодією з діазометаном (вихід 80%). Окиснювали за умов Шарплеса[18] з тетраоксидом рутенію, що дало кислоту **11** (66%). Не зважаючи на оптимальний вихід та досить чистий

продукт, час, який був використаний задля досягнення цих результатів, був досить великий (загальна тривалість склала від 3 до 4 тижнів).

Для того, щоб упевнитися, що отриманий продукт є аналогом природної 2,4-метаноглутамінової кислоти, був проведений гідроліз у НСl. Одержану речовину піддали іонообмінній хроматографії і після пекристалізації з води, спектроскопічно довели, що це 2,4-метаноглутамінова кислота **2**.

Для того, щоб отримати гідроксиамінокислоту **3**, знадобилось усього дві стадії - селективне відновлення та кислий гідроліз (Схема 1.1.3). Відновлювали бораном, що дало з високим виходом спирт **12**. Подальший кислотний гідроліз в 1Н хлоридній кислоті при 80°C протягом 3 годин дав гідрохлорид **3**. За допомогою аніонообмінної хроматографії отримали вільну гідроксиамінокислоту **3** (вихід 95% з **11**). Продукт був перекристалізований з водного етанолу.

Схема 1.1.4



Гідрохлорид хлорангідриду **13** утворюється звичайною взаємодією карбамату **11** (Схема 1.1.4) та тіонілхлориду, з одночасним знаттям Вос-групи через виділений НСl. Розчинник та надлишок тіонілхлориду випарювали при низькому тиску, а залишок розводили хлористим метиленом. У цю суспензію при низьких температурах додавали триетиламін в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , після повільно

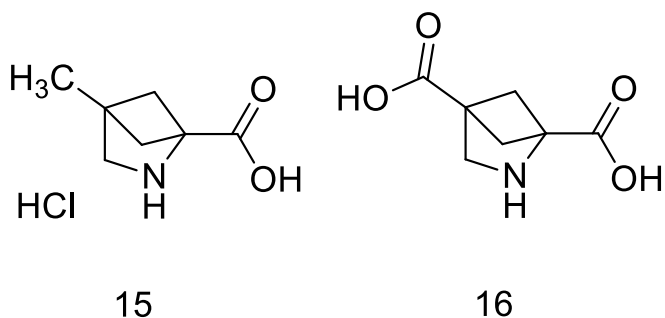
нагрівали до кімнатної температури. Після хроматографії отримали чистий продукт **14** у вигляді кристалічної твердої речовини (вихід 80%).

Лактам **14** піддавали омиленню карбонатом калію у водному метанолі до утворення солі **4a**. Спроби утворення вільної кислоти лактаму **4** шляхом нейтралізації або іонообмінної хроматографії завдали невдачі і дали лише 2,4-метаноглутамінову кислоту **2**. Було виявлено, що у слаболужному водному середовищі при 2°C лактамне кільце повільно розкривається в продовж декількох тижнів. А у водному розчині сульфату амонію лактам негайно реагував з одержанням 2,4-метаноглутаміну. Що дало змогу зробити висновок про його нестабільність у цих умовах та неможливість отримання **4**.

#### Фотохімія у синтезі метанопролінів

[2+2] фотоциклізація являється однією із основних методів отримання похідних метанопроліну. Гарними прикладами є синтези метил- та карбоксипохідного [19] (Мал. 1.1.2):

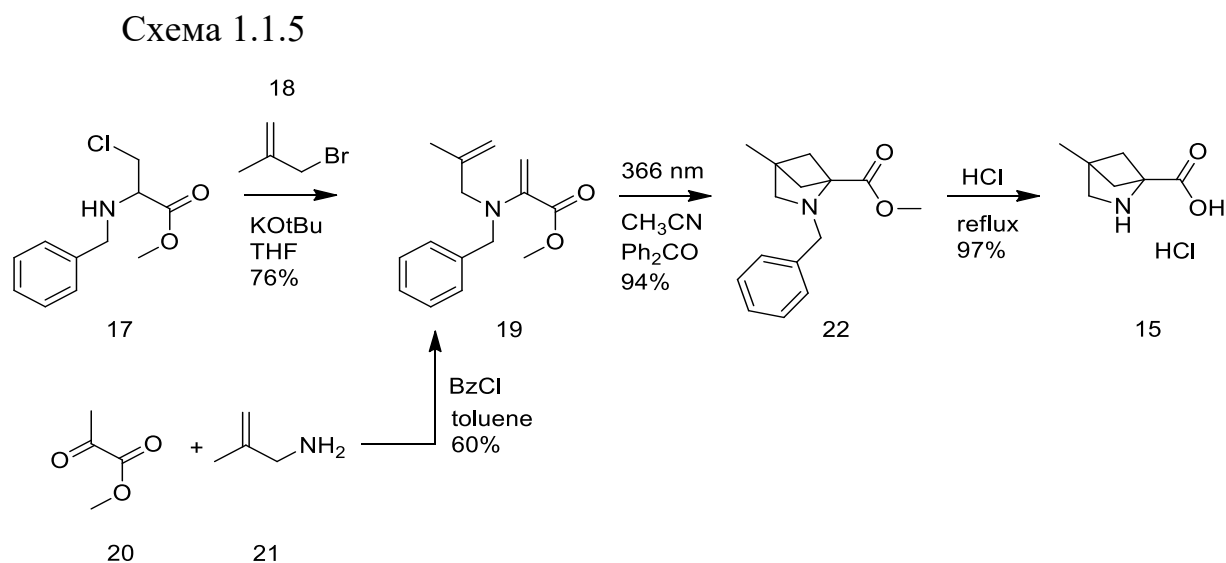
Мал. 1.1.2



Синтез метилового аналогу **15** проводили аналогічно минулим схемам (Схема 5).

Алкілювання аміну **17** відбувалось за стандартної методики з трьома еквівалентами броміду **18** у тетрагідрофурані та калій *трет*-бутилату у якості основи, що давали продукт **19** з виходом 76%. Альтернативним шляхом утворення дієну **19** стала конденсація метилпірувату **20** та аміну **21**, з

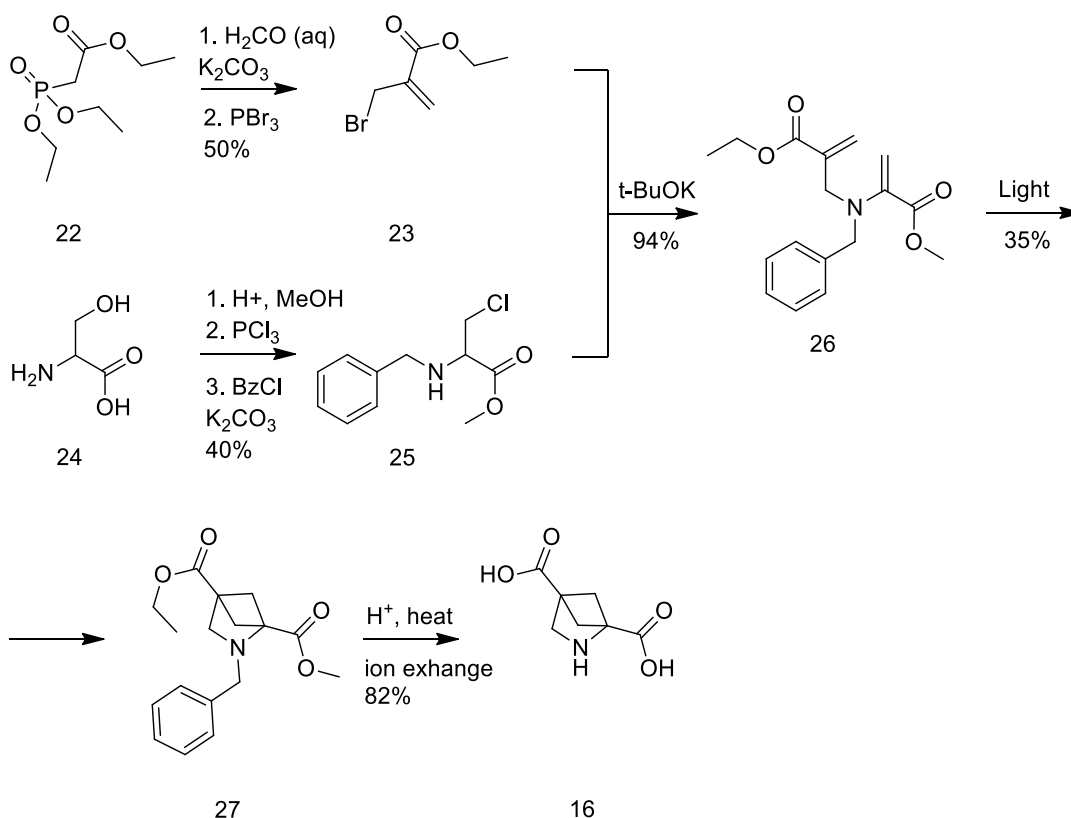
подальшим алкілюванням аміногрупи за допомогою бензилхлориду, із загальним виходом 60% (Схема 1.1.5).



Наступна стадія - внутрішньомолекулярна [2+2] фотоциклізація, що є ключовою у данному синтезі. Вона відбувалася при довжині хвилі 366 нм з одержанням **22** при 94% виході, що дуже гарним результатом, як для таких реакцій. Останнім перетворенням став гідроліз амідних та естерних груп **22**, який давав цільову амінокислоту **15** у вигляді гідрохлориду.

Синтез дикарбонової кислоти **16** виявився складнішим аніж метилового аналогу, але обидві схеми об'єднує реакція фотоциклізації (Схема 1.1.6). Вихідними речовинами стали досить вживані та доступні речовини: амінокислота серин **24** та реагент Хорнера-Водсворта-Еммонса **22**. Після проведення реакцій з відносно середніми виходами були отримані етиловий етер 2- (бромметил) акрилату **23** та метиловий етер N-бензоїл хлораланіну **25**, що є попередниками для створення дієну **26** (вихід 94%). У порівнянні зі схемою 5 вихід фотолізу досить низький, але насамперед отримання циклізованого продукту **27** було досягнуто. Після кислого гідролізу та іонообмінної хроматографії отримали цільовий продукт **39**.

Схема 1.1.6



### Отримання фторпохідних

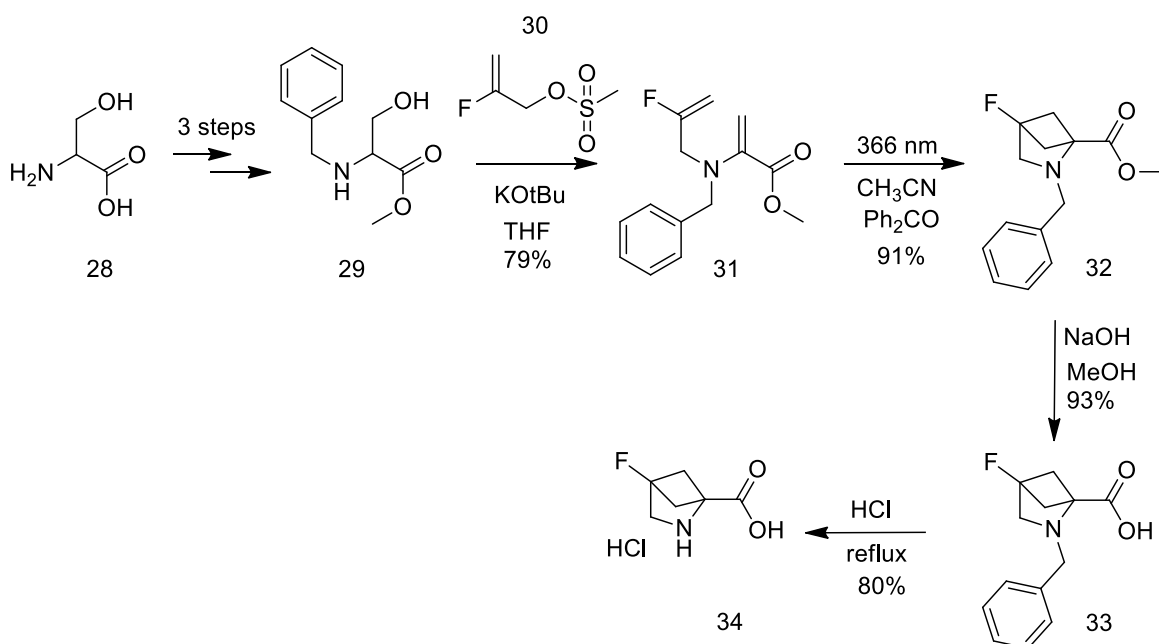
Фторовані аналоги метанопроліну використовуються у багатьох галузях науки, наприклад, створенні біохімічних зондів, розробці альтернативних субстратів ферментів та інгібіторів ферментів [20, 21]. Фторовані білки мають підвищену термічну та хімічну стабільність, що дає можливість проведення аналізу при більш жорстких умовах. Тому було звернуто чималу увагу на створення шляхів синтезу фторних еквівалентів природних амінокислот.

Синтез починається з захисту серину **28** по карбоксильній та аміногрупам з отриманням метил бензилового проміжного **29** (Схема 1.1.7).

Найбільш проблемним кроком у синтезі амінокислоти **34** була стадія утворення дієнового продукту **31**. Було досягнуто тільки 25% виходу. Після дослідження причин такого низького виходу був зроблений висновок, що у реакцію утворення **31** потрібно використовувати очищений реагент **30**, а також збільшити його кількість до 3 еквівалентів, що призвело до кращого

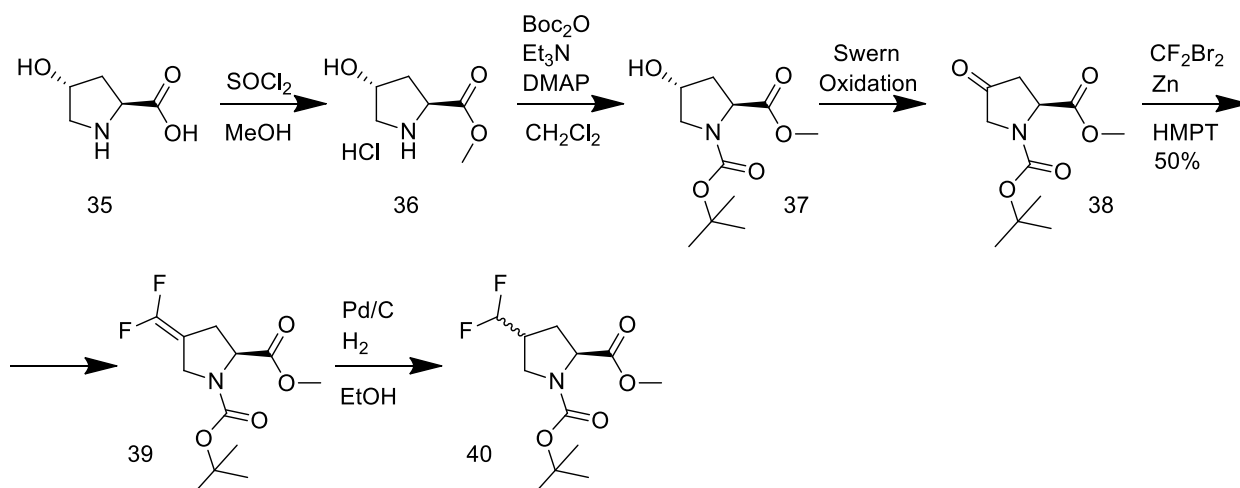
виходу, 79%. Стадія фотолізу проходила при тих же умовах, що й минулі методики, з отриманням проліну **32** (вихід 91%). Останні дві реакції - зняття захисту. Взаємодія з лужним метанольним розчином утворює вільну кислоту **33**, яка була перетворена в цільову амінокислоту **34** у вигляді гідрохлориду.

Схема 1.1.7



Наступним прикладом фторних аналогів є синтез дифторпролінів. Початок беруть з доступного гідроксипроліну **35**, та у чотири етапи був перетворений на алкен **39** (Схема 1.1.8). Постановка захисту на карбоксильну та аміногрупи пройшла у дві реакції з утворенням **36** та **37** відповідно. Окиснення за Сверном проводилось за стандартної методики [22] з утворенням кетону **38** (загальний вихід трьох реакцій 59%). Дифторометилування [23] при використанні фреону CF<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> дало лише 50% виходу. Але як виявилось надалі продукт **39** є нестабільним за звичайних умов.

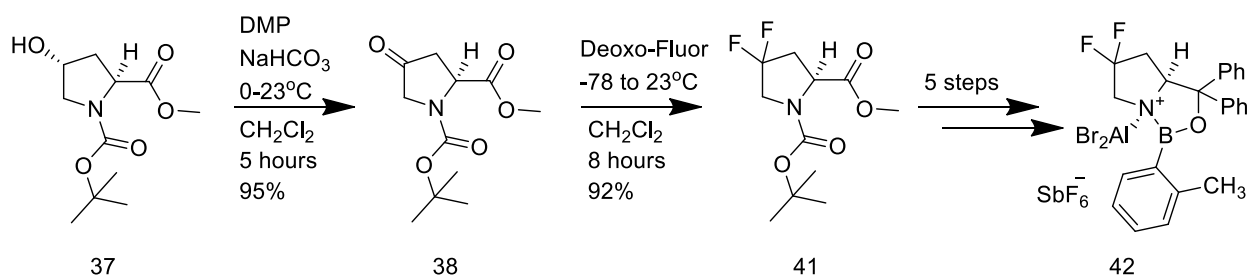
Схема 1.1.8



Наступною реакцією стало відновлення подвійного зв'язку з отриманням насиченої дифторпохідної **40** (вихід 98%), що була виділена у вигляді суміші двох ізомерів цис/транс (7:1) [24].

Фрагмент фторованого проліну знайшов своє застосування у створенні нових класів каталізаторів для проведення енантіоселективного [4+2] приєднання, тобто реакції Дільса-Альдера [25].

Схема 1.1.9

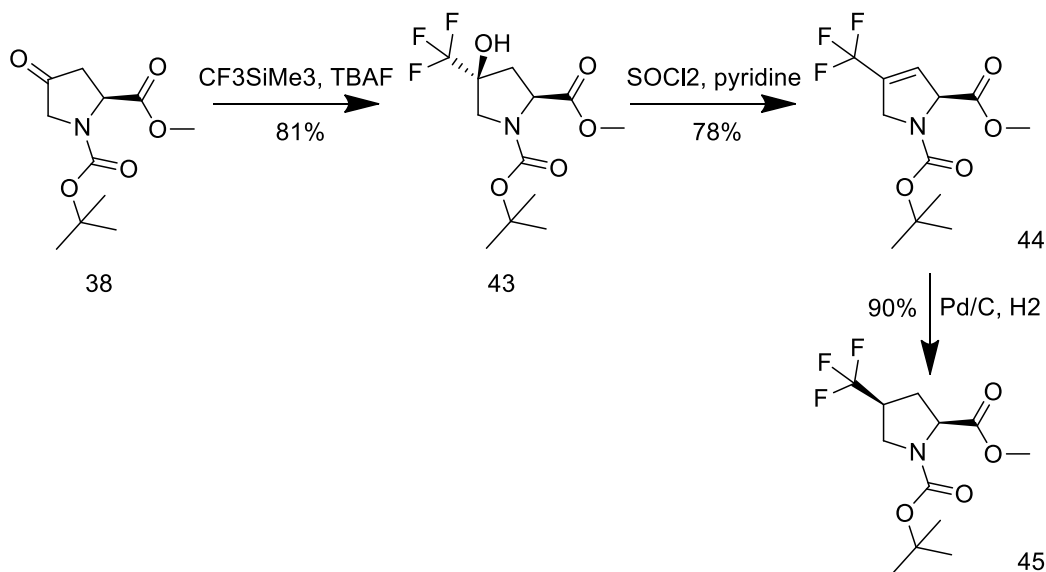


Каталізатор **42** був отриманий за схемою 1.1.9. Синтез розпочався із вже відомого “повністю” захищеного гідрокси проліну **37**, першою реакцією стало окиснення за допомогою реагенту ДМП (періодат Десса-Мартіна) у сухому хлористому метилени, що дало після хроматографії кетон **38** з 95% вихід. У порівнянні зі схемою 8 використання ДМП є доцільнішим через зручність даного реактиву та більш високий вихід. Реакцію фторування проводили за низьких температур та інертної атмосфери, у якості

фторуєчого агенту використовували Deохо-Fluor. Вихід дифторпохіного **41** склав 92%. Каталізатори такого типу як **42** вже показали себе у багатьох реакціях циклоприєднання з гарними показниками ee (90-98%).

Ще одним цікавим синтезом є введення CF<sub>3</sub> групи у каркас метанопроліну (Схема 1.1.10).

Схема 1.1.10



У данному випадку кетон **38** отримували через реакцію з триоксидом хрому, що показала досить непоганий вихід (74%). Наступною стадією стало нуклеофільне трифторметилування карбонільної групи [26]. На цьому етапі виявилася проблема: при додаванні TBAF вихід **43** зменшувався до 15%. Експериментальним методом було виявлено, що при додаванні NH<sub>4</sub>Cl десилілування проходить більш м'яко та з меншою кількістю побічних продуктів. Тому після оптимізації вихід реакції становив 81%. Після йшла дегідратація з тіонілхлоридом у піридині, що дала алкен **44** (вихід 78%). Останньою - відновлення за класичних умов з каталізатором Pd/C з отриманням **45** (вихід 90%). Такі дослідження як ЯМР і ВЕРХ не змогли виявити жоден інший діастерероізомер. Рентгенівська структура сполуки **45** та експеримент NOESY продемонстрували, що трифторметилова група є цис до естерної групи.

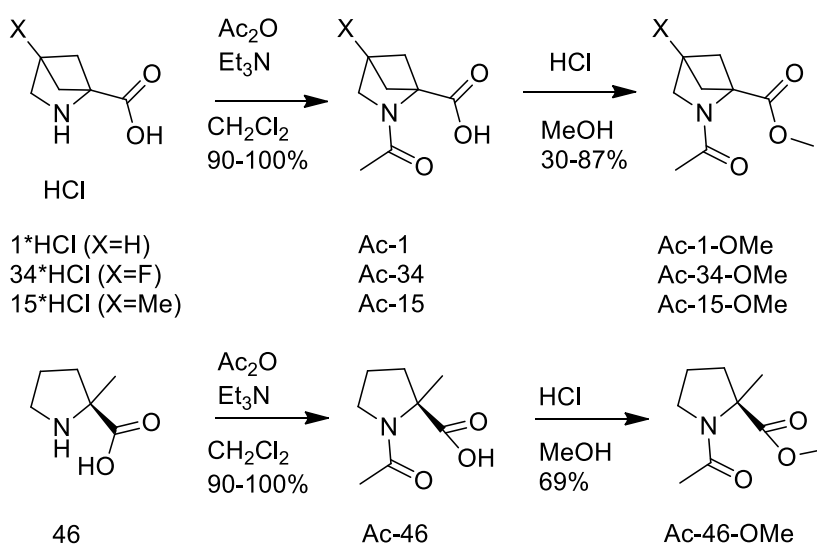
## 1.2 Реакції метанопролінів

Перед тим як проводити реакції завжди виникає питання доцільності проведення синтезу: чи можливе проходження реакції з теоретичної сторони. Через метиленовий місток у метанопролінах є стеричні утруднення, що може завадити проходженню реакції. У цьому підрозділі будуть приведені приклади функціоналізації даних сполук.

Не дивлячись на відносно «закриті» реакційні центри у метанопролінів, у такі реакції, як постановка захисту, аміно- та карбоксигрупи вступають без проблем та з високим виходом, що було показано вище.

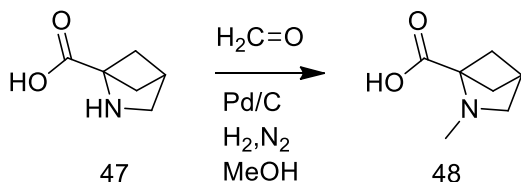
Наочним прикладом є порівняння 2-метилпроліну **46**, що є гарно вивченим  $\alpha$ -заміщеним аналогом проліну [27-29], та 2,4- метанопроліну (Схема 1.2.1). Порівняння полягає у тому, що обидві ці амінокислоти являються четвертинними. При застосуванні однакових умов було показано, що виходи у цих реакцій є досить близькими за значеннями, що дає змогу зробити висновок про те, що стеричноутруднений біцикл майже не впливає на результат таких перетворень.

Схема 1.2.1



Ще сполуки типу **47** також без проблем вступають у реакції конденсації по атому Нітрогену [30] з подальшим відновленням та помірним гарним виходом (>80%) (Схема 1.2.2):

Схема 1.2.2

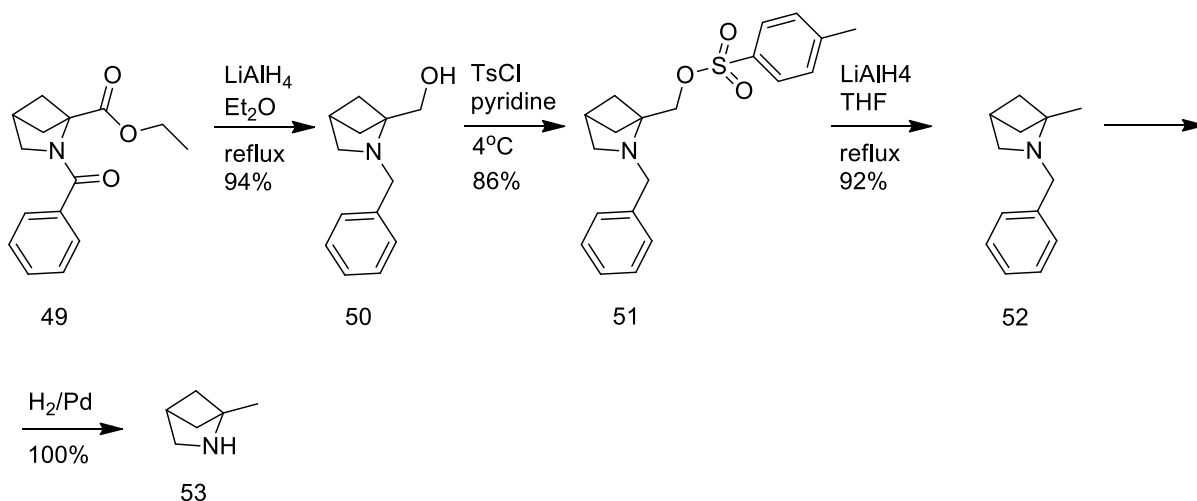


Реакція протікала у метанольному розчин **47** з додаванням Pd/C у інертній атмосфері ( $\text{N}_2$ ). Наступним кроком було перенесення реакційної суміші в атмосферу водню, яку випаровували на роторі протягом 12 годин. Сам продукт, після упарювання, був затертий у розчині метанолу та діетилового етеру. За таким принципом у цю реакцію можуть вступати не тільки прості альдегіди, як формальдегід, а також і більш складні по своїй структурі.

Наступним перетворенням, що відкриває шлях до побудови нових похідних, що мають більш широкий діапазон функціональних груп, приєднаних до 1-го положення через метиленовий «спейсер», є відновлення естеру до відповідного спирту. А також цей шлях забезпечує доступ до епібатидинових аналогів, що містять гетероциклічні замісники.

Необхідність розширення діапазону функціоналізації в 1-му положенні стає нагальною потребою при побудові аналогів епібатидину у пошуках високої спорідненості та селективності до нікотинового ацетилхолінового рецептора [31-33].

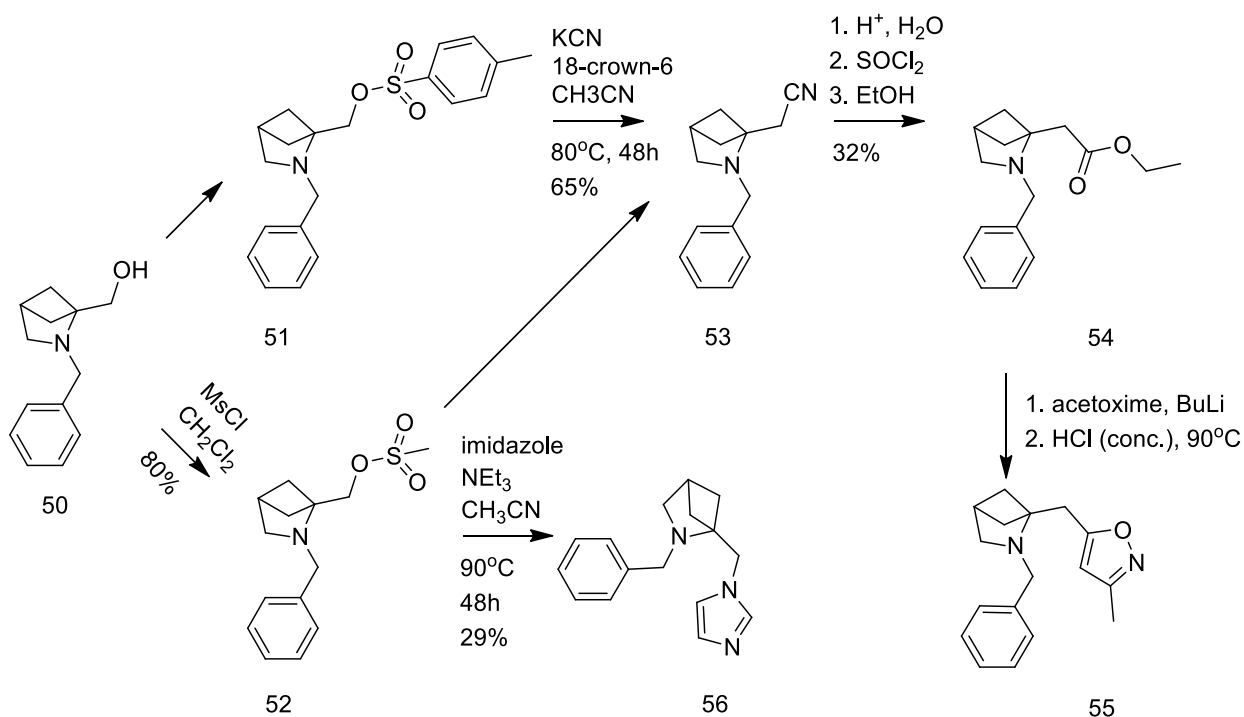
Схема 1.2.3



Естерна група **49** була відновлена за допомогою  $\text{LiAlH}_4$  в сухому діетиловому етері з подальшим кип'ятінням (вихід 94%) (Схема 1.2.3). Також до спирту можна відновити за допомогою Dibal-H [34] або борандиметилсульфідом [35] при від'ємних значеннях температури.

На утворений гідроксил **50** поставили тозилъну групу, додаючи тозил хлорид до розчину спирту у піридині. Передостанньою реакцією було відновлення тозилату **51** до метильної групи  $\text{LiAlH}_4$  також при кип'ятінні в THF. Для утворення вторинного аміну **53** бензильне похідне **52** відновлювали у автоклаві воднем на Pd/C з виходом 100%.

Схема 1.2.4



Перетворення **50** в мезилат **52** (88%) було успішним, застосовуючи мезил хлорид в дихлорметані (Схема 1.2.4). Але наступна реакція з  $\text{KCN}$  у присутності 18-краун-6 у ацетонітрилі при  $80^\circ\text{C}$  йшла дуже повільно, утворюючи нітрil **53** з помірним виходом 63%. Використання мезилату виявилось більш ефективним, ніж за допомогою тозилату **51**. Кислотний гідроліз / естерифікація **53** дає етер **54**. Було зроблено спробу перетворення естеру **54** в метилізоксазол **55** шляхом взаємодії останнього з ацетооксимом, але з низьким виходом. Синтез другого гетероциклічного похідного був досягнутий шляхом обробки **52** з імідазолом в присутності триетиламіну, даючи **56** (вихід продукту складає 29%). Умови реакцій заміщення свідчать про  $\text{S}_{\text{N}}2$  механізм (метиленові мости азабіциклічної системи мають явно менш виражені стеричні перешкоди, ніж звичайна неопентильна система).

### Схема 1.2.5

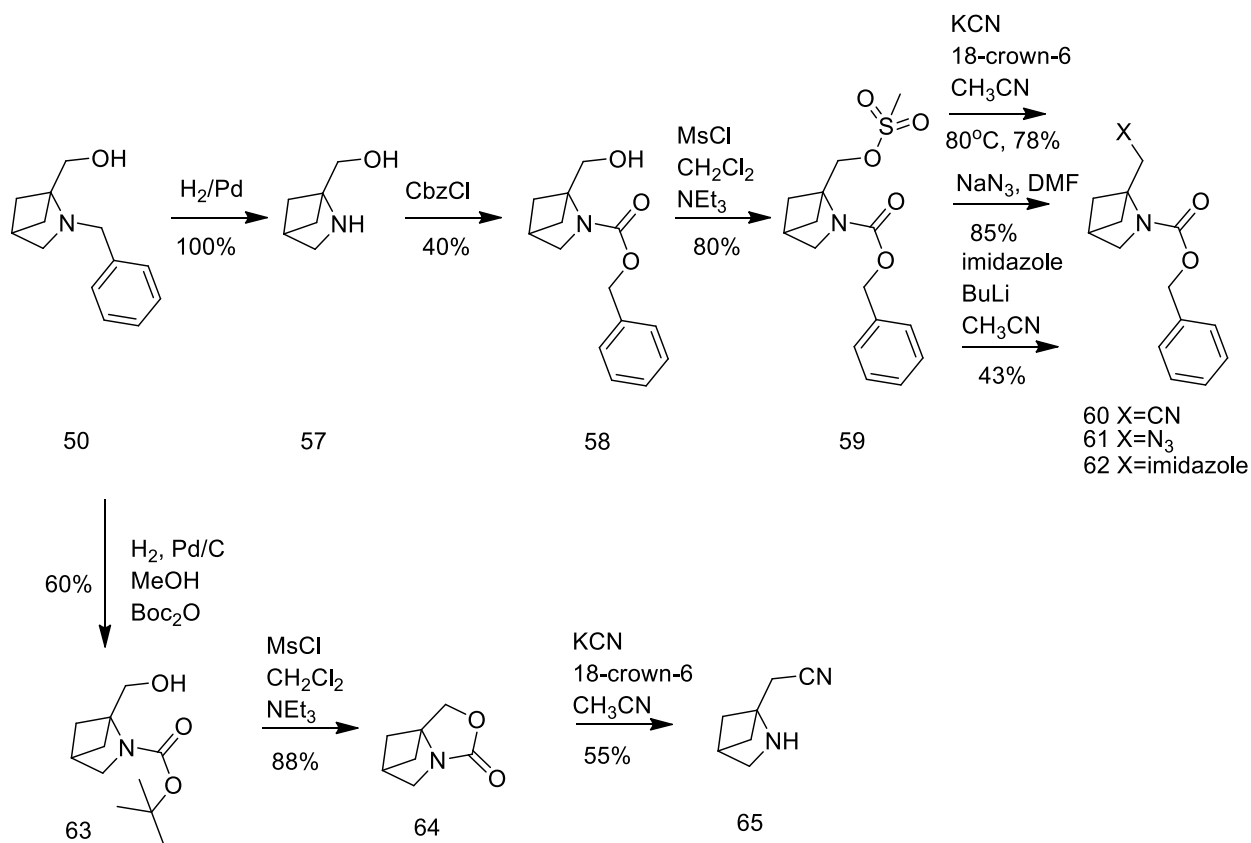
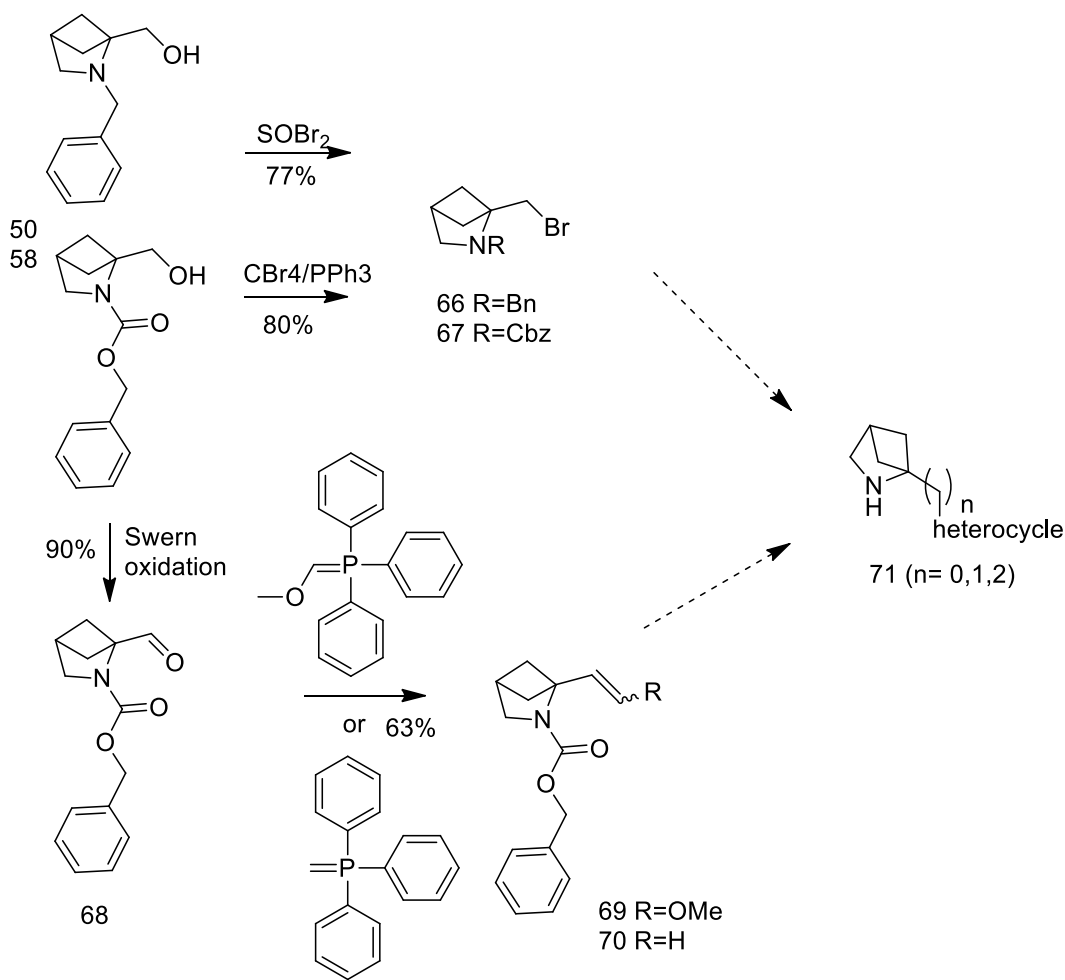


Схема 1.2.5 показує одержання N-захищеної похідної **58** та перетворення в мезилат **59** разом з подальшими реакціями заміщення. Нуклеофільне перетворення на **59** за допомогою ціанідного іона дало нітрил **60** (вихід 78%). Обробка **59** із азидним іоном забезпечувала азид **61** (вихід 85%), і використання аніону імідазолу дало **62**, разом з незначним продуктом, який був ідентифікований як циклічний карбамат **63** (вихід 6%). Продукти **62** та **63** також були утворені з використанням імідазолу та триетиламіну для витіснення мезилової групи.

Карбамат **64** утворюється більш ефективно в аналогічних реакційних умовах при поставленні мезилу за рахунок втрати *tert*-бутилу з захищеної N<sub>бос</sub> похідної **63**. Обробка **64** з ціанідним іоном дала **65**. Значення **64** як зручного прямого джерела N-незахищених 1-функціоналізованих похідних 2-азабіцкло [2.1.1] гексанової кільцевої системи продовжує постійно вивчатись.

### Схема 1.2.6



Потенціал синтезу більш широкого діапазону похідних цієї кільцевої системи ілюструється на схемі 1.2.6. Бромпохідне **66** робили з **47** з тіонілбромідом (вихід 77%), і **67** з **58**, використовуючи  $\text{CBr}_4 / \text{PPh}_3$  (вихід 80%). Окиснення за Сверном з **58** забезпечувало альдегід **68**, який перетворювався в суміш вінілових етерів **69** та алкена **70**, використовуючи методику Віттіга. Вінілові етери **68** є попередниками систем, що містять гетероцикли, включаючи діазени, виділені в прийнятній чистоті, хоча вони не були піддані хроматографічному очищенню. Похідні піридилу **71** повинні бути доступними з алкенів, при використанні методики Хека. Ці проміжні продукти в даний час формують основу для синтезу цільових сполук, що мають більш широкий діапазон гетероциклів Нітрогену, прикріплених до 1-го положення метиленовими ланцюгами різної довжини.

### 1.3 Короткі висновки та мета даної роботи

При аналізі літературних даних було виявлено досить велику реакційну здатність метанопролінів, не зважаючи на стеричні перешкоди, які зумовлені появою метиленового містка у його молекулі, утворюючи при цьому азабіцикл. Поява такого “стримуючого” фактору зменшила конформаційну гнучкість та зробила молекулу ахіральною, що відкриває шлях до створення різних аналогів природних амінокислот, у першу чергу проліну.

Тому метою даної роботи є вивчення можливості розширення кількості аналогів метанопроліну, зокрема фторопохідних, шляхом функціоналізації на бічних ланцюгах, не руйнуючи при цьому скелету азабіциклу. Синтезовані речовини будуть мати певні властивості, які у перспективі можуть бути застосовані у біологічних дослідженнях.

Також метою нашої роботи стало вдосконалення методики отримання вихідної амінокислоти: 4-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбонової кислоти. Адже основним недоліком усіх фотореакцій є те, що потрібно використовувати великі розведення для оптимальних виходів. Тому такі перетворення себе зарекомендували при роботі з невеликими кількостями речовини, що невелике масштабування. Або ж використання спецтехніки, такої як проточний реактор, що дає змогу вводити у такі реакції більші кількості, але такий метод є більш дорого вартісним.

## 2. Обговорення результатів

### 2.1 Вдосконалення методики отримання вихідної амінокислоти

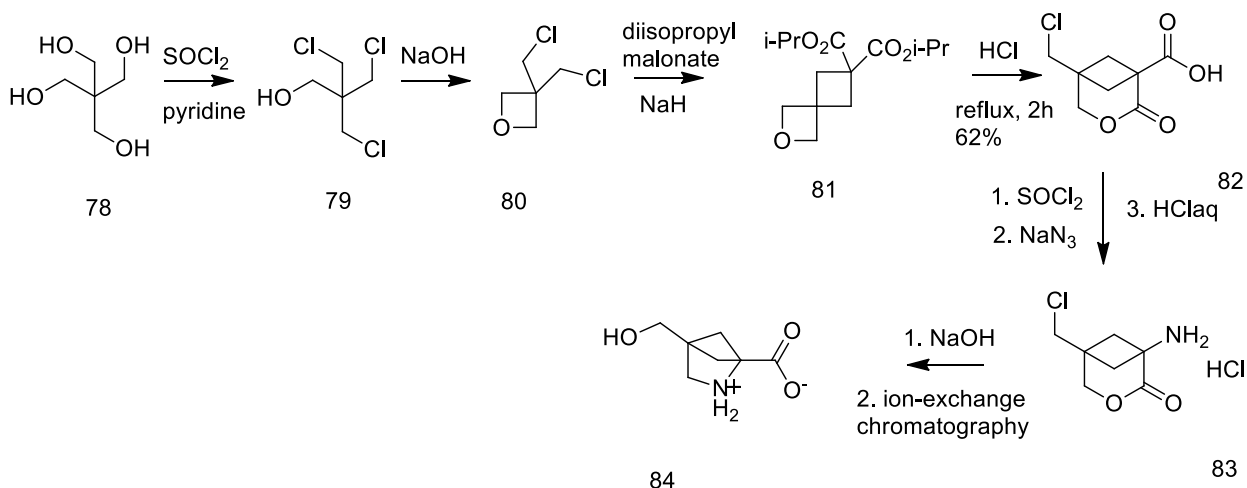
Як було вище вказано фотоциклізація є досить обмеженим методом отримання амінокислот пролінового типу.

Наші колеги розробили сучасний та перспективний метод отримання 4-гідрокси-2,4-метанопроліну, який дає змогу оминати фотоциклізацію. Синтез заснований на двох реакціях рециклізації спірооксетану **81** та біциклічного лактону **83**[37-44]. Але як і інші методики з часом вона “старішає”, з’являються нові реактиви або розширюється доступ до тих, які були в обмеженій кількості.

У цьому розділі висвітлені оновлені методики для отримання цієї амінокислоти. А також деякі відгалуження від основного напрямку.

Шлях, який був зроблений раніше, показаний на схемі 2.1.1 [36].

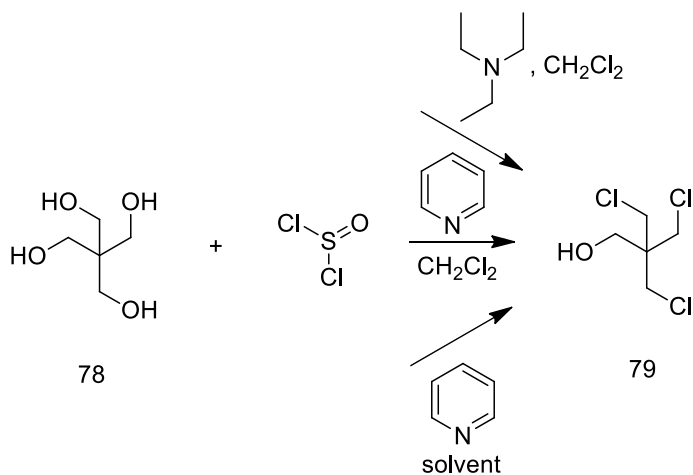
Схема 2.1.1



Були проведені спроби оптимізації першої стадії. Класична методика передбачає проведення реакції при досить жорстких умовах, а саме кип'ятіння у чистому піридині. Тому першою ідеєю була замінити піридин на

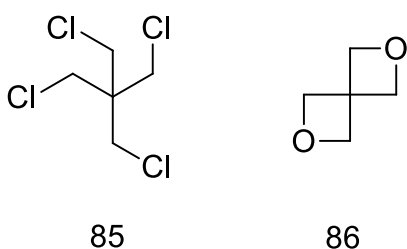
не менш основну речовину. Вибір зупинився на триетиламіні, а за розчинник взяли хлористий метилен (Схема 2.1.2). На жаль спроба була невдалою.

Схема 2.1.2



За отриманими даними спектрів було висунуто припущення щодо структури отриманих побічних продуктів **85** та **86** (Мал. 2.1.1). Хімічний зсув речовини **85** збігався з наведеними у літературі (Додаток 1).

Мал. 2.1.1



Останньою спробою пом'якшити умови, була ідея взяти невелику кількість піридину (3,1 еквівалента), а як розчинник застосувати  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Що також зазнала невдачі. Тому було прийнято провести цю реакцію за оригінальною методикою: у суспензію **78** у піридині прикапували тіоніл хлорид, після 12 годин кип'ятіння, виділяли з отриманням **79** (Додаток 2).

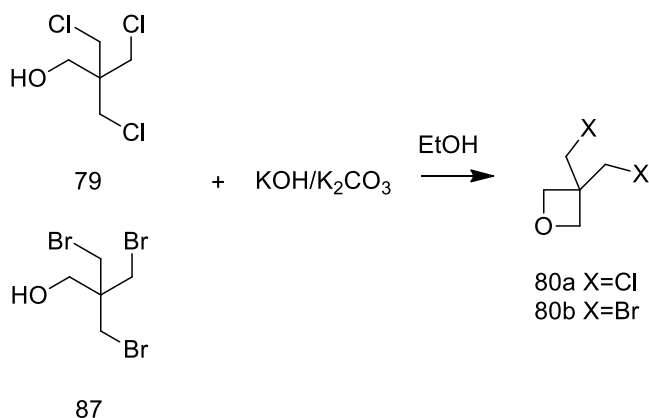
Основною проблемою з якою ми зустрічались було перехлорування (продукт **85**). Одним із можливих способів очищення цільового продукту від

тетрахлорпохідного було перекристалізація з циклогексанового розчину. Але втрати досить високі (можуть доходити до 50% маси речовини).

Наступною стадією стало замикання в оксетановий цикл. Серед доступних реактивів для початку синтезу, окрім **79**, який ми синтезували на минулому етапі, був 3-бromo-2,2-біс(бромометіл)пропан-1-ол (Додаток 2). Який також непогано себе показав у цій реакції.

Для того, щоб у другу реакцію не потрапив луг, потрібно було від нього позбавитись, або на етапі виділення, або перегонкою. На етапі виділення потрібно було закислити розчин, але оксетанове кільце може розкритись у кислих умовах і вихід реакції впаде [45]. Під час перегонки: непоганий варіант, але на практиці переганяти речовину, що кипить досить високо навіть при вакуумі, досить нелегко. Тому була висунута пропозиція замінити калій гідроксид на поташ. Що дало змогу швидко та без втрат отримати чистий продукт **80** (Додаток 3), просто відфільтрувавши (Схема 2.1.3).

Схема 2.1.3



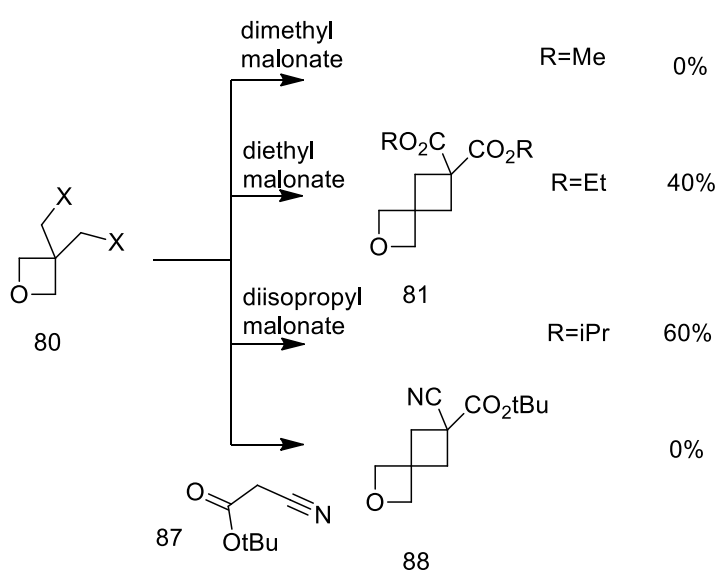
Наступна реакція з естером маленової кислоти. У суспензію натрій гідриду у диметилформаміді додавали діізопропілмалонат, а потім вихідний оксетан **80** разом з калій йодидом, що після проведених усіх операцій давало **81** (Додаток 4). Після проведення цієї реакції, для отримання чистого продукту потрібно переганяти. Але тут виникає та ж проблема, що й на

попередній стадії - висока температура кипіння за умов вакууму. Експериментальним шляхом було винайдено спосіб уникнути цього процесу - розведення. На жаль, такий результат вдається отримати тільки після значного розведення, приблизно 70ml розчинника на 1g речовини.

Проведення цієї реакції на великих масштабах досить громіздке, але для 20-30g можливе практичне застосування. Залишкове гідридне масло досить легко сідає на активоване вугілля, після 5 хвилин кип'ятіння у метанолі.

Також були проведені альтернативні експерименти на інших субстратах (Схема 2.1.4). Диметилмалонат був взятий для зменшення температури кипіння продукту, але виділити його не вдалося за таких умов. Ймовірною причиною могла стати самоконденсація. Діетилмалонат показав себе краще, але вихід менше у порівнянні з диізопропіловим аналогом, скоріш за все це пов'язано зі стійкістю продукту при відносно жорстких умовах реакції (перемішування 10 годин при температурі 140°C). Був також випробований нітрильний аналог **87**, але ідентифікувати сигнали продукту **88** у віділеній суміші не вдалося.

Схема 2.1.4

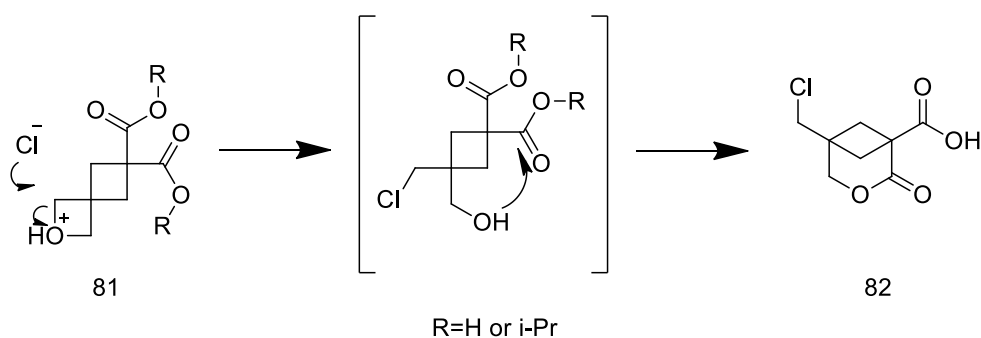


Реакція перегрупування **81** у **82** стала ще однією лімітуючою стадією.

Незважаючи на те, що лактони типу **82** в кислих умовах полімеризуються, одержали продукт із 60% виходом шляхом нагрівання у 20% водному HCl (Додаток 5). За описаної методики гріли 2 години. Але нам вдалося встановити, що реакція проходить всього за 5 хвилин у концентрованій соляній кислоті. Процес перетворення проходить настільки швидко, що навіть при масштабуванні на 45g речовини знадобилося усього 15 хвилин.

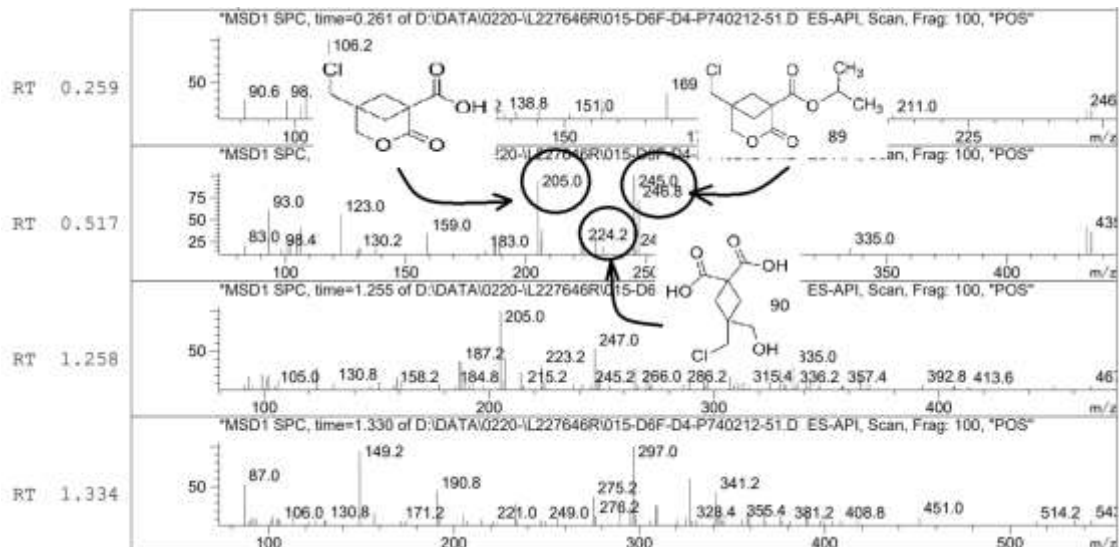
Імовірний механізм цієї трансформації включає нуклеофільну атаку аніона хлору на протонізоване оксетанове кільце, в результаті чого утворюється зв'язок C-Cl, як показано на схемі 2.1.5. Можливим доказом проходження реакції саме через такий механізм є аналіз LCMS спектрів (Додаток 6, retention time 0,517).

Схема 2.1.5



Як видно з малюнку 2.1.2 пік 205 відповідає кислоті **82**. Наступні два піка 224 і 246,8 відповідають структурам **90** та **89** відповідно.

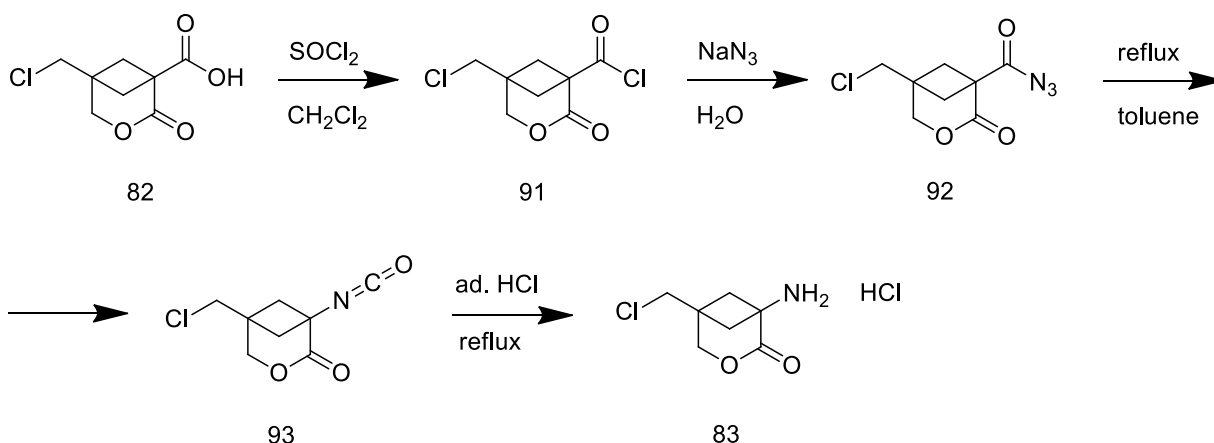
## Мал. 2.1.2



Реакція Курціуса (перетворення **82** у **83**) та остання стадія для утворення амінокислоти **84** не піддалися жодним модифікаціям або змінам умов проведення.

Для утворення аміну **83** була використана класична методика. Кислоту **82** змішували з хлористим метиленом та додали 5 еквівалентів тіоніл хлориду для утворення **91** (Схема 2.1.6). Після виділення утворений хлорангідрид та азид натрію змішали у водному розчині при 5°C. Отриманий ацил азид **92** кип'ятили у толуені, з утворенням проміжного ізоціанату **93**, у цей розчин додавали водної соляної кислоти і продовжили кип'ятити. Отримали гідрохлорид аміну **83** (Додаток 7).

Схема 2.1.6

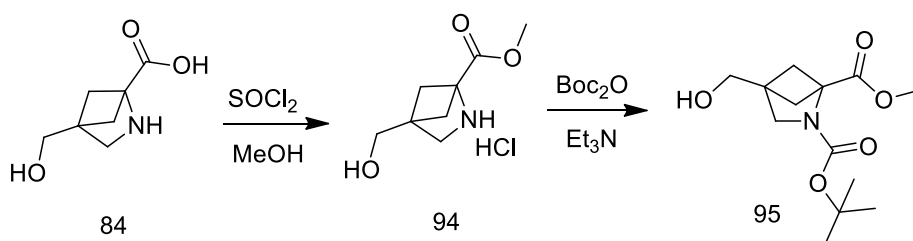


Обробка **83** з надлишком NaOH та подальша іонообмінна хроматографія дали амінокислоту **84** (Додаток 8).

## 2.2 Етапи синтезу фторпохідних метанопроліну

До початку роботи над гідроксильною групою потрібно було захистити карбокси- та аміногрупи (Схема 2.2.1). Було обрано два типові захисти: для карбоксигрупи – утворення естеру (у даному випадку метилового), для аміногрупи – Вос-захист. Естер **94** був отриманий з амінокислоти **84** класичною методикою за допомогою тіоніл хлориду при від’ємних значеннях температури. Естерифікація проходить з 100% виходом [46] (Додаток 9). При проходженні реакції гідроксильна група не вступила у взаємодію с тіоніл хлоридом. Цю реакцію також можна було провести за допомогою ацетил хлориду або діоксанової солянки.

Схема 2.2.1

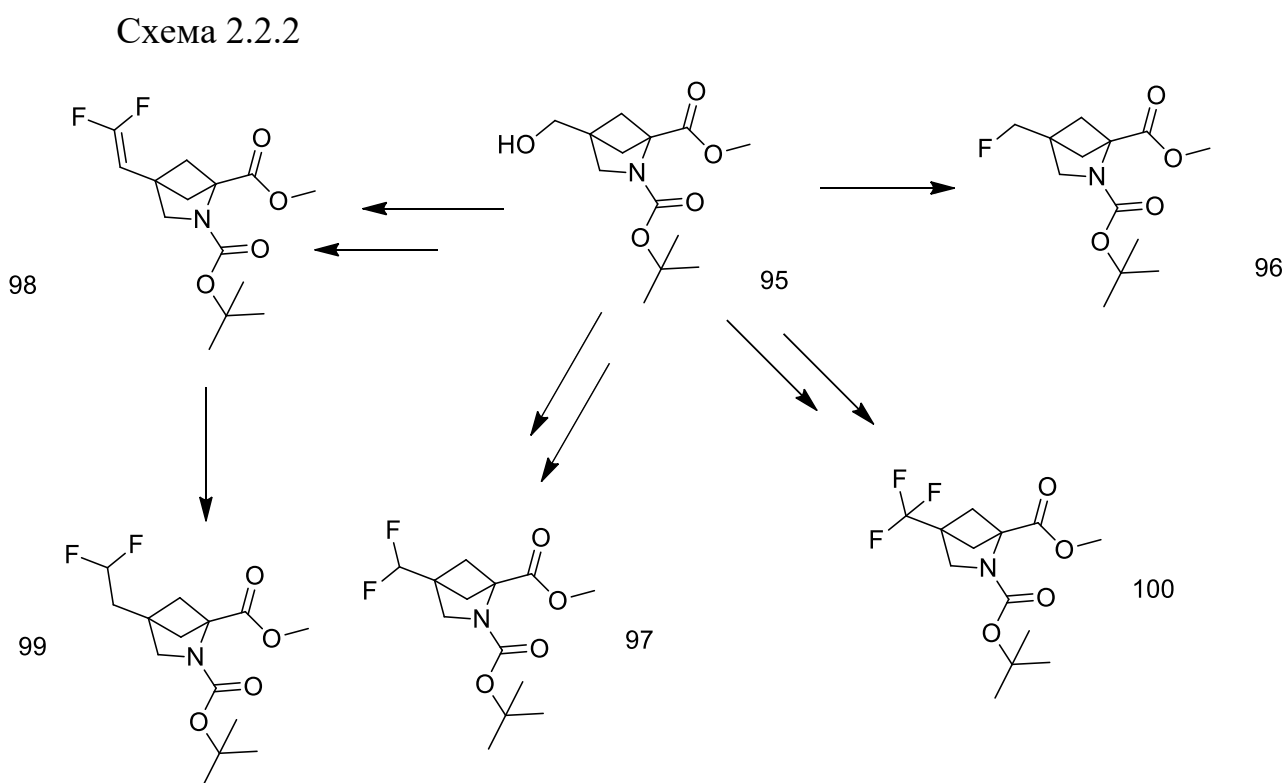


Наступним кроком був захист аміногрупи. Серед різних захистів (наприклад, Cbz, Ac, Alkyl) було обрано Вос-захист. Його переваги у легкому знятті та витримувannya широкого діапазону рН, але при  $\text{pH} < 3$  захист «руйнується».

Оскільки реакція проводилась у хлористому метилени, потрібно було взяти велике розведення для того, щоб було повне розчинення солі **94** [47]. Далі додається триетиламін, DMAP та останнім  $\text{Boc}_2\text{O}$  та залишається на добу. Не дивлячись на появу Вос-групи у структурі, речовина **95** була

амфифільна, тому для повного виділення потрібно було її висолювати з кожного водного розчину. При виході 85% утворилось масло коричневого кольору (Додаток 10).

Зі сполуки **95** планувалось провести наступні перетворення (Схема 2.2.2).



Після модифікації методів отримання вихідної амінокислоти наступною метою нашого дослідження було синтезувати фторпохідні. Застосування цих сполук знаходиться у широкому діапазоні можливостей: від створення нових білків з новими властивостями до модифікування вже існуючих білків та дослідження змін їх функцій, а також розробка новітніх препаратів.

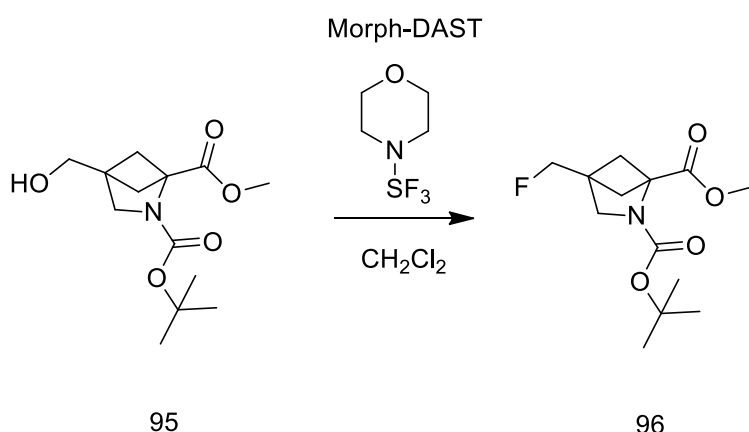
Синтез був розпочатий з спроб утворення монофторпохідного **96**. Фторпохідні амінокислот потрібні для розробки препаратів з підвищеною спорідненістю до біорецепторів. А також фторовані проліни являються

корисними інструментами для вивчення білково-пептидних или білок-білок взаємодій.

Ці сполуки здатні необоротно пригнічувати піридоксальфосфатзалежні ферменти (наприклад, трансамінази, рацемази, декарбоксилази і ін.), проявляючи при цьому антибактеріальні, антигіпертензивні, канцеростатичні і цитотоксичні властивості. Інша важлива область їх застосування - специфічна модифікація біологічно активних пептидів, яка веде до підвищення ліпофільності, а також гідролітичної і конформаційної стабільності. І, нарешті, наявність фтору здатне забезпечити ефективне вивчення процесів метаболізму за допомогою ЯМР-спектроскопії [50].

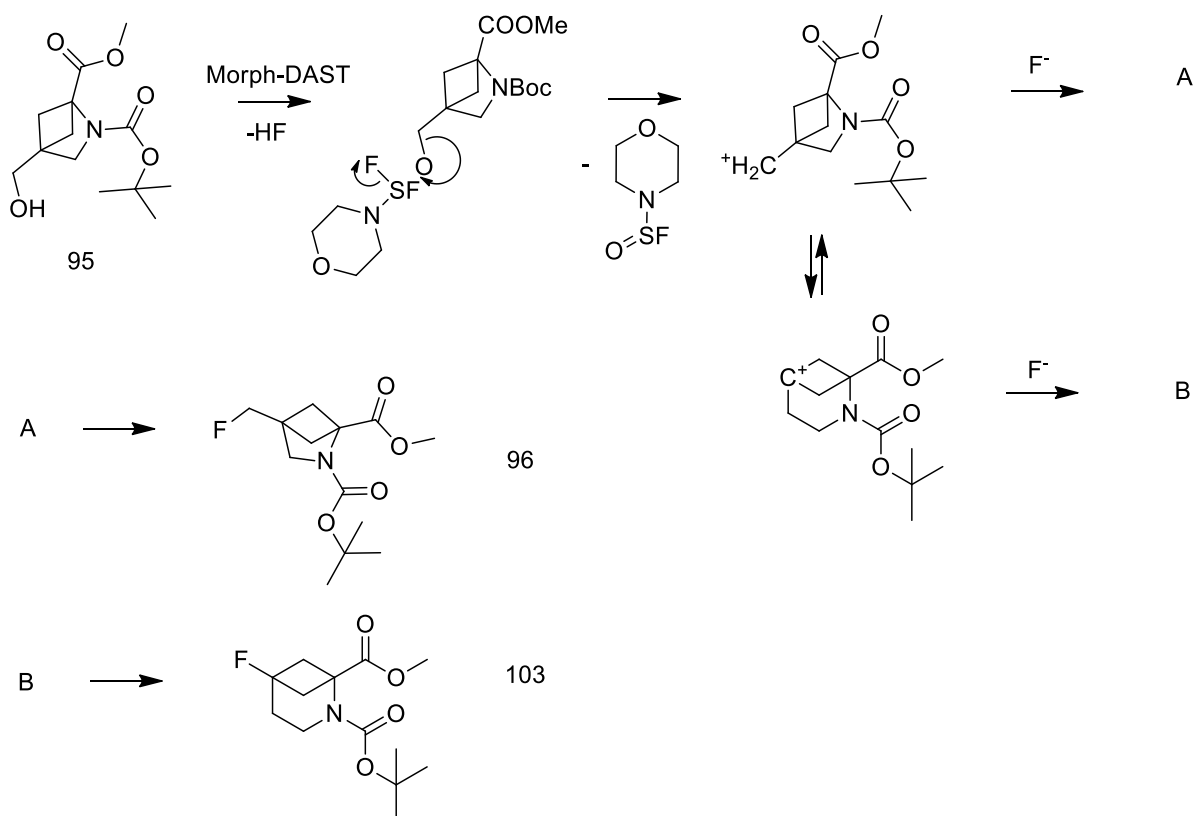
Реакцію проводили за допомогою Morph-DAST. До розчину **95** прикапували фторуєчий агент за температури нижче нуля (Схема 2.2.3).

Схема 2.2.3



У цій реакції потрібно жорстке дотримання температурного режиму через можливість утворення іншого продукту **103** зі збільшеним циклом по механізму (Схема 2.2.4) [51]:

Схема 2.2.4

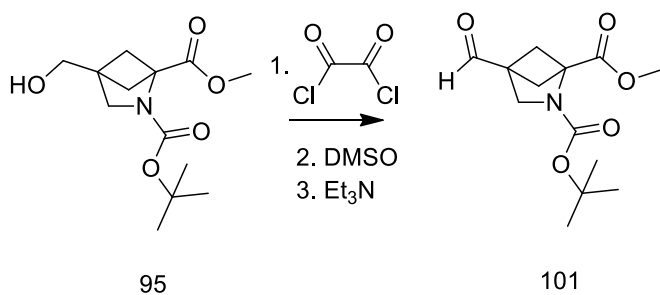


Це пов'язано з тим, що первинні катіони нестабільні. Тому після декількох спроб, нами було встановлено, що оптимальна температура проведення реакції знаходиться у діапазоні  $-25^{\circ}\text{C}$  -  $-30^{\circ}\text{C}$ . Після виділення та очищення **96** були зняті спектри ЯМР, де чітко видно щеплення метиленових протонів на фторі (Додаток 9).

Не зважаючи на те, що **101** є проміжною сполукою, вона також має великий інтерес для досліджень, оскільки альдегідні аналоги амінокислот мають протитромботичні властивості.

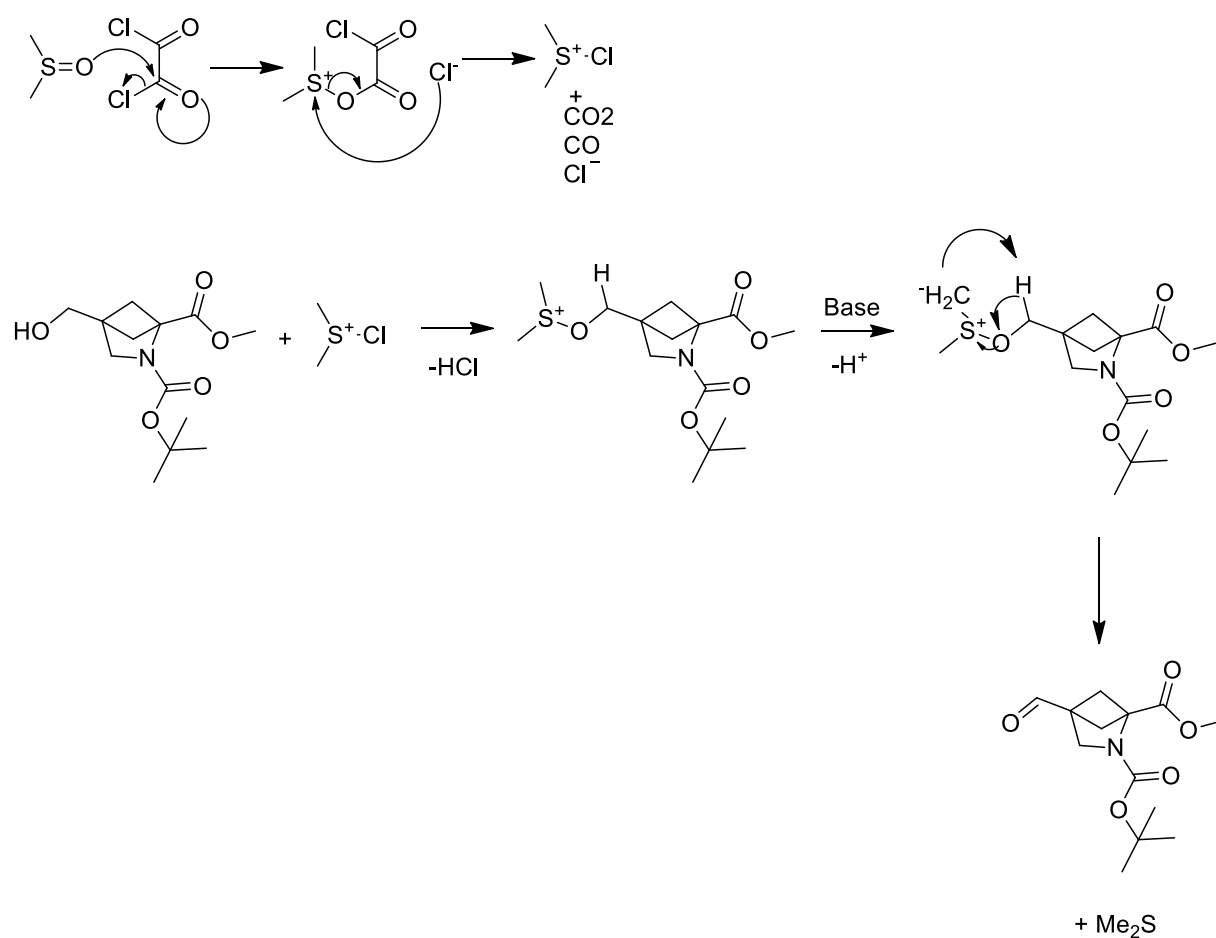
Спроби зроблені за методикою реакції Сверна [48] були не досить успішними. При досить значних від'ємних значеннях температури спочатку генерувався реагент, а потім при цій ж температурі до розчину прикапувався спирт **95**. Нажаль, у нас вийшло отримати вихід не більше 30%. Навіть тоді, коли досить пильно слідкували за температурним режимом та швидкістю прикапування реагентів, кращий вихід так і не переступив цей поріг. Стадія та механізм реакції продемонстровані на схема 2.2.5.

### Схема 2.2.5



Mechanism

reagent generation

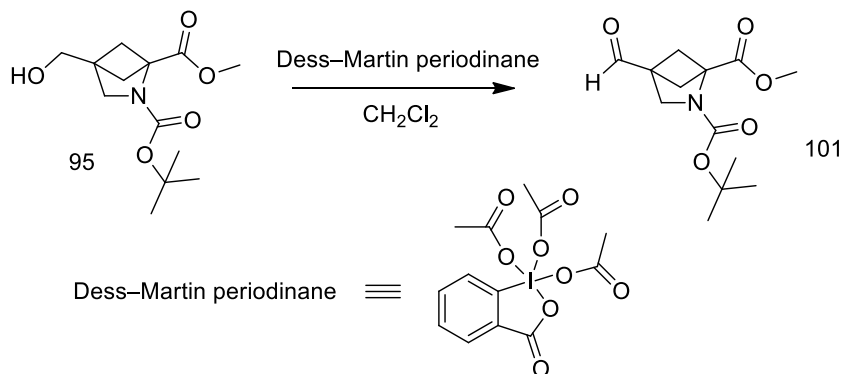


Також ми зробили припущення, що за умов реакції Сверна, бажаний альдегід розкладається (за спектром ПМР було неможливо неможливо ідентифікувати побічні продукти).

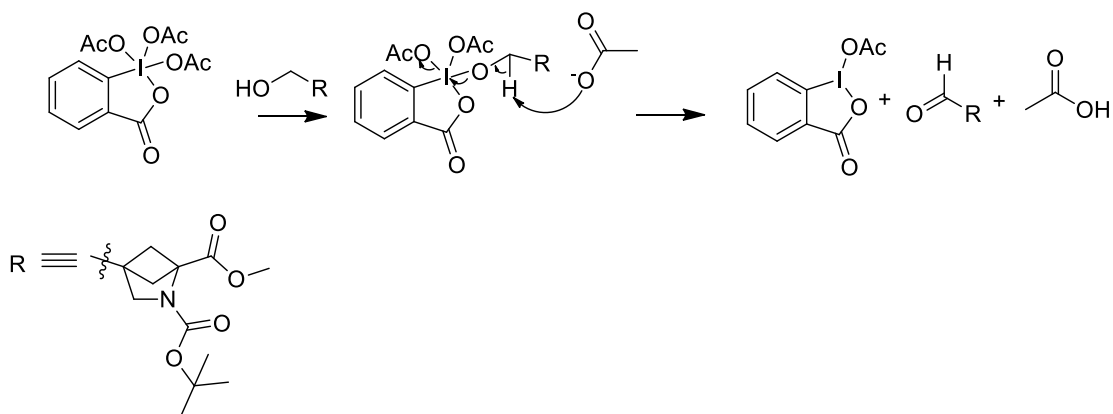
Наступною спробою було використати інший окиснючий реагент - періодат Десс-Мартіна (Схема 2.2.6)[49]. Це селективний реагент на спирти,

що окиснює спиртову групу в альдегідну не «чіпаючи» інших груп у молекулі.

Схема 2.2.6



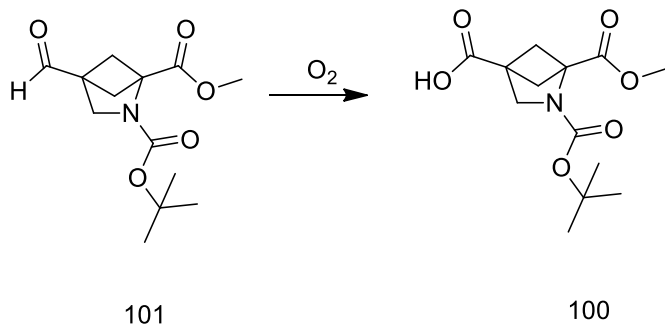
Mechanism



Реакція з періодатом показала себе краще. Хоча для неї знадобилось більше часу. Реакція проходила приблизно 48 годин, після чого почали з'являтися сигнали карбонової кислоти в ЯМР спектрі. Але для повного проходження реакції (до зникнення сигналів вихідного спирту) була додана нова порція періодату та залишена ще на 12 год. Після чого було встановлено, що у реакційній суміші спирту не залишилось. Альдегід був виділений та очищений за допомогою HPLC-хроматографії. Дані ЯМР спектру підтверджують утворення альдегіду **101** та подальшого його окиснення у карбонову кислоту **102** (Додаток 10 та 11 відповідно). Далі було проведено дослідження стійкості альдегіду до окиснення киснем повітря.

Через розчин хлористого метилену з **101** пропускали повітря впродовж 12 год (Схема 2.2.7).

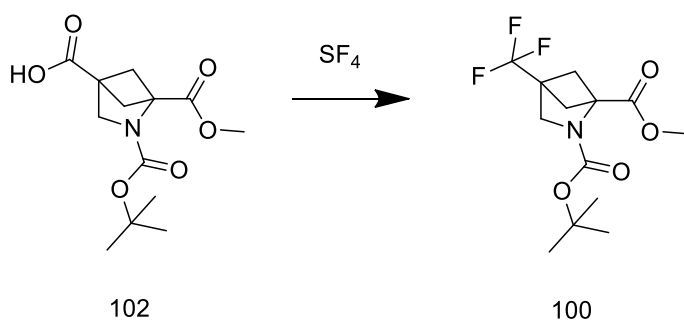
Схема 2.2.7



Але карбонова кислота не була ідентифікована. Тому розчин був залишений на невизначений термін. Кожний день були взяті проби. І тільки через 48 годин були виявлені сигнали кислоти. Отже, даний альдегід є досить стійким і дуже повільно окиснюється киснем повітря за умов чистої проби (без додавання окиснюючих реагентів).

Кислоту **102** було виділено окремо та планувалось запуснути у реакцію фторування, з отриманням трифторпохідного **100** (Схема 2.2.8).

Схема 2.2.8

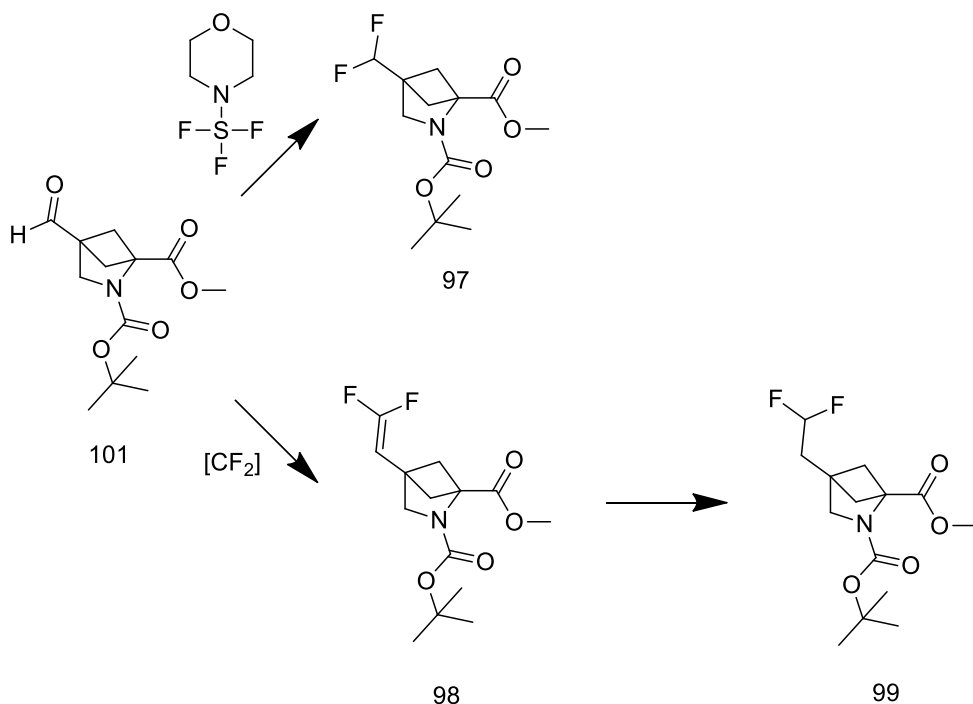


Звісно можна було б обрати інший шлях. Насамперед окиснювати відразу спирт. Таких методик у літературі безліч. Але оскільки була отримана кислота, то було прийнято рішення про проведення фторування. Шукаючи методи фторування кислот, найпопулярнішим стало застосування

SF<sub>4</sub>. Не дивлячись на досить жорсткі умови проведення реакції, сам процес постановки досить легкий. Роблять водний розчин кислоти у автоклаві та задувають тетрафторид сульфуру. Після декількох годин кип'ятіння, виділяли та отримували чистий продукт [52].

Також у планах був синтез дифторпохідних з альдегіду (Схема 2.2.9).

Схема 2.2.9



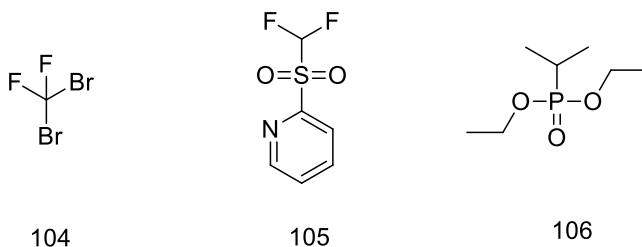
Синтетичний шлях для утворення **97** був обраний такий же, що й для монофторпохідного **96**. Тому методика проведення буде однакова.

Для отримання алкenu **98** було висуното декілька методик для проведення реакції. Найпопулярнішим з них є застосування фреону CF<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> [23] (Мал. 2.2.1). Спочатку розчиняють вихідний альдегід у тетрагідрофурані, охолодивши до 0°C додають ГМФТА (гексаметилфосфотриамід) та дибромодифлоурометан **104**. Вигрівши до кімнатної температури додають металічного Цинку та ще ГМФТА, після кип'ятять 3-4 години. Є модифікація цієї методики, де замість Цинку беруть молекулярні сита або замінюють ГМФТА на менш токсичний аналог (наприклад, на три-н-бутилфосфін).

Наступним по використанню є 2-[(діфлуорметил)сульфоніл]піридин **105** [53]. Роблять розчин у апротонному розчиннику піридину та основи (третбутилат літію) і потім до нього додають розчин альдегіду при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Після вигрівання до кімнатної температури залишили на ніч, потім виділяли.

Останнім цікавим прикладом перетворення є взаємодія з діетил(діфторометил)фосфонатом [54]. При  $-78^{\circ}\text{C}$  змішували у ТГФі н-бутиллітій і фосфонат **106**, після перемішування з півгодини додавали вихідну речовину. Завершення постановки таке ж, як і минулому прикладі.

Мал. 2.2.1

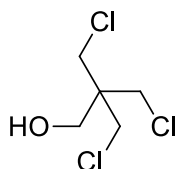


Оскільки у сполуці **98** немає інших ізомерів, то планувалось провести легке і доступне відновлення подвійного зв'язку, для отримання насиченого дифторпохідного, фторний фрагмент якого з'єднується з каркасом через метиленій місток. Тому за класичною методикою алкен розчиняють у метанолі, додають каталізатор Pd/C. Перемішування відбувається в атмосфері водню в автоклаві.

### 3. Експериментальна частина

Контроль за проходженням реакції та чистотою одержаних продуктів здійснювався методом ТШХ, GCMS, LCMS, NMR.

#### Отримання 3-хлоро-2,2-біс(хлорометил)пропан-1-олу

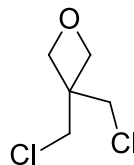


79

Була утворена суспензія пентаеритролу в піридині. До цієї суміші прикапували 3 еквіваленти тіонілхлориду, щоб температура розчину була в інтервалі 65-95°C. Після завершення додавання розчин вигрівали до 140°C і залишали на ніч. Після охолодження до кімнатної температури, розводили дистильованою водою у два рази та екстрагували толуеном. Органічний шар сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Упарювали. Затирали у циклогексані. Отримували білий аморфний порошок з виходом 60%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.41 (s, 2H); 3.66 (s, 6H); 3.73 (s, 2H)

#### Отримання 3,3-біс(хлорометил)оксетану

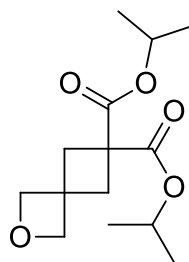


80

Розчиняли трихлороеритрол **79** у етанолі та додавали 1.6 еквівалента поташу, потім кип'ятили ніч. Після фільтрували, упарювали, затирали залишки хлориду калію у етилацетаті, знову відфільтровували. Органічний шар упарювали. Отримували жовтувату рідину з виходом 90%.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.82 (s, 4H); 4.43 (s, 4H)

### Отримання дипропан-2-іл 2-оксаспіро[3.3]гептан-6,6-дікарбонату

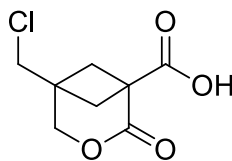


81

Диізопропіл малонат (2 еквіваленти) прикапували до суспензії гідриду натрію (3 еквіваленти) в диметилформаміді. Після години перемішування, прикапували оксетан **80**. Додавали каталітичну кількість йодиду калія. Залишали перемішуватись при  $140^\circ\text{C}$  ніч. Після розбавляли водою та екстрагували гексаном. Органічний шар сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Упарювали. Отримали безбарвну рідину з виходом 70%.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.17-1.19 (d, 12H); 2.65 (s, 4H); 4.62 (s, 4H); 4.97-5.00 (m, 2H)

## Отримання 5-(хлорометил)-2-оксо-3-оксабіцикло[3.1.1]гептан-1-карбонової кислоти

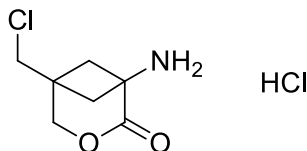


82

Змішували концентровану хлоридну кислота та діізопропіловий естер **81**. Кип'ятили 15 хв. Упарювали. Затирали у діетиловому етері. Отримали білий порошок з виходом 60%.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO): 2.05-2.07 (d, 2H); 2.37-2.39 (d, 4H); 3.75 (s, 2H); 4.35 (s, 2H)

## Отримання 1-аміно-5-(хлорометил)-2-оксо-3-оксабіцикло[3.1.1]гептан-2-он гідрохлориду



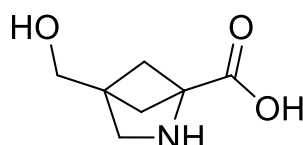
83

Кислоту **82** змішали з хлористим метиленом та прикапували тіонілхлорид. Утворюється розчин помаранчевого відтінку. Кип'ятили на протязі години. Упарювали та розчиняли у тетрагідрофурані. Цю суміш прикапували до водного розчину азиду натрію при  $0^\circ\text{C}$ , після екстрагували толуеном. Органічний шар сушили сульфатом натрія та хлоридом кальція нічь. Відфільтрували та кип'ятили годину, після додали хлоридної кислоти (5H) та кип'ятили ще раз годину. Екстрагували розведеним розчином хлоридної кислоти, промивали хлористим метиленом. Упарювали воду.

Продукт зтирали у суміші етаналу та діетилового етеру (1:1). Отримували білий порошок з виходом 65%

$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$ : 2.43-2.45 (dd, 2H); 2.65-2.67 (dd, 2H); 3.8 (s, 2H); 4.61 (s, 2H)

### Отримання 4-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбонової кислоти

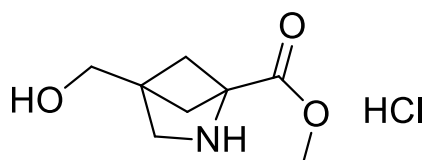


84

Гідрохлорид аміну **83** розчиняли у воді та кип'ятили 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури закисляли до нейтрального рН. Воду упарювали на половину та наносили на іонообмінну смолу. Вимивали водним розчином аміаку. Упарювали. Отримували білий порошок з виходом 70%.

$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$ : 1.73-1.74 (dd, 2H); 2.11-2.13 (dd, 2H); 3.24 (s, 2H); 3,71 (s, 2H)

### Отримання метил 4-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбоксилат гідрохлориду

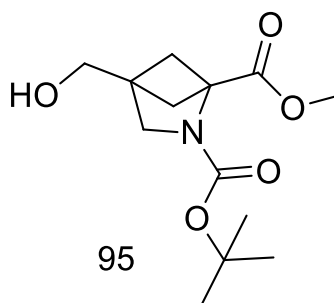


94

Розчиняємо вихідну амінокислоту **84** в метанолі. Охолоджуємо суміш до  $-20^{\circ}\text{C}$  –  $-30^{\circ}\text{C}$ . Починаємо прикапувати тіоніл хлорид. Після завершення прикапування, потрібно витримати від’ємну температуру протягом 30 хв. Далі даємо нагрітись реакційній суміші до кімнатної температури та доводимо до кипіння. Залишаємо кипіти протягом 12 годин. Упарюємо при вакуумі та отримуємо білі кристали (вихід 100%).

$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$ : 1.98 (s, 2H); 2.46 (s, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.88 (s, 5H)

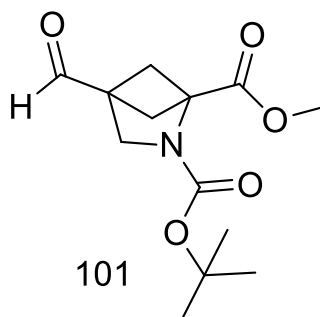
### Отримання метил-2-трет-бутил 4-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1,2-дикарбоксилату



Розчиняємо спирт **94** у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . До цього розчину додаємо триетил амін, потім DMAP (у каталітичних кількостях, еквівалент 0.05). Далі додаємо  $\text{Woc}_2\text{O}$ . Залишаємо на 12 годин. Після цього промиваємо розчин 1М розчином  $\text{NaHSO}_4$ , Органічну фазу відділяємо та сушимо  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Відфільтровуємо. Упарюємо. Отримаємо коричневе масло з виходом понад 85%.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ : 1.42 (s, 9H), 1.77 (d, 2H); 2.02 (d, 2H); 3.39 (s, 2H); 3.77 (s, 3H); 3.82 (s, 2H)

## Отримання 2-трет-бутил 1-метил 4-форміл-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1,2-дикарбоксилату



Методика по Сверну:

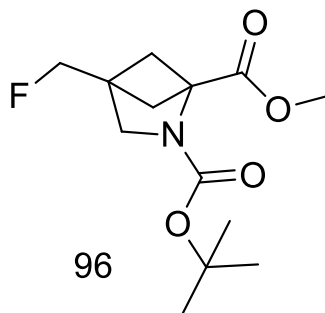
При тоці аргону робимо розчин  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та DMSO. Охолоджуємо розчин до  $-78^\circ\text{C}$  та починаємо додавати у нього оксалілхлорид. Після додавання, витримаємо ту ж температуру впродовж 30 хв. Далі додаємо розчин **95** при  $-78^\circ\text{C}$ . Витримуємо температуру впродовж 30 хв. Додаємо  $\text{Et}_3\text{N}$  і також витримуємо температуру впродовж 30 хв. Даємо розчину нагрітись до кімнатної температури. Промиваємо органічний шар 1M розчином  $\text{NaHSO}_4$ . Сушимо  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Упарюємо.

Методика з реагентом Десс-Мартіна:

Розчиняємо **95** у хлористому метилені. Додаємо до розчину реагент Десс-Мартіна. Залишаємо на 48 год. Відфільтровуємо, промиваємо фільтрат водою. Сушимо органічну фазу  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Упарюємо. Вихід складає понад 70%.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.42 (s, 9H), 1.77 (d, 2H); 2.02 (d, 2H); 3.39 (s, 2H); 3.77 (s, 3H); 3.82 (s, 2H)

**Отримання 2-трет-бутил 1-метил 4-(флуорометил) -2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1,2-дикарбоксилату**



Розчиняємо **95** у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , охолоджуємо розчин до  $-30^\circ\text{C}$ . При тоці аргону починаємо прикапувати Morph-DAST, тримаючи температуру у діапазоні від  $-25^\circ\text{C}$  до  $-30^\circ\text{C}$ . Даємо нагрітись до кімнатної температури та залишаємо на 12 год. Після додаємо  $\text{NaHCO}_3$  (може бути нагрів, тому заздалегідь потрібно підготувати холодну баню). Відділяємо органічний шар, сушимо його за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Упарюємо. Вихід 60%.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.44 (s, 9H), 1.82-1.84 (dd, 2H); 2.09 (d, 2H); 3.43 (s, 2H); 3.79 (s, 3H), 4.53-4.63 (d, 2H)

## Висновки

1. Результати аналізу літературних джерел вказують на перспективи використання похідних конформаційно жорстких циклічних амінокислот в дизайні пептидоміметиків, моделей пептидів та біологічно активних сполук з високою селективністю біологічної дії: антифеданти, протитромботичні речовини, антибактеріальні, антигіпертензивні, канцеростатичні, цитотоксичні речовини.
2. Проведено модифікації методик стадій синтезу для отримання вихідної амінокислоти та синтезовано альдегідо- та карбоксипохідні метанопроліну. У майбутньому плануються синтезувати усі цільові фторні аналоги. Чистоту одержаних похідних та повноту проходження реакцій було підтверджено за допомогою методів ТШХ, GCMS, LCMS, NMR.
3. Виходи одержаних продуктів 3-хлоро-2,2-біс(хлорометил)пропан-1-олу, 3,3-біс(хлорометил)оксетану, дипропан-2-іл 2-оксаспіро[3.3]гептан-6,6-дікарбоксилату, 5-(хлорометил)-2-оксо-3-оксабіцикло[3.1.1]гептан-1-карбонової кислоти, 1-аміно-5-(хлорометил)-2-оксо-3-оксабіцикло[3.1.1]гептан-2-он гідрохлориду, (метил-4-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбоксилат гідрохлориду, 4-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбонової кислоти, метил 4-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбоксилат гідрохлориду, метил-2-трет-бутил-4-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1,2-дикарбоксилату, 2-трет-бутил-1-метил 4-форміл-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1,2-дикарбоксилату, 2-трет-бутил 1-метил 4-(флуорометил) -2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1,2-дикарбоксилату становили від 70% до 100%.

## Список літератури

1. Hanessian, S.; Auzzas, L. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1241–1251.
2. Komarov, I. V.; Grygorenko, O. O.; Turov, A. V.; Khilya, V. P. *Russ. Chem. Rev.* 2004, 73, 785–810.
3. (a) Wilkinson, J. A. *Chem. Rev.* 1992, 92, 505. (b) *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Application*; Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolskii, L. M., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1993
4. Harper, D. B.; O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* 1994, 11, 123.
5. Panday, S. K. *Tetrahedron: Asymmetry* 2011, 22, 1817–1847
6. Rammeloo, T.; Stevens, C. V.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6509–6513.
7. Grygorenko, O. O.; Artamonov, O. S.; Palamarchuk, G. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin O. V.; Komarov, I. V. *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 252–258.
8. Malpass, J. R.; Patel, A. B.; Davies, J. W.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9348–9355.
9. Patel, A. B.; Malpass, J. R. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 7005–7009.
10. Gorres, K. L.; Edupuganti, R.; Krow, G. R.; Raines, R. T. *Biochemistry* 2008, 47, 9447–9455.
11. *Fluorine-containing Amino Acids, Synthesis and Properties*; Kukhar, V. P., Soloshonok, V. A., Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, West Sussex, England, 1995
12. Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* 1997, 53, 12789–12854.
13. Grauer, A.; König, B. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 5099–5111.
14. The synthesis of 2,4-methanoproline (1) was previously reported without experimental detail. (a) Hughes, P.; Martin, M.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 4579. (b) Pirrung, M. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 4577. A synthesis of 2,4-methanoglutamic acid was recently reported: Gaoni, Y. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 1591
15. Liu, R. S. H.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1892
16. Painter, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, 69, 229–232
17. Yoshifuji, S.; Matsumoto, H.; Tanaka, K.; Nitta, Y. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 2963–2964
18. Carlsen, P. H. J.; Kabuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 3936–3938.

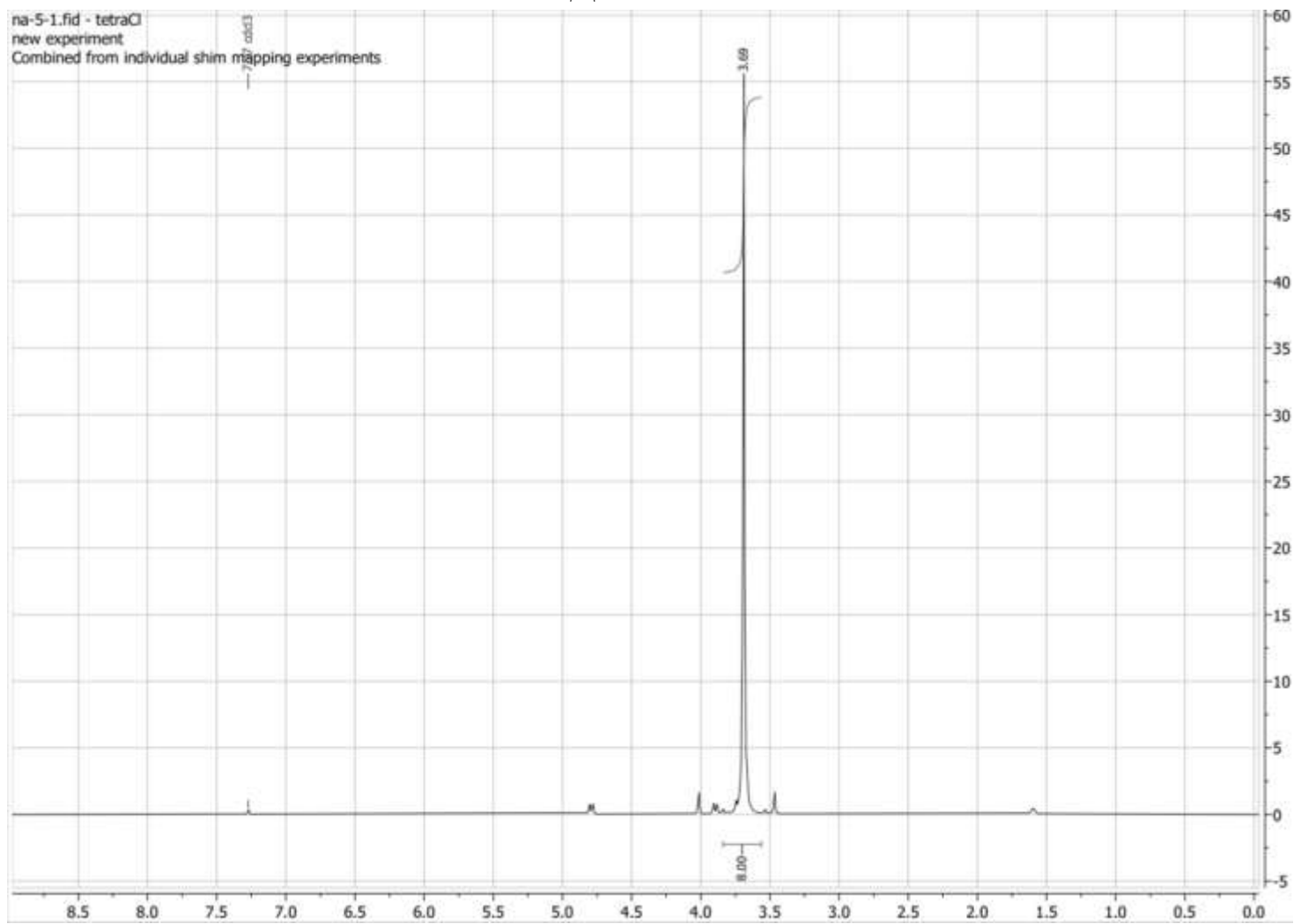
19. Pavel K. Mykhailiuk, Vladimir Kubyshkin, Thorsten Bach, and Nediljko Budisa *J. Org. Chem.* 2017
20. Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *Fluorine in Bioorganic Chemistry*; John Wiley and Sons: New York, 1991.
21. *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*; Filler, R., Kobayashi, Y., Yagupolskii, L. M., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1993.
22. (a) Lewis, A.; Wilkie, J.; Rutherford, T. J.; Gani, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1998, 3777. (b) O'Connell, C. E.; Rowell, C. A.; Ackermann, K.; Garcia, A. M.; Lewis, M. D.; Kowalczyk, J. *J. Chem. Pharm. Bull.* 2000, 48, 740.
23. Motherwell, W. B.; Tozer, M. J.; Ross, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1989, 1437.
24. Xiao-Long Qiu, Feng-Ling Qing *Synthesis* 2004, No. 3, 334–340
25. Karla Mahender Reddy, Eswar Bhimireddy, Barla Thirupathi, Simon Breitler, Shunming Yu, and E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138, 7, 2443-2453
26. (a) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* 1997, 97, 757. (b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Tetrahedron* 2000, 56, 7613.
27. Initial characterization in simple model compounds has been reported in: a) Delaney, N. G.; Madison, V. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6635-6641; b) Flippen-Anderson, J. F.; Gilardi, R.; Karle, I. L.; Frey, M. H.; Opella, S. J.; Gierasch, L. M.; Goodman, M.; Madison, V.; Delaney, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6609-6614; c) Torbeev, V. Y.; Fumi, E.; Ebert, M.-O.; Schweizer, W. B.; Hilvert, D. *Helv. Chim. Acta* 2012, 95, 2411-2420
28. A structural survey has been presented in: De Poli, M.; Moretto, A.; Crisma, M.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Toniolo, C. *Chem. Eur. J.* 2009, 15, 8015-8025
29. An effect on oligomerization properties of  $\alpha$ 2-microglobulin reported in: Torbeev, V.; Ebert, M.-O.; Dolenc, J.; Hilvert, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 2524-2535
30. Pfizer INC.;TUNEY, Lawrence N.; SUKURU, Sai Chetan K; BHAT, Abhijit S. WO2017/134547 A1, 2017
31. John R. Malpass, Anup B. Patel, John W. Davies, and Sarah Y. Fulford. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9348-9355
32. (a) Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J.C.; Pannell, L.; Daly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 3475-3478. For leading references to epibatidine analogue synthesis, see: (b)Carroll,

- F. I.; Lee, J. R.; Navarro, H. A.; Ma, W.; Brieady, L. E.; Abraham, P.; Damaj, M. I., Martin, B. R. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 4755-4761 and (c) Wei, Z.-L.; George, C.; Kozikowski, A. P. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3847-3850
33. For leading reviews and references to nAChR affinities, see: (a) Astles, P. C.; Baker, S. R.; Boot, J. R.; Broad, L. M.; Dell, C. P.; Keenan, M. *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* 2002, 1, 337-348. (b) Tønder, J. E.; Olesen, P. H. *Curr. Med. Chem.* 2001, 8, 651-674. (c) Lloyd, G. K.; Williams, M. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 292, 461-467. (d) Curtis, L.; Chiodini, F.; Spang, J. E.; Bertrand, S.; Patt, J. T.; Westera, G.; Bertrand, D. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 393, 155-163. (e) Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 4169-4194. (f) Tønder, J. E.; Hansen, J. B.; Begtrup, M.; Petterson, I.; Rimvall, K.; Christensen, B.; Ehrbar, U.; Olesen, P. H. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 4970-4980. For earlier work on the nAChR, see: (g) Bencherif, M.; Schmitt, J. D.; Bhatti, B. S.; Crooks, P.; Caldwell, W. S.; Lovette, M. E.; Fowler, K.; Reeves, L.; Lippiello, P. M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998, 284, 886-894. (h) Glennon, R. A.; Herndon, J. I.; Dukat, M. *Med. Chem. Res.* 1994, 4, 461-473
  34. LEAD THERAPEUTICS, INC. US2009/62268 A1, 2009
  35. Examples of alternative heterocycles incorporated into the epibatidine framework and into analogues include the following. (a) Methylisoxazole in epiboxidine: Badio, B.; Garraffo, H. M.; Plummer, C. V.; Padgett, W. L.; Daly, J. W. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 321, 189-194
  36. Vasiuta, R. I., & Gorichko, M. V. (2014). Synthesis of 4-hydroxymethyl-2,4-methanoproline. *Tetrahedron Letters*, 55(2), 466–468.
  37. Rammeloo, T.; Stevens, C. V.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6509–6513.
  38. Grygorenko, O. O.; Artamonov, O. S.; Palamarchuk, G. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. V. *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 252–258.
  39. Malpass, J. R.; Patel, A. B.; Davies, J. W.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9348–9355.
  40. Rammeloo, T.; Stevens, C. V. *Chem. Commun.* 2002, 250–251.
  41. Hughes, P.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4793–4796.
  42. Tkachenko, A. N.; Radchenko, D. S.; Mykhailiuk, P. K.; Grygorenko, O. O.; Komarov, I. V. *Org. Lett.* 2009, 11, 5674–5676.

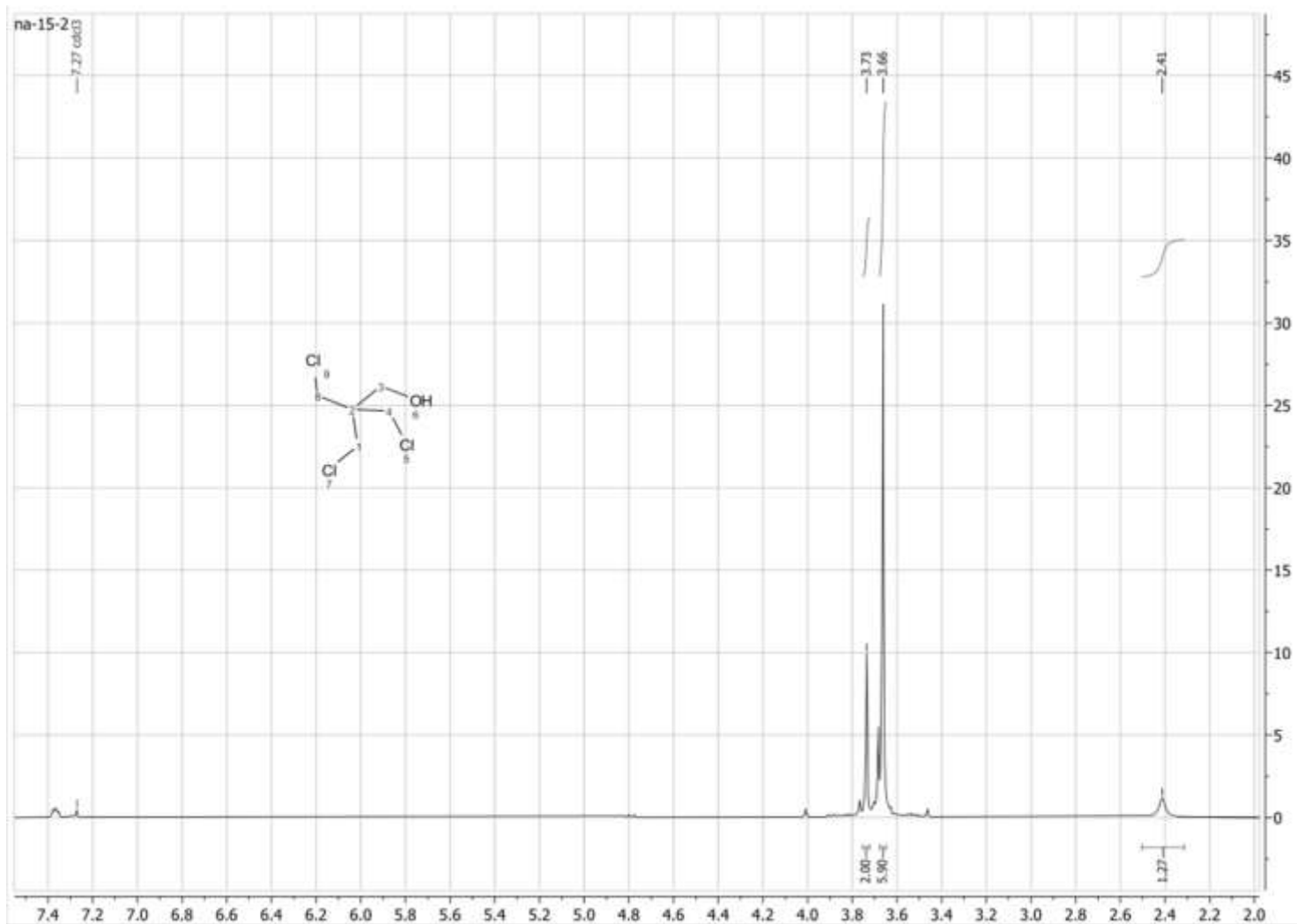
43. Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 1321–1323.
44. Beeken, P.; Bonfiglio, J. N.; Hasan, I.; Piwinski, J. J.; Weinstein, B.; Zollo K. A.; Fowler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 6677–6682.
45. Sichuan Gooddoctor Pharmaceutical Group Co., Ltd.; Wu, Lingyun; Zhang, Peng; Zhang, Li; Li, Jian; Chen, Shuhui; Geng, Funeng; Chen, Yongmei; Liu, Bin; Ma, Xiuying, CN105566324, 2016, A
46. Pickering L, Malhi BS, Coe PL, Walker RT. Synthesis of a Novel Nucleoside Analogue  $M e o \sim C O O M e M e O$  ., 1995;51(9):2719-2728.
47. Rosen T, Chu J, Lico I. *J. Med. Chem.* 1988; 1598-1611
48. Omura, K.; Swern, D. (1978). "Oxidation of alcohols by "activated" dimethyl sulfoxide. A preparative, steric and mechanistic study". *Tetrahedron.* 34 (11): 1651–1660
49. H. Ohrui, S. Kohgo, K. Kitano, S. Sakata, E. Kodama, K. Yoshimura, M. Matsuoka, S. Shigeta and H. Mitsuya, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4516–4525
50. Диссертация по химии, на тему "Синтез  $\beta$ -фторсодержащих  $\alpha$ -аминокислот, их производных и аналогов". Осипов, Сергей Николаевич. Российская академия наук. Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова. Москва 2002
51. Masayuki Kirihara,\* Tomofumi Takuwa, Toshihiro Kambayashi, Takefumi Momose and Yoshio Takeuchi; *J. Chem. Research (S)*, 1998
52. Andrii V. Bezdudny, Denis Klukovsky, Natalia Simurova, Pavel K. Mykhailiuk, Oleg V. Shishkin, d Yurii M. Pustovita, *Synthesis* 2011, No. 1, 119–122
53. Yanchuan Zhao, Weizhou Huang, Lingui Zhu, Jinbo Hu, *Organic Letters* 2010, 12, 7, 1444-1447
54. Yue Pan, Jian Qiu and Richard B. Silverman, *Journal of Medicinal Chemistry* 2003, 46, 25, 5292-5293

# Додатки

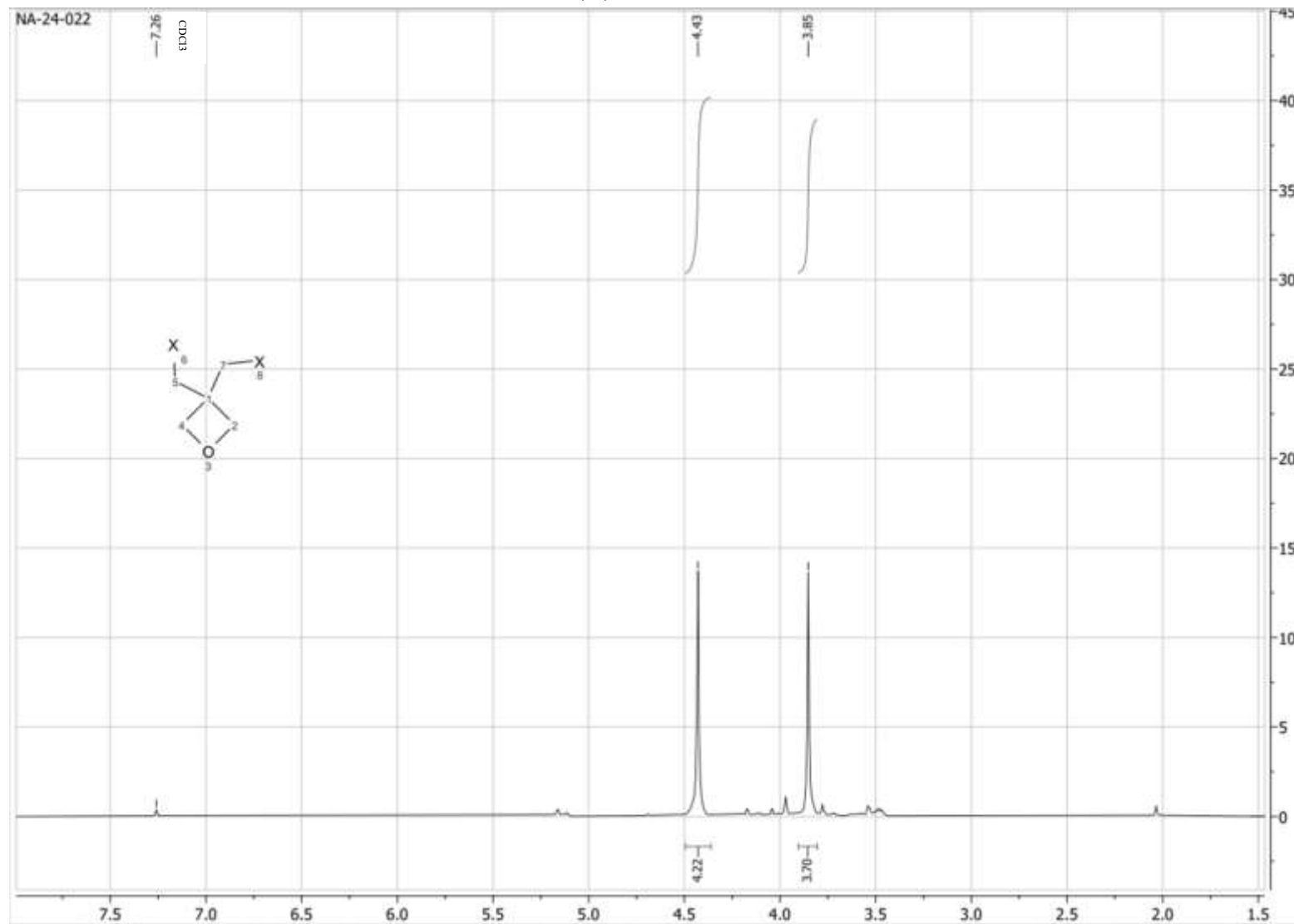
## Додаток 1



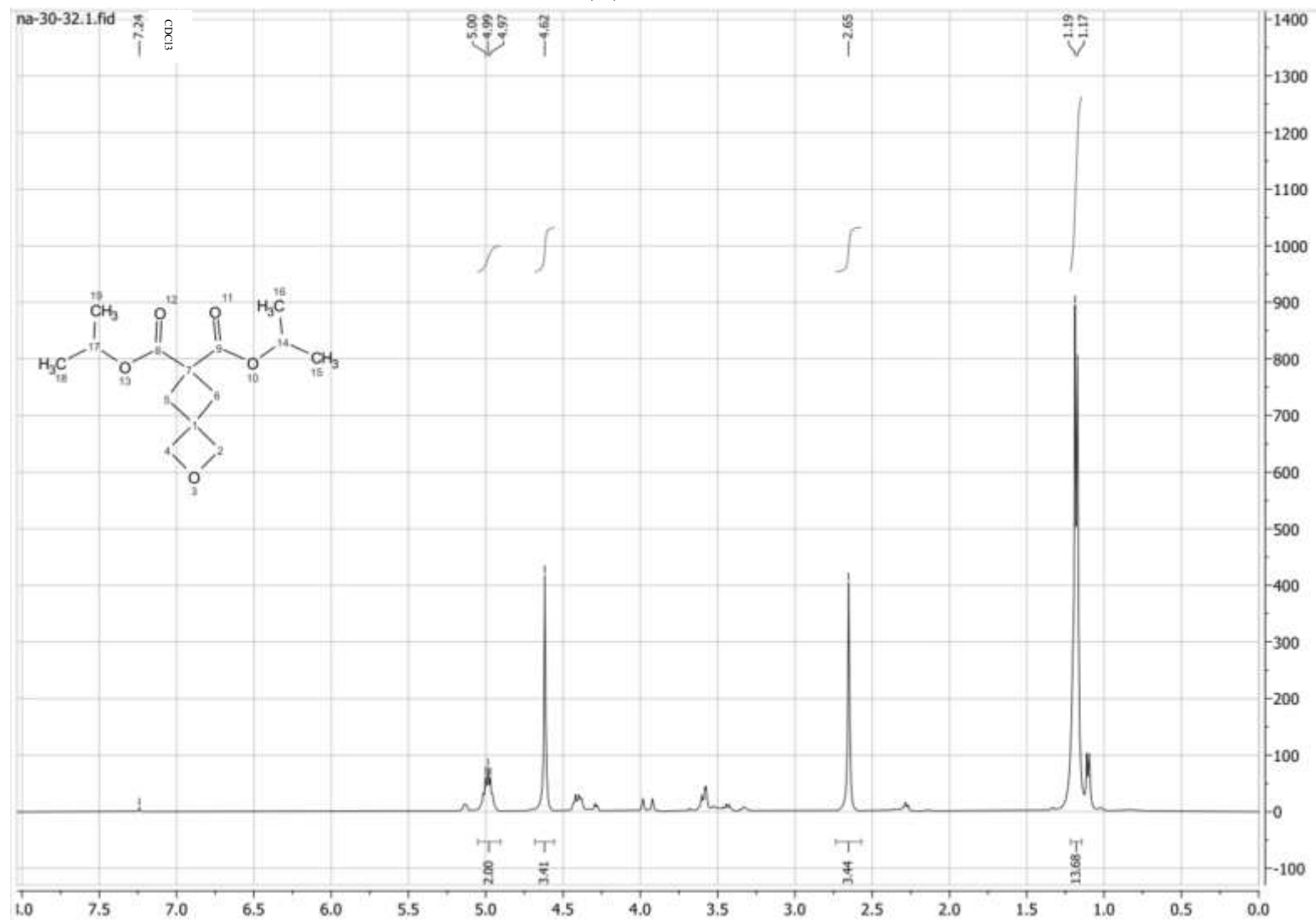
# Додаток 2



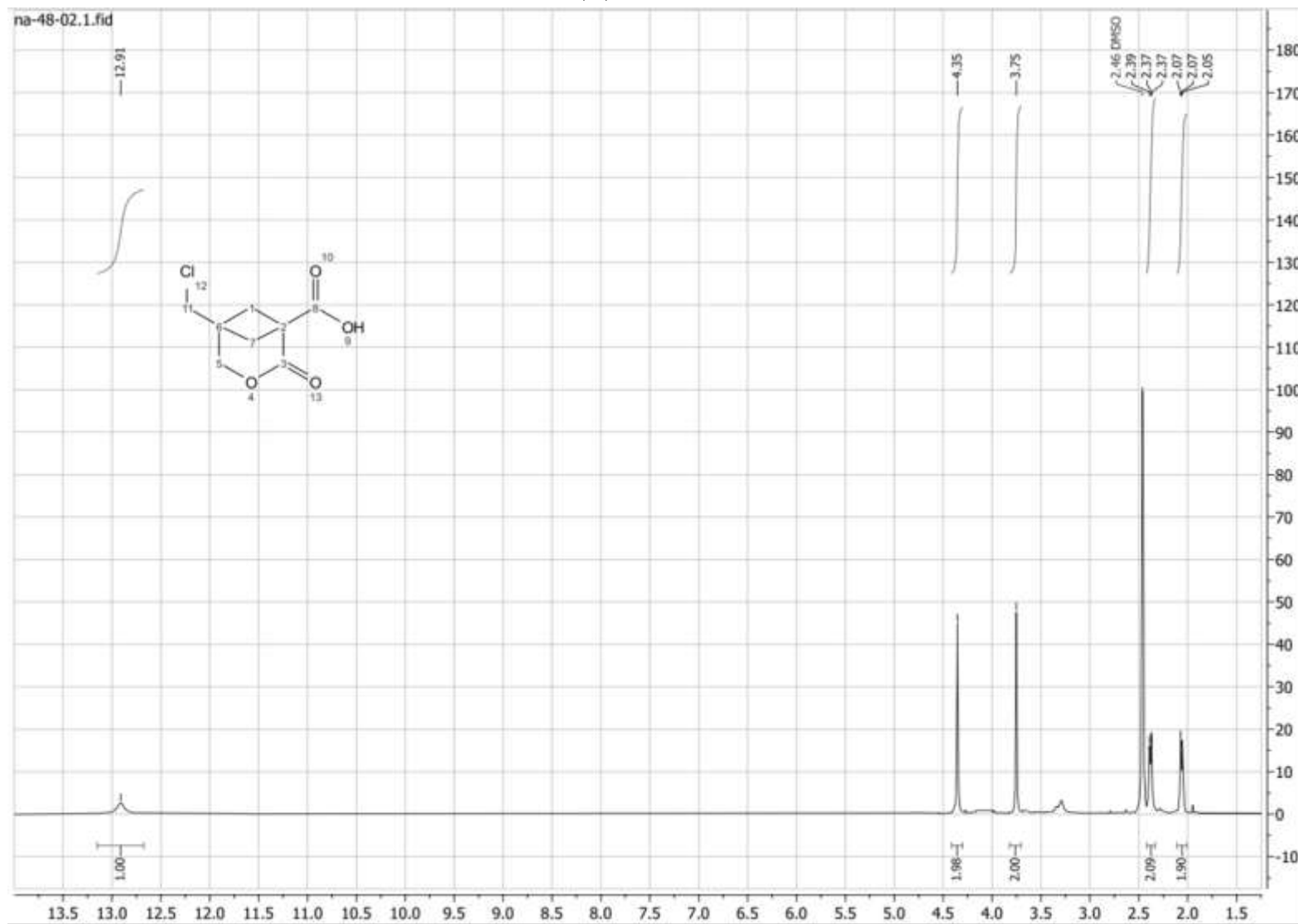
# Додаток 3



# Додаток 4

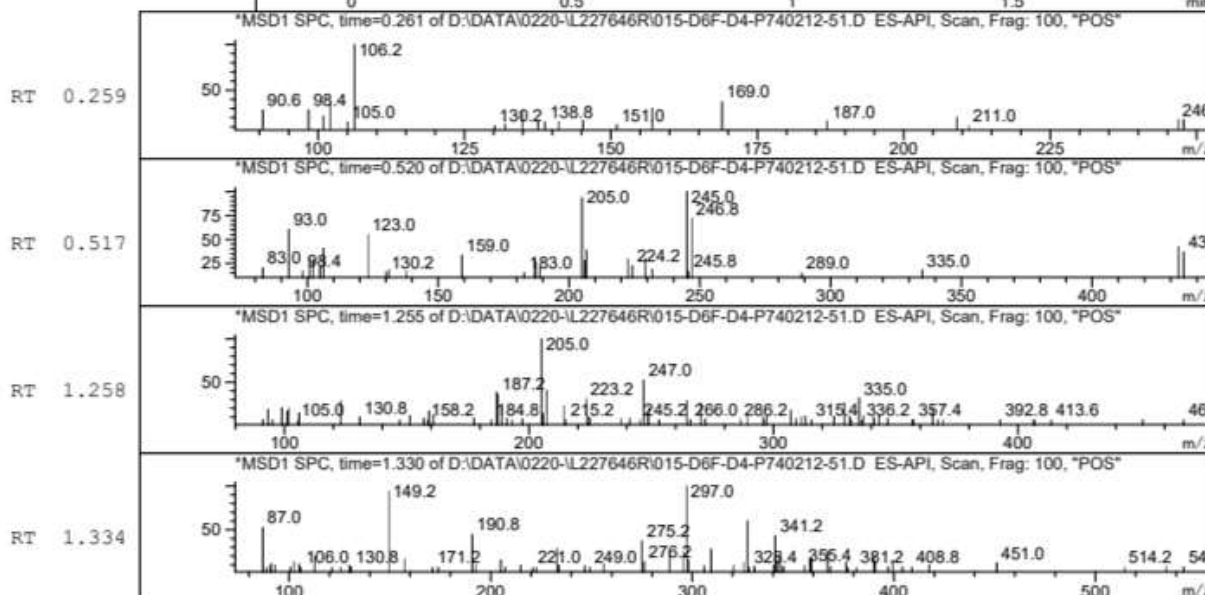
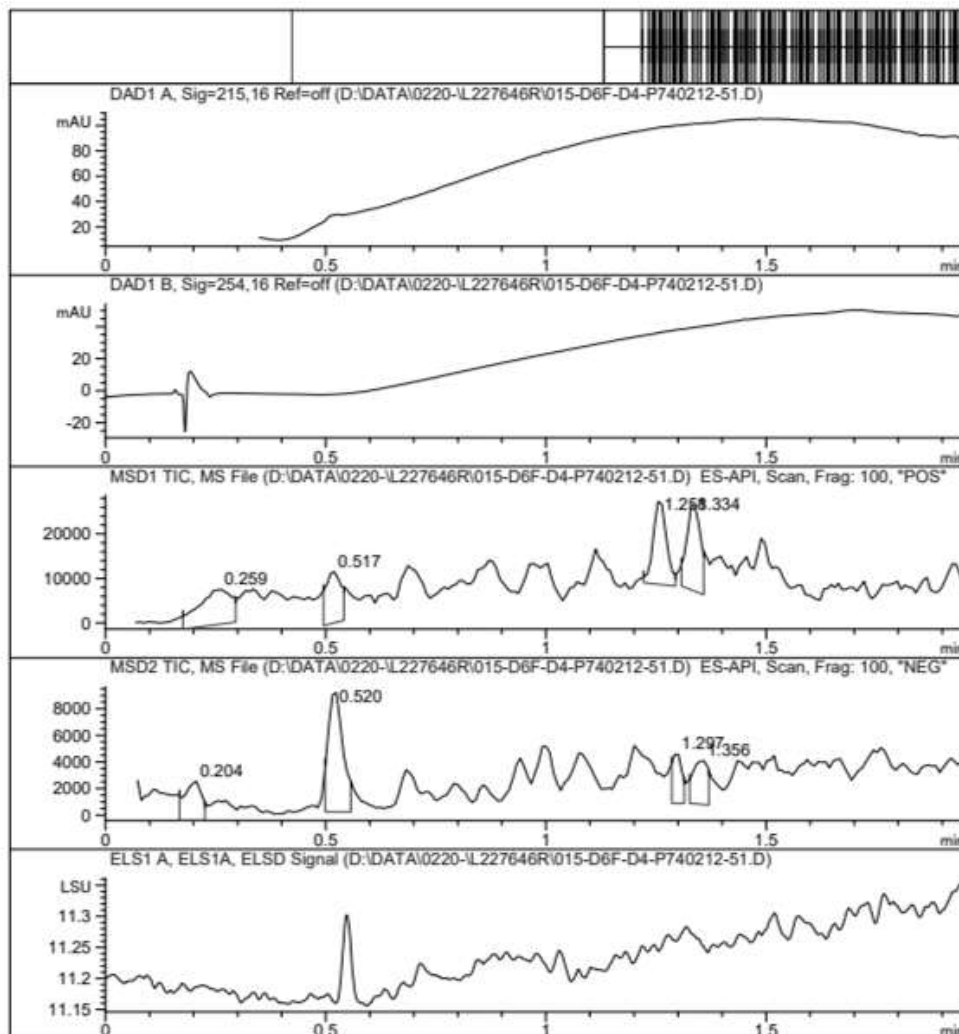


# Додаток 5

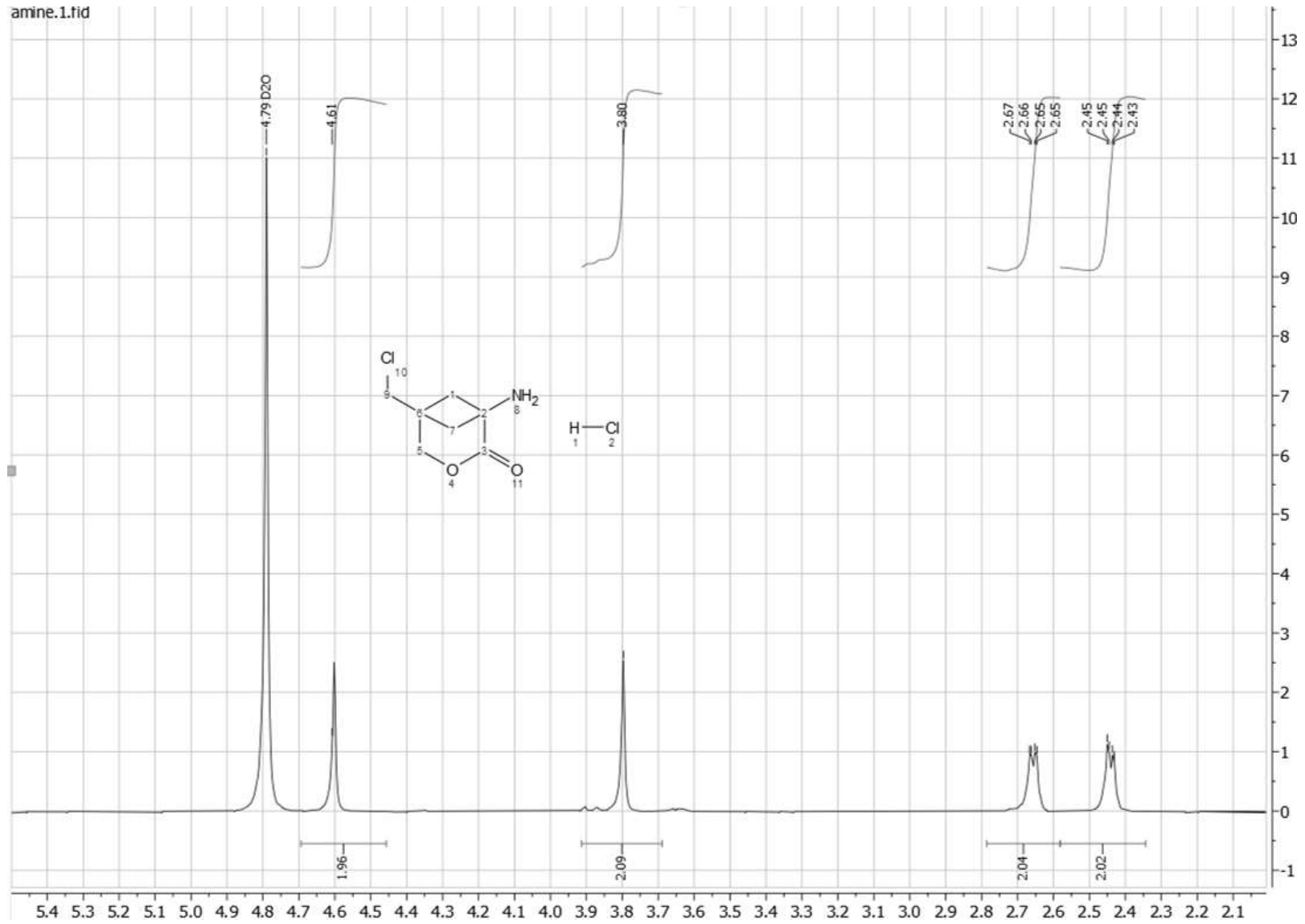


# Додаток 6

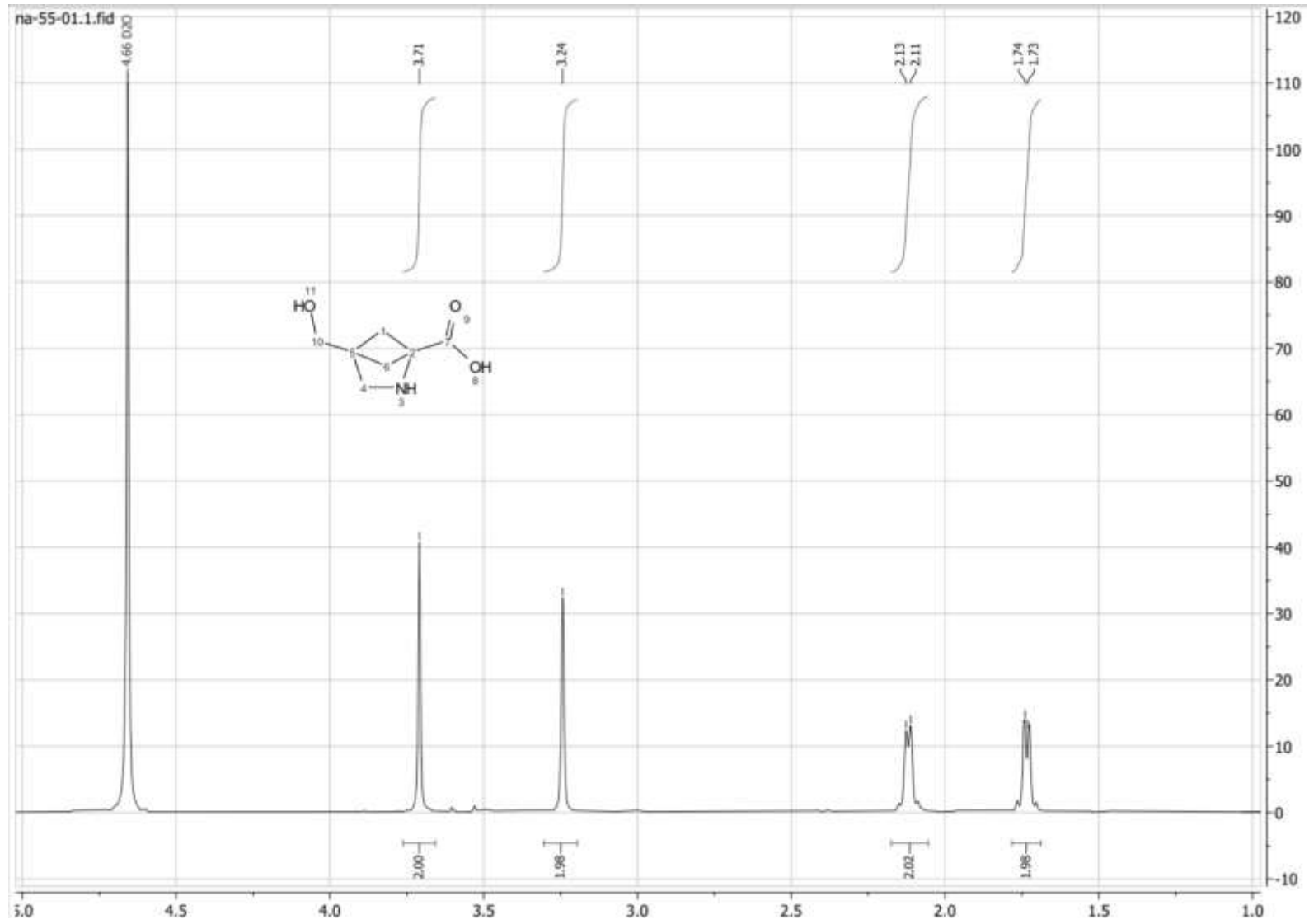
Mol Wt  
Exact Mass



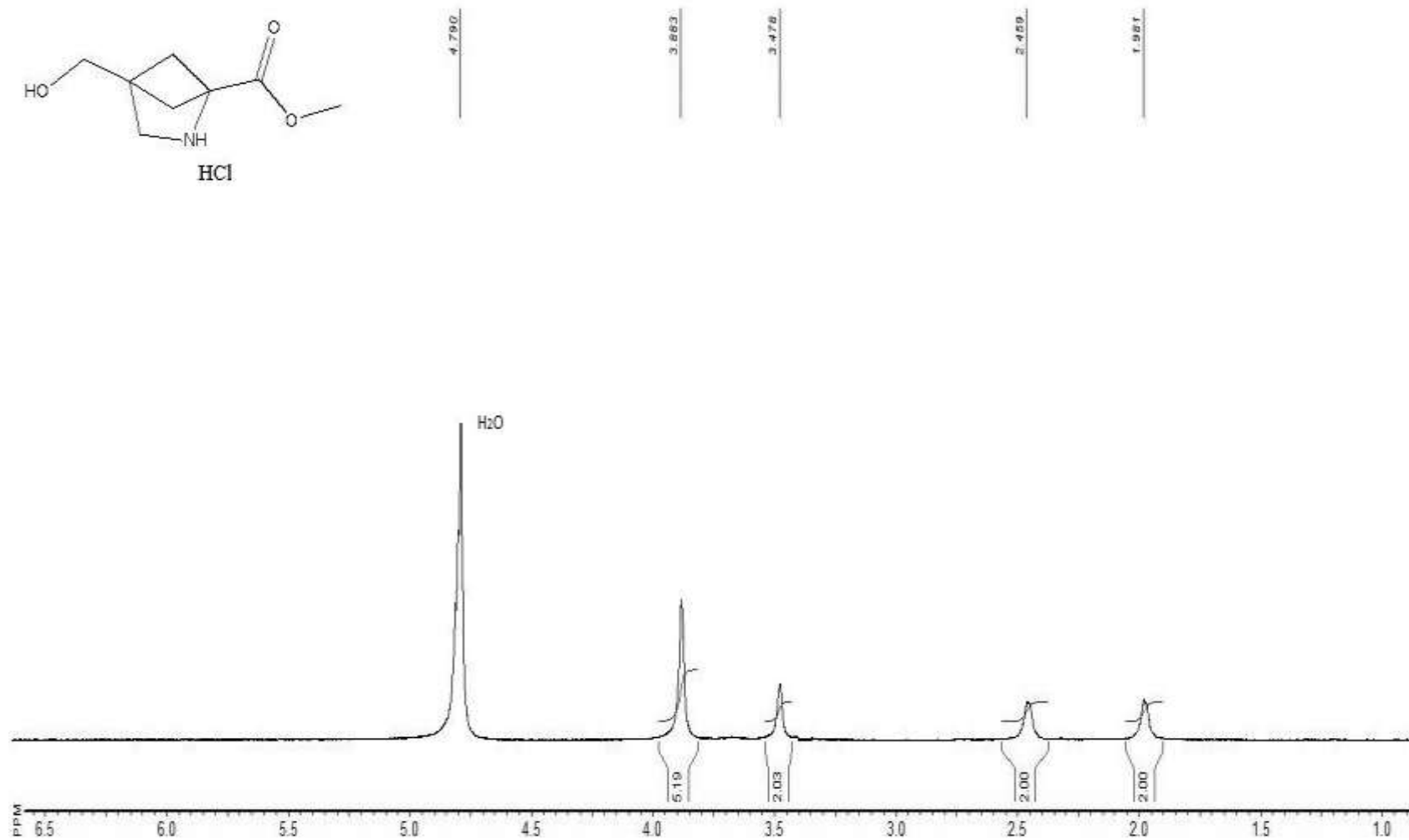
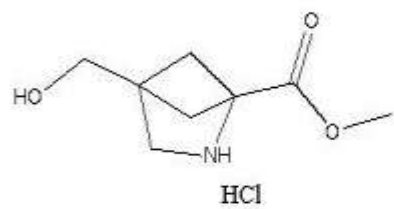
# Додаток 7



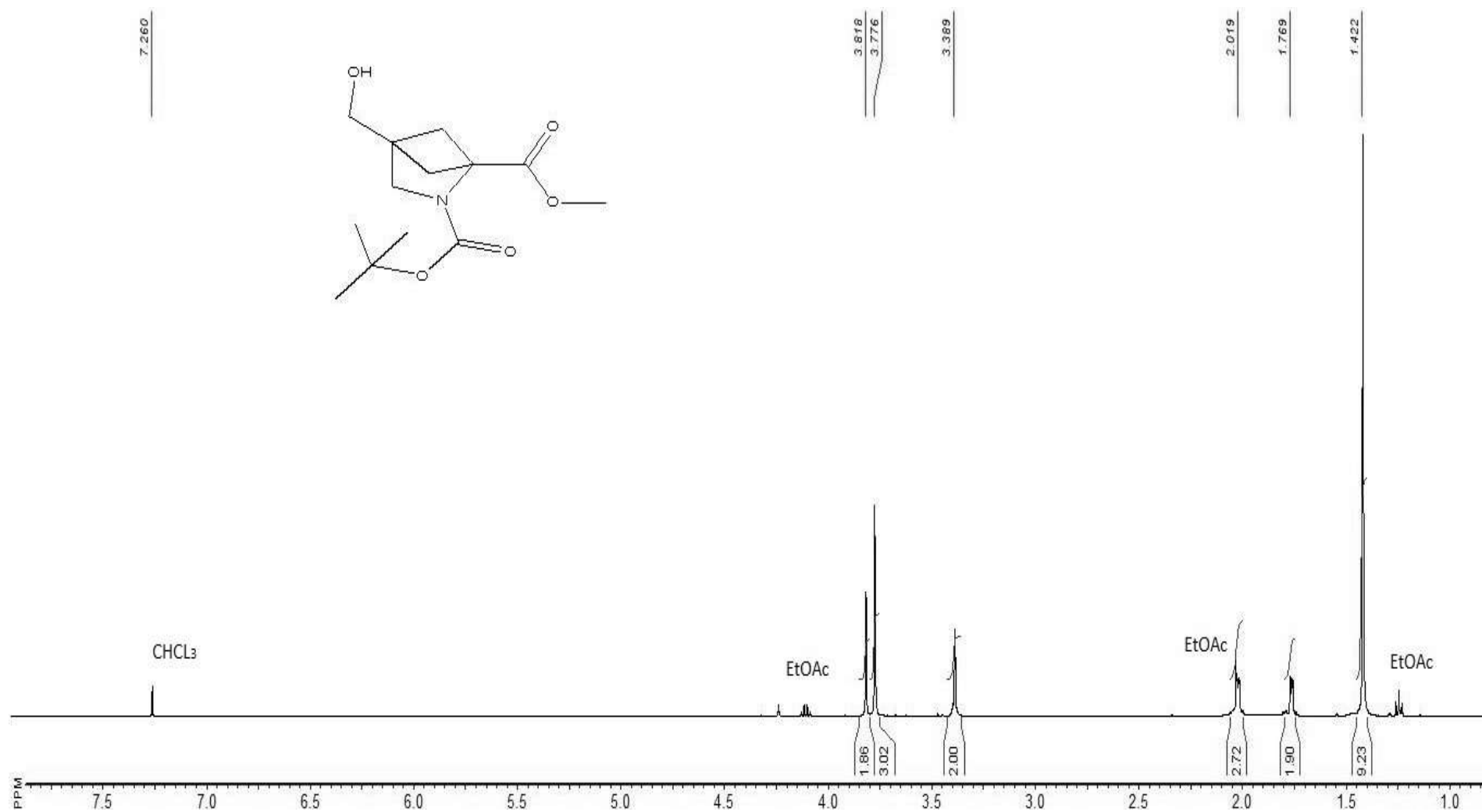
Додаток 8



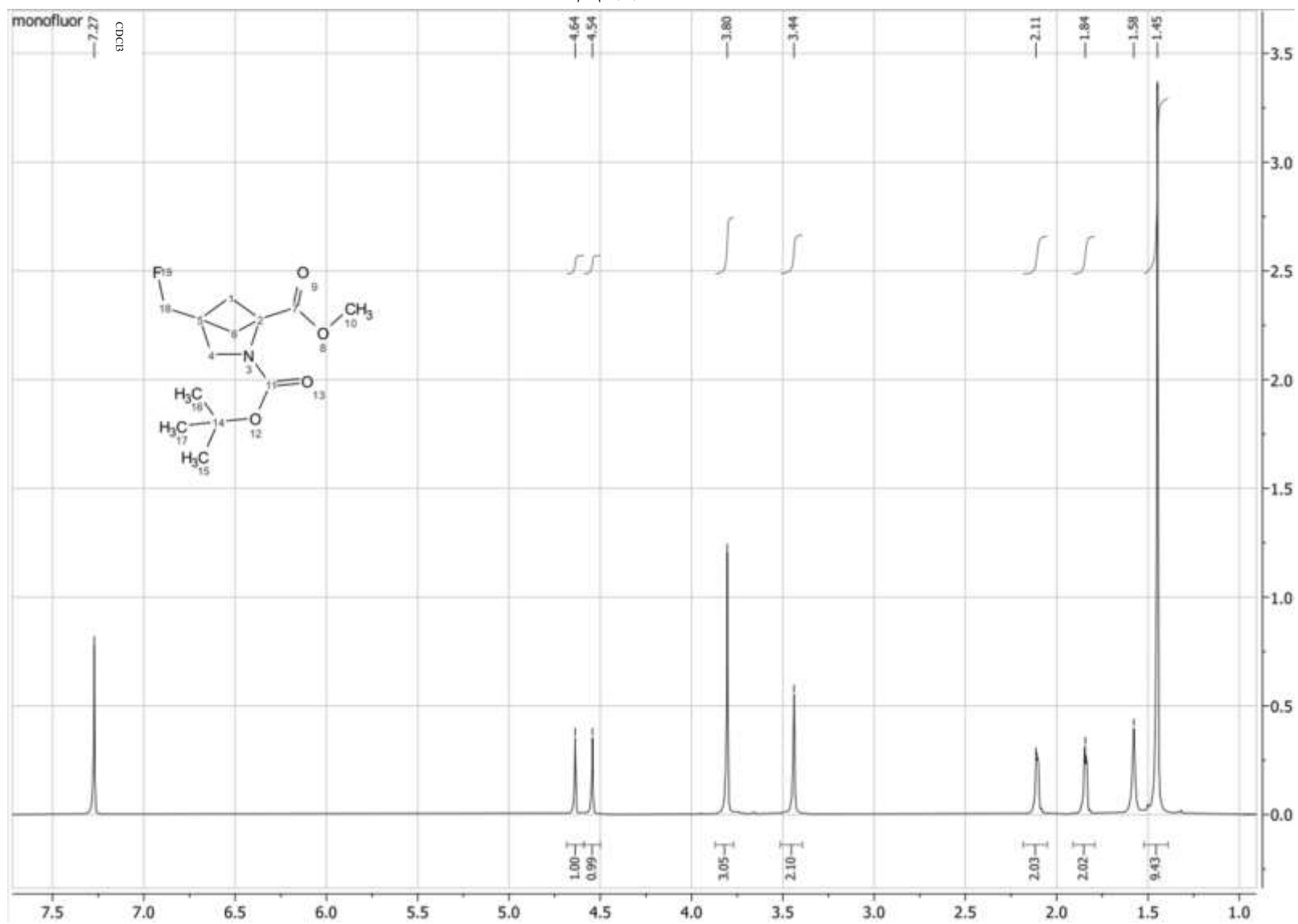
# Додаток 9



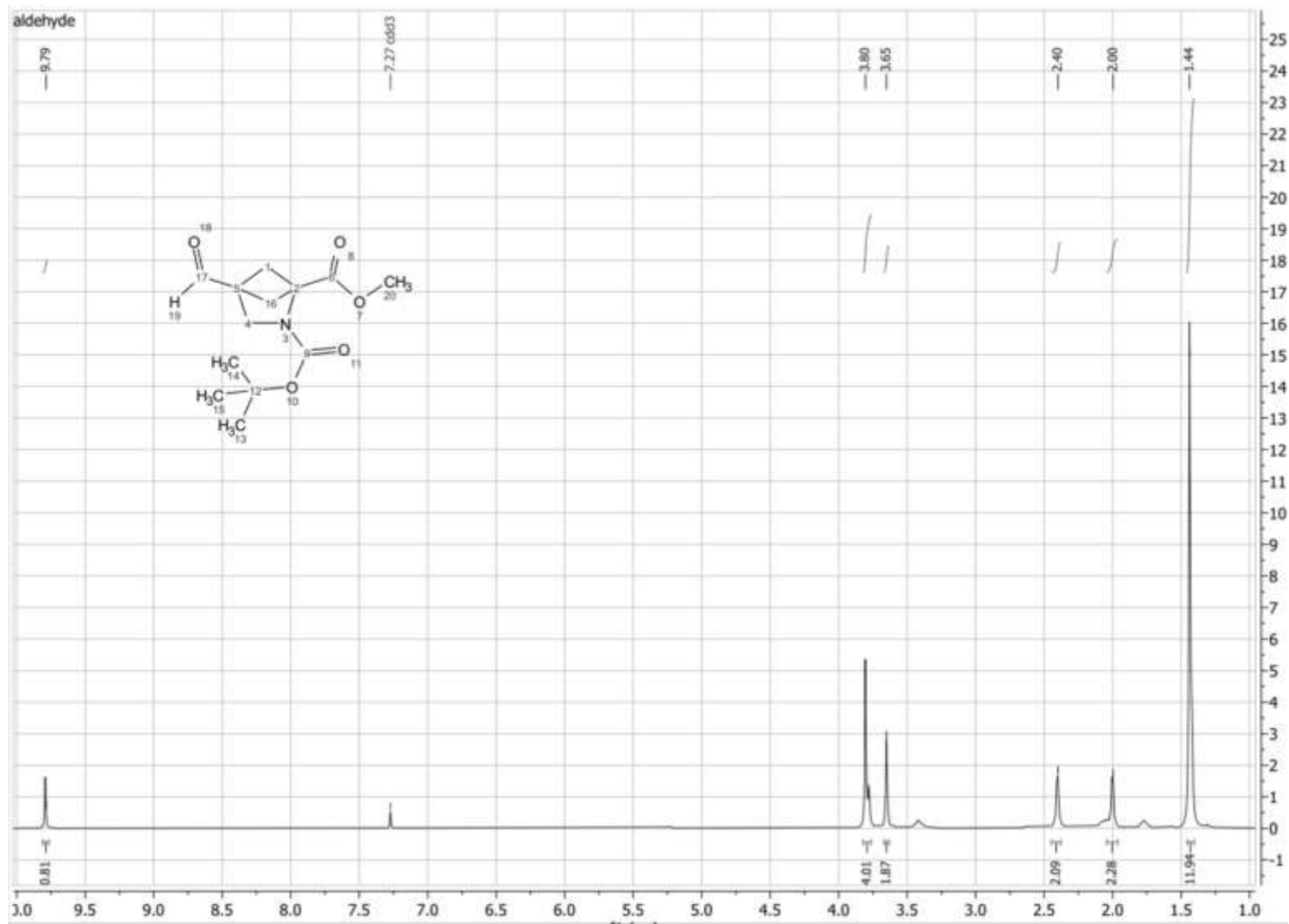
# Додаток 10



# Додаток 9



# Додаток 10



# Додаток 11

