

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
д.х.н., професор Ігор Володимирович Комаров
Протокол № ____ засідання кафедри
Від « ____ » _____ 2020 року

**СИНТЕЗ НОВИХ ЦИКЛІЧНИХ ДІАМІНІВ ІЗ
ДИФЛУОРОМЕТИЛЕНОВОЮ ЛАНКОЮ**

Дипломна магістерська робота
студента 2-го курсу магістратури
денної форми навчання
за спеціальністю 102 Хімія
Агуновича Володимира Андрійовича

Науковий керівник:
к.х.н, ст.н.с., зав. відділу ІБОНХ НАНУ

Герус Ігор Іванович

Науковий керівник від кафедри:
д.х.н., проф. **Комаров Ігор Володимирович**

Оцінка захисту роботи

ІБОНХ НАНУ

Київ - 2020

Анотація

Розроблено загальний та зручний метод синтезу 7-9-членних циклічних діамінів із дифлуорометиленовою ланкою, що дозволяє отримувати дані сполуки в мультиграмових кількостях. За даним методом отримано набір нітрогеновмісних насичених гетероциклів із різноманітними алкільними замісниками.

Разработан общий и удобный метод синтеза 7-9-членных циклических диаминов с дифлуорометиленовым звеном, позволяющий получать данные соединения в мультиграммовых количествах. С помощью данного метода получено набор азотсодержащих насыщенных гетероциклов с различными алкильными заместителями.

The new common and effective synthetic method to 7-9 membered cyclic diamines with difluoromethylene fragment was developed and the aimed compounds were synthesized in multigram quantities. The number of new nitrogen-containing saturated heterocycles bearing various alkyl substituents was obtained by the method.

Ключові слова: синтез, 7-9-членні циклічні діаміни, дифлуорометиленова ланка.

Зміст

1.	Літературний огляд	3
2.	Обговорення експериментальних даних	9
3.	Експериментальна частина	15
4.	Висновки	28
5.	Список літератури.....	29
6.	Додаток.....	30

1. Літературний огляд

Насичені циклічні молекули із розміром циклу більше шести можуть представляти інтерес як ліганди для координаційних сполук [1] та як фрагменти різноманітних біологічно активних молекул.

Уже зараз на ринку є медпрепарати, молекула яких містить 1,4-діазепановий фрагмент у своєму складі:

- фасудил та його похідна ріпасудил - інгібітори Rho-асоційованої протеїнкінази, вазодилататори

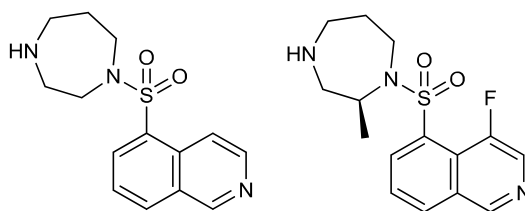


Рис 1.1

- емедастин – антигістамінний засіб, антагоніст H₁-рецептору

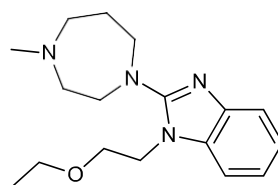


Рис 1.2

- гомохлороциклізін – ще один антигістамінний засіб

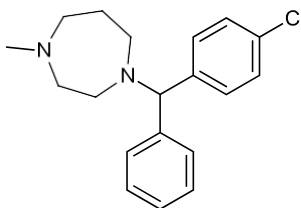


Рис 1.3

- гомопіпрамол – представник трициклічних антидепресантів

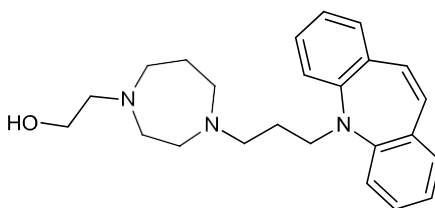


Рис 1.4

- суворексант – антагоніст орексинових рецепторів, снодійне

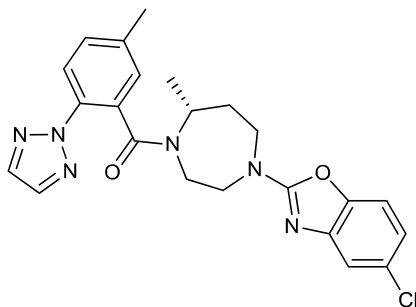


Рис 1.5

- буназосин – антагоніст α_1 -адренорецепторів

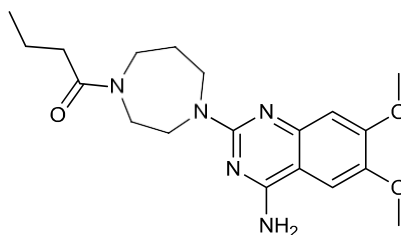


Рис 1.6

За даними сайту DrugBank, на травень 2020 року ведеться розробка ще 8 лікарських засобів із вищезазначеним фрагментом: як похідних перелічених препаратів, так і нових.

Введення атомів Флуору є поширеною модифікацією молекули для зміни її біологічної активності. Висока електронегативність Флуору може мати виражений вплив на основність сусідніх аміногруп. Його висока метаболічна стабільність, а також досить малий стеричний ефект робить дифлуорометиленову групу цікавою заміною $-CH_2-$, $-CH-OH-$, $-O-$ та $-C(O)-$ ланки в лікарських засобах. Крім того, атом Флуору може бути акцептором водневого зв'язку, що забезпечує додаткову точку взаємодії з розчинниками та біомолекулами [2].

У науковій літературі є небагато відомостей про синтез циклічних діамінів з дифлуорометиленовою ланкою.

Групою шведських вчених було вперше отримано найпростіший представник цього класу сполук - 3,3-дифлуоро-1,5-діазепан **1.1**, а також (R)-6-метил-3,3-дифлуоро-1,5-діазепан **1.2** шляхом проведення гетероциклізації дизахищеного

етилендіаміну з 1,3-дибромопропан-2-олом та подальшим окиснення гідроксильної групи. Деоксофторування кетогрупи дає змогу ввести атоми Флуору в необхідне положення [2].

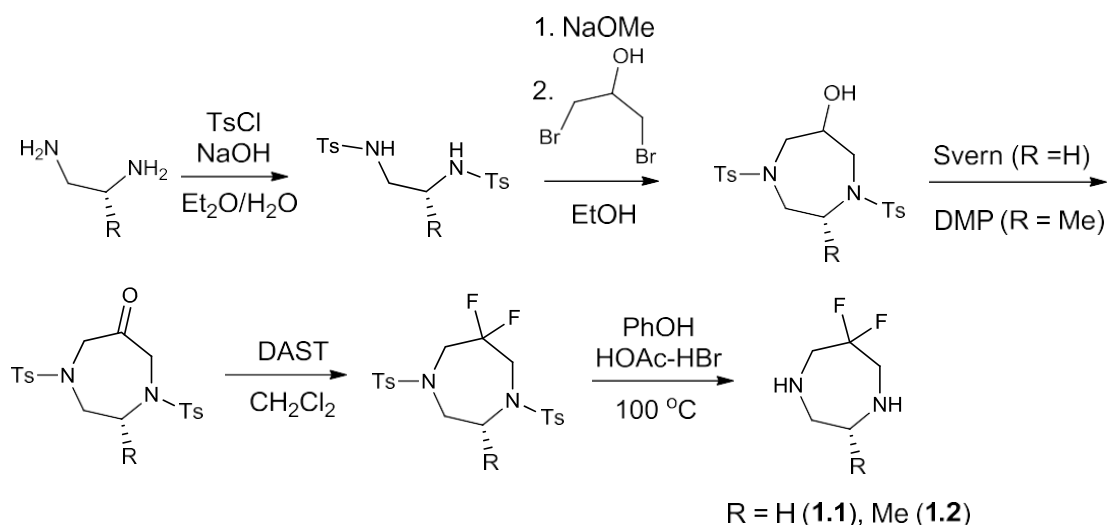


Схема 1.1

Даний метод важко назвати загальним для отримання різноманітних циклічних діамінів із дифлуорометиленою ланкою, адже введення метильного замісника в кільце супроводжується значним зменшенням виходу стадії деоксофторування (з 80% до 37%) та жорсткими умовами зняття тозильних захисних груп.

В статті співробітників університету Нанкіну описано спосіб синтезу анельованих з піролом(1.3) чи індолом (1.4) бензодіазепінів [3].

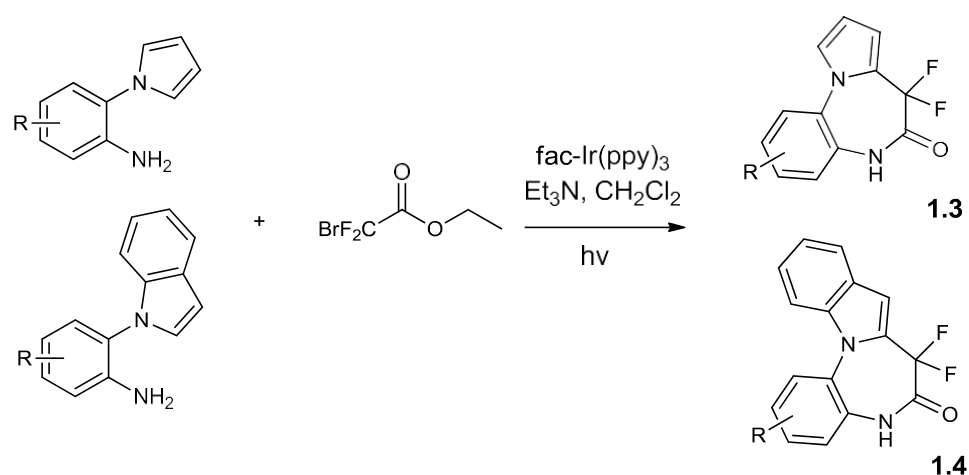


Схема 2.2

Як флуоровмісний прекурсор використано етил-бромдифлуороацетат, який добре вступає в реакції, що мають у своїй основі радикальний механізм.

Даний метод сильно обмежений колом субстратів для циклізації та потребує використання дорогого іридієвого каталізатора.

В наступному ряді публікацій було синтезовано діазепанони із -CF₂-ланкою в рамках досліджень кореляції між будовою молекули та її біологічною активністю для розробки медпрепаратів. Описані нижче методи отримання гетероциклів обмежені вузьким колом вихідних речовин, які було обрано для введення необхідних груп в різні положення досліджуваних молекул.

- Інгібітор PLK1 (polo-like kinase 1) [4]. Реакція між N-заміщеними естерами 3-аміно-2,2-дифлуорпропанових кислот та дихлорнітропіримідином, відновлення нітрогрупи та циклізація аміноестеру дає змогу отримати ряд спряжених із гетероароматичним циклом діазепанонів **1.5**. У цьому дослідженні молекула з дифлуорометиленою ланкою показала найкращі результати у біологічних тестах.

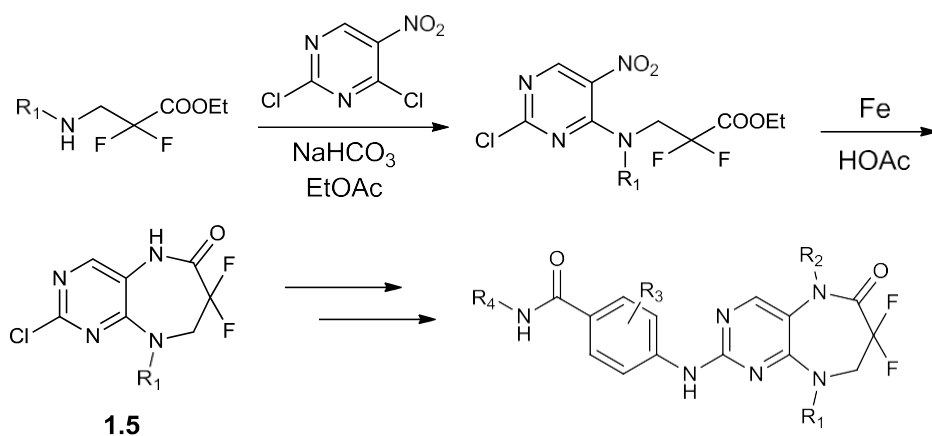


Схема 2.3

- Інгібітор рибосомальної s6-кінази [5]. Вказана на схемі послідовність реакцій приводить до отримання діазепаніндолу **1.6**.

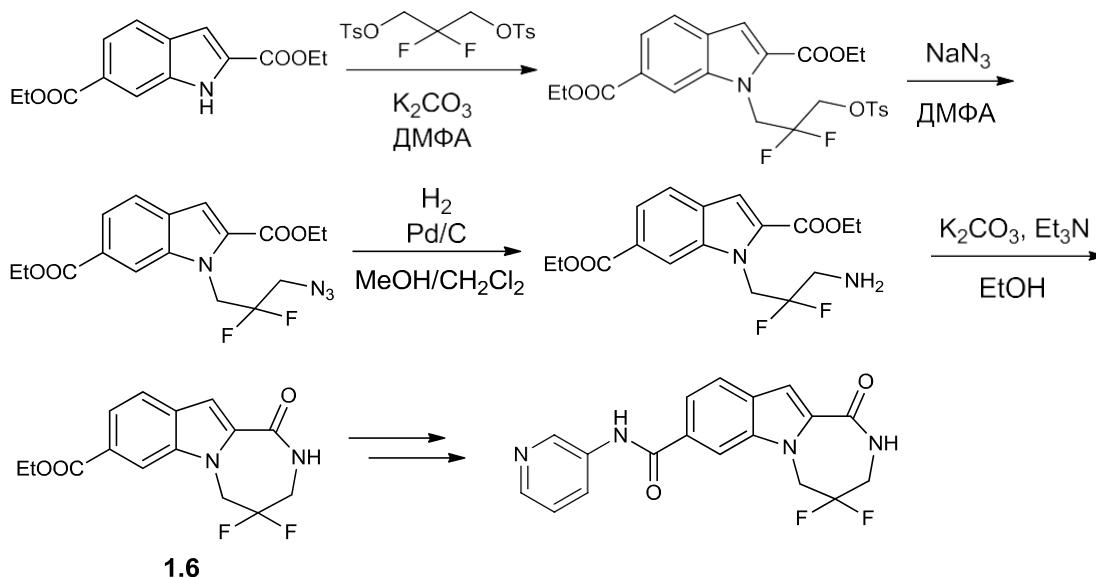


Схема 2.4

- Інгібітор зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну-дофаміну [6]. Як флуоровмісний прекурсор тут використано N-заміщений 2,2-дифлуоро-1,3-діамін, синтезований із амінокислоти. Диелектрофілом для циклізації виступає бромангідрид α -бромоцтової кислоти.

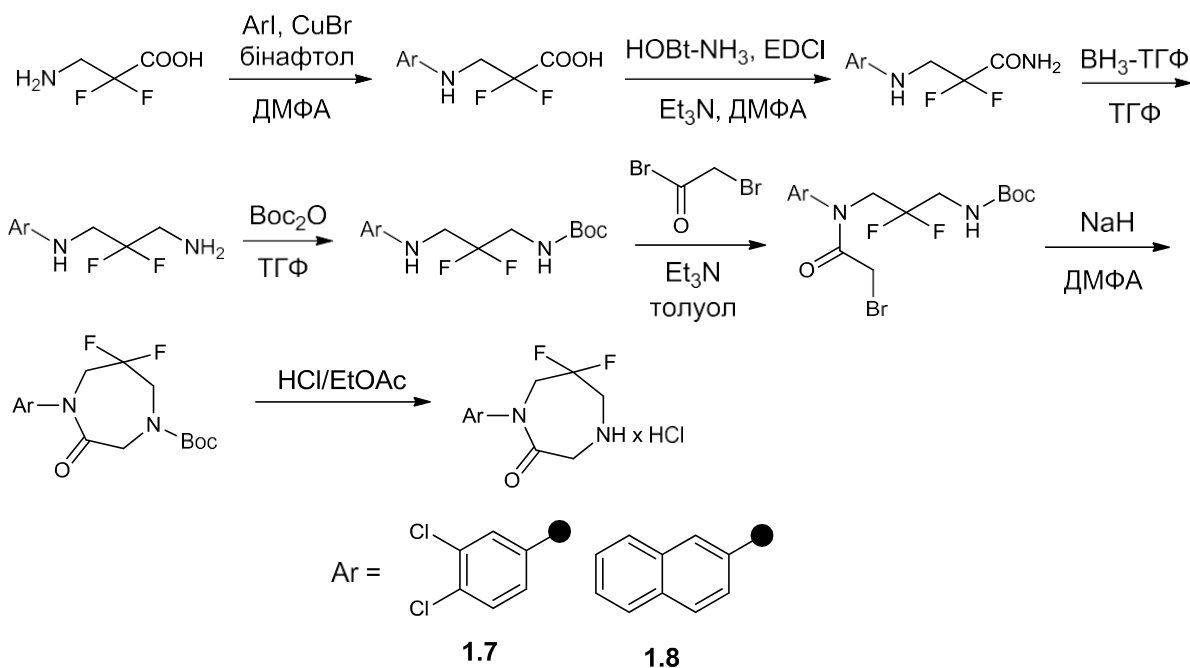


Схема 2.5

Як можна зрозуміти з вищенаведеного літературного огляду, циклічні діаміни з дифлуорометиленовою ланкою є перспективними білдінг-блоками для синтезу біологічно активних сполук. В той час, синтез таких речовин

практично не досліджений, тому розробка загального та простого методу їх отримання та дослідження межі його застосування стало метою даної роботи.

2. Обговорення експериментальних даних

Провівши пошук серед доступних дифлуорометиленвмісних синтонів, ми обрали етил-3-бром-2,2-дифлуоропропаноат **2.1**. Ми вже використовували його для синтезу β -алкоксивініл(дифлуоралкіл)кетону – чудового прекурсорю гетероциклічних сполук із дифлуорометиленовою ланкою в заданому положенні.

Етил-3-бром-2,2-дифлуоропропаноат **2.1** має одразу 2 електрофільних центри: естерну групу та первинний атом Карбону, зв'язаний з атомом Броду, тому ця речовина могла би бути перспективним реагентом для реакції циклізації з α,ω -діаминами.

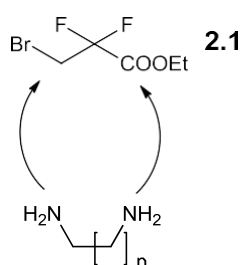


Схема 2.1

Ретросинтетичний аналіз показує, що є 2 шляхи отримання необхідного продукту, тому дослідження хімічних властивостей сполуки **2.1** у реакціях з амінами стало нашим першим завданням.

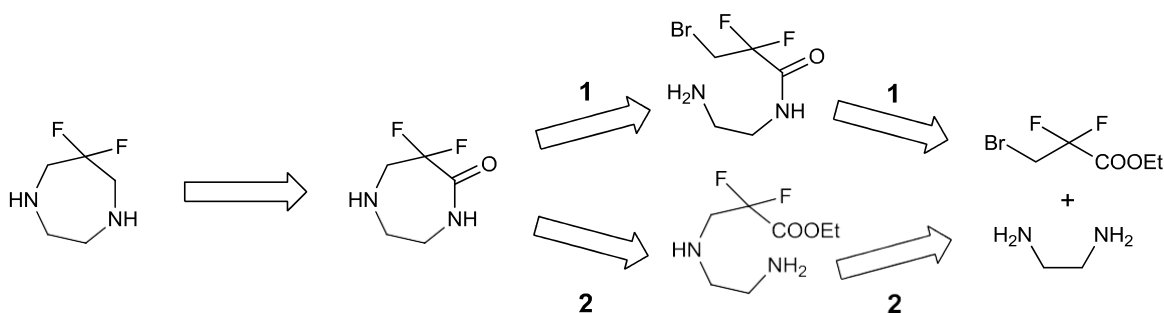
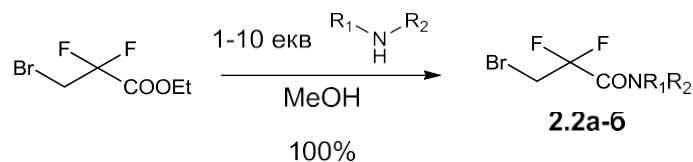


Схема 2.2

Як виявилось, у реакцію з аміаком та морфоліном вступає лише естерна група навіть при великих надлишках нуклеофілу. Бромодифлуороетильна група не взаємодіє з ним, що вказує на понижену реакційну здатність даного електрофільного центру в реакціях нуклеофільного заміщення.



NHR₁R₂ = NH₃ (**2.2a**), морфолін (**2.2б**)

Схема 2.3

Саме тому нами був обраний синтетичний шлях №1.

Взаємодія флуоровмісного естеру **2.1** з монозахищеним 1,2-етилендіаміном та зняття захисної групи дає відповідний прекурсор **2.4a** для 7-членного гетероциклу з кількісним виходом.

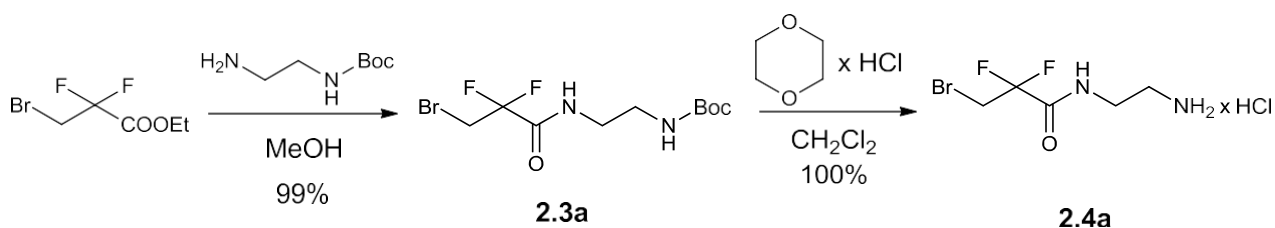


Схема 2.4

Найважливішим етапом нашого дослідження було перевірити можливість утворення циклічної молекули та оптимізація умов її отримання.

Проведення реакції в ацетонітрилі при температурі кипіння з використанням карбонату калію в якості основи дало змогу нам отримати 3,3-дифлуоро-1,5-діазепан-2-он **2.5a** з хорошим виходом. Утворення цільової речовини зафіксована за допомогою ¹H-, ¹⁹F-ЯМР- та GC/MS-спектроскопії. Дана методика прекрасно масштабується і дозволяє синтезувати продукт у мультиграмових (50 г) кількостях.

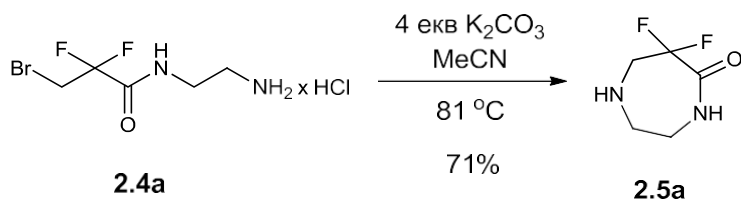


Схема 2.5

Подальшим кроком став синтез гетероциклів із варіацією замісників у положеннях 1 та 5-7 через використання різноманітних заміщених 1,2-етилендіамінів (відповідно до схем 2.4 і 2.5).

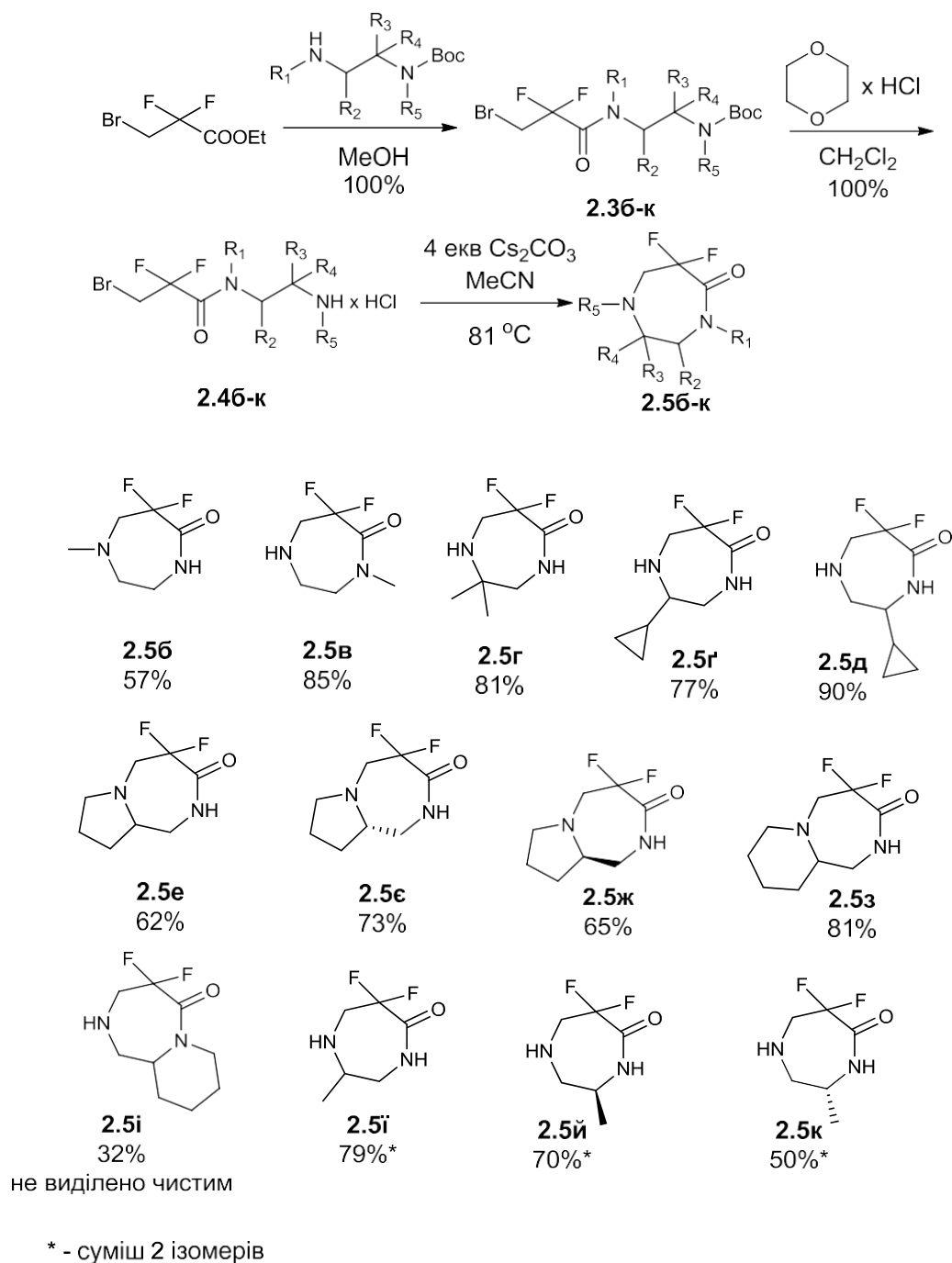
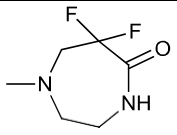
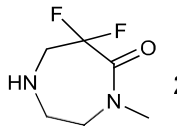
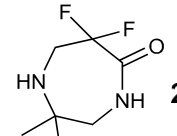


Схема 2.6

У процесі роботи над даним набором сполук ми оптимізували методику для стадії циклізації, замінивши основу (карбонат калію) на карбонат цезію, що підвищило вихід та скоротило час перебігу реакції.

Гетероцикл	Основа	Вихід реакції	Час перебігу
 2.4б	K_2CO_3	34%	5 год
	Cs_2CO_3	57%	1 год
 2.4в	K_2CO_3	40%	6 год
	Cs_2CO_3	85%	1 год
 2.4г	K_2CO_3	38%	12 год
	Cs_2CO_3	81%	7 год

Таблиця 2.1

При циклізації речовин **2.4і-к** зафіксовано утворення 2 ізомерів за допомогою методів 1H -, ^{19}F -ЯМР- та GC/MS-спектроскопії.

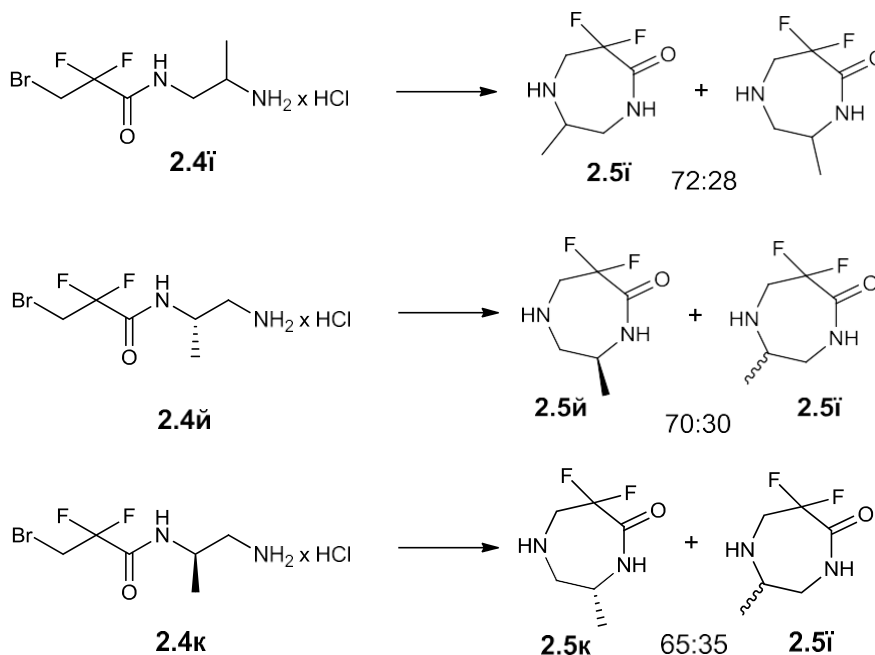


Схема 2.7

З'ясування причин даного явища зараз у процесі.

Аміни **2.4л** та **2.4м** не вступали в реакцію утворення гетероциклу. В одному випадку ми виділили вихідний амін **2.6**, в іншому – продукт відщеплення HF **2.7**. Імовірною причиною цього є стеричний ефект, зумовлений вже наявним у молекулі циклом.

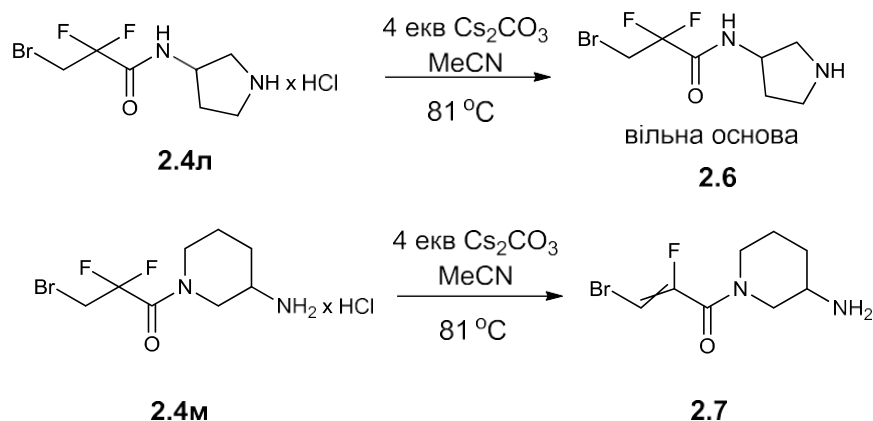


Схема 2.8

Наступним етапом досліджень стало отримання гетероциклів з більшим розміром циклу.

Аналогічно до 7-членного дифлуорометиленвмісного діазепанону **2.5а** були отримані 8- та 9-членний гомологи **2.10а** і **2.10б** в мультиграмових (30 г) кількостях.

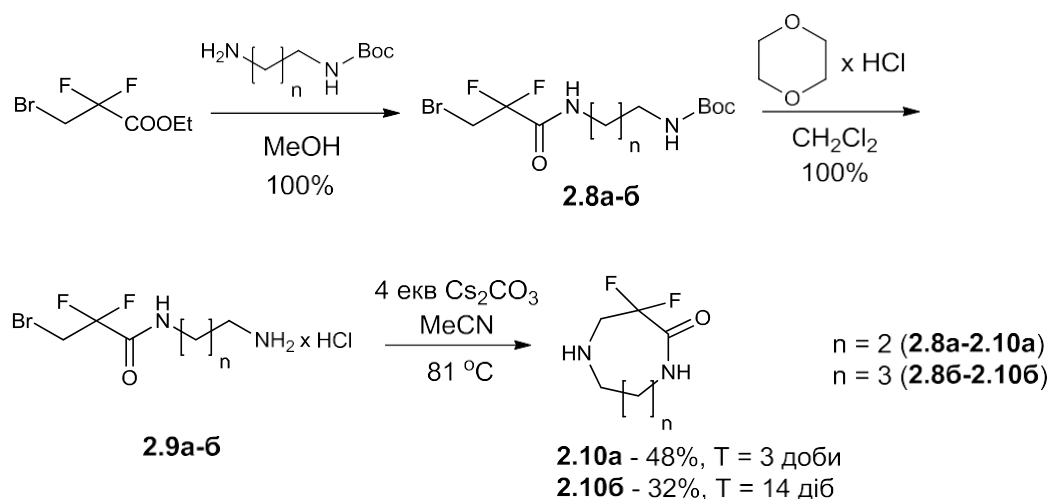


Схема 2.9

Утворення насичених циклічних молекул підтверджено за допомогою двовимірних ^1H - ^1H -COSY-, ^1H - ^1H -NOESY, ^1H - ^{13}C -HSQC-, ^1H - ^{13}C -HMBC-, ^1H - ^{15}N -HMBC-ЯМР-спектрів (див. додаток №1-6).

Вихід та швидкість реакції циклізації падають зі збільшенням розміру кільця, що корелює із зростанням енергії напруження циклу розміром 7-11 ланок для насичених молекул.

Останнім кроком в рамках нашого експерименту став синтез монозахищених діамінів, які є зручними білдінг-блоками для органічного синтезу, із синтезованих діазепанонів **2.5a**, **2.10a**, **2.10b**.

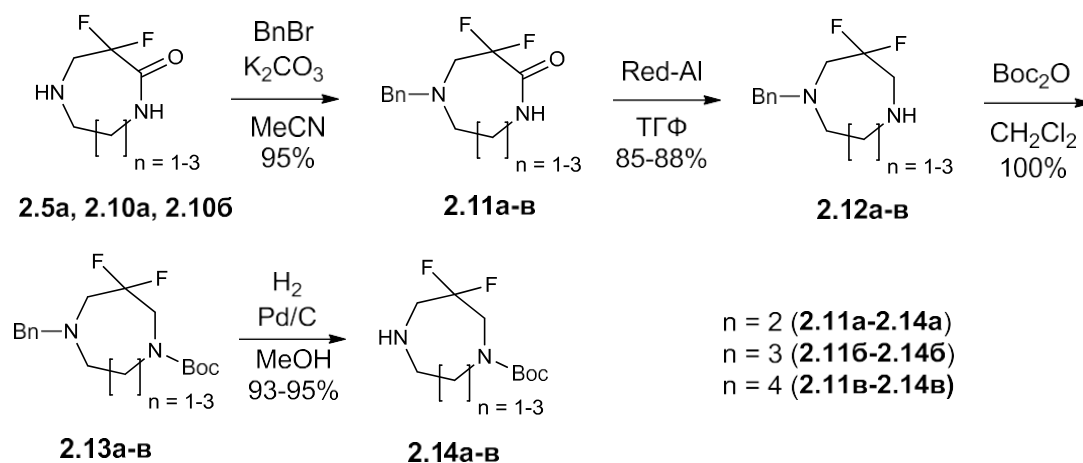


Схема 2.10

Реакція нуклеофільного заміщення із бензилбромідом проходить лише по атому Нітрогену аміногрупи. Як реагент для відновлення амідної групи спочатку був використаний комплекс VH_3 -ТГФ, проте, як виявилось, реакція з Red-Al проходить з вищим виходом. Ввівши в молекули гетероциклів **2.12a-b** Boc-групу та знявши бензильну практично з кількісним виходом, нам вдалося отримати циклічні моно-Boc-захищені дифлуорометиленвмісні діаміни **2.14a-b** з хорошими виходами.

3. Експериментальна частина

^1H , ^{19}F ЯМР-спектри записані на спектрометрі Bruker DRX-500 на частотах 500 і 400 МГц. Хімічні зсуви в спектрах ^1H -ЯМР приведено в δ -шкалі в м.ч. по відношенню до ТМС (внутрішній стандарт).

Синтез етил-3-бромо-2,2-дифлуоропропаноату (2.1)

У стальний автоклав переносять розчин 120 г етил-3-бромо-2-оксопропаноату (0,615 моль) у 100 мл дихлорметану і додають 5,55 г (0,308 моль, 0,5 екв.) води. Автоклав герметизують і заповнюють 200 г (1,845 моль, 3 екв.) тетрафлуоридом сульфуру, залишаючи суміш перемішуватися протягом 18 годин. Надлишок тетрафлуориду сульфуру пробулькують через інертний газ, в дихлорметановий розчин поступово додають 516,6 г (6,15 моль) гідрокарбонату натрію. Неорганічний осад відфільтровують, розчинник упарюють на роторному випарювачі. Отриману рідину переганяють у вакуумі водострумного насосу, одержуючи 58,7 г (вихід 44%) етил-3-бромо-2,2-дифлуоропропаноату (2.1) у вигляді світло-коричневої рідини.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 4,36 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,59 (т, $J = 14,6$ Гц, 2H), 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Синтез 3-бромо-2,2-дифлуоропропанаміду (2.2а)

До розчину 1 г (0,0046 моль) етил-3-бромо-2,2-дифлуоропропаноату (2.1) у 50 мл метанолу прикапують 2 мл (0,0138 моль, 3 екв) 7М метанольного розчину аміаку, залишають перемішуватися при кімнатній температурі на ніч. Реакційну суміш упарюють на роторному випарювачі, отримуючи кількісний вихід (0,866 г) 3-бромо-2,2-дифлуоропропанаміду(2.2) у вигляді світло-жовтих кристалів.

^1H ЯМР-спектр (DMSO-d_6 , δ , м.ч.): 8.28 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 4.01 (т, $J = 14,9$ Гц, 2H).

Синтез 3-бромо-2,2-дифлуоро-1-морфолінопропан-1-ону (2.2б)

До розчину 1 г (0,0046 моль) етил-3-бромо-2,2-дифлуоропропаноату (2.1) у 50 мл метанолу прикапують розчин 1,187 г (0,0138 моль, 3 екв) морфоліну у 30 мл метанолу, залишають перемішуватися при кімнатній температурі на ніч.

Реакційну суміш упарюють на роторному випарювачі, отримуючи кількісний вихід (1,189 г) 3-бром-2,2-дифлуор-1-морфолінопропан-1-ону (**2.26**) у вигляді світло-жовтих кристалів.

^1H ЯМР-спектр (DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 4.01 (т, $J = 14.9$ Гц, 2H), 3.71 (м, 4H), 3.56 (м, 4H).

Загальна методика синтезу трет-бутил-(2-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)алкіл)-карбаматів 2.3а-м, 2.8а-б,

До розчину 1 г трет-бутил-(ω -аміноалкіл)-карбамату в 10 мл метанолу додають 1,05 еквіваленту етил-3-бром-2,2-дифлуоропропаноату **2.1** і лишають перемішуватися при кімнатній температурі на ніч. Реакційну суміш упарюють на роторному випарювачі, отримуючи кількісний вихід трет-бутил-(2-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)алкіл)-карбамату **2.3а-м, 2.8а-б**.

Трет-бутил-(2-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)етил)-карбамат (**2.3а**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 7.47 (с, 1H), 4.91 (с, 1H), 3.77 (т, $J = 13.4$ Гц, 2H), 3.45 (кв, $J = 5.4$ Гц, 2H), 3.36 (с, 2H), 1.47 (с, 9H).

Трет-бутил-(2-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)етил)(метил)-карбамат (**2.3б**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 7.67 (с, 1H), 3.77 (т, $J = 13.5$ Гц, 2H), 3.48 (с, 4H), 2.89 (д, $J = 3.3$ Гц, 3H), 1.47 (с, 9H).

Трет-бутил-(2-(3-бромо-2,2-дифлуоро-N-метилпропанамідо)етил)-карбамат (**2.3в**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 4.75-4.66 (с, 1H), 3.95-3.82 (м, 2H), 3.65-3.51 (м, 2H), 3.32 (м, 2H), 3.22 (с, 2H), 3.02 (с, 1H), 1.47 (с, 9H).

Трет-бутил-(1-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)-2-метилпропан-2-іл)-карбамат (**2.3г**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 7.97 (с, 1H), 4.58 (с, 1H), 3.80 (т, $J = 13.3$ Гц, 2H), 3.55 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H), 1.46 (с, 9H), 1.30 (с, 6H).

Трет-бутил-(2-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)-1-циклопропілетил)-карбамат (**2.3г**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 7.60 (с, 1H), 3.77 (т, $J = 13.5$ Гц, 2H), 3.59 (д, $J = 14.1$ Гц, 1H), 3.42 (д, $J = 16.3$ Гц, 1H), 3.05 (с, 1H), 1.45 (с, 9H), 1.25 (с, 1H), 0.73 – 0.47 (м, 2H), 0.36 (м, 2H).

Трет-бутил-(2-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)-2-циклопропілетил)-карбамаат (**2.3д**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 7.09 (с, 1H), 4.82 (с, 1H), 3.82 – 3.72 (м, 2H), 3.39 (с, 3H), 1.44 (с, 9H), 0.59 (с, 1H), 0.51 (дд, $J = 24.8, 9.2$ Гц, 3H), 0.34 – 0.28 (м, 1H).

Трет-бутил-2-((3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)метил)піролідин-1-карбоксилат (**2.3е**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 8.69 (с, 1H), 4.06 (д, $J = 39.8$ Гц, 1H), 3.76 (т, $J = 13.6$ Гц, 2H), 3.45 (д, $J = 13.8$ Гц, 1H), 3.42 – 3.30 (м, 2H), 3.30 – 3.18 (м, 1H), 2.05 (дкв, $J = 12.2, 8.3$ Гц, 1H), 1.88 (дкв, $J = 11.4, 6.2, 4.3$ Гц, 2H), 1.68 (с, 1H), 1.51 (с, 9H).

(S)-трет-бутил-2-((3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)метил)піролідин-1-карбоксилат (**2.3є**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 8.69 (с, 1H), 4.06 (д, $J = 39.8$ Гц, 1H), 3.76 (т, $J = 13.6$ Гц, 2H), 3.45 (д, $J = 13.8$ Гц, 1H), 3.42 – 3.30 (м, 2H), 3.30 – 3.18 (м, 1H), 2.05 (дкв, $J = 12.2, 8.3$ Гц, 1H), 1.88 (дкв, $J = 11.4, 6.2, 4.3$ Гц, 2H), 1.68 (с, 1H), 1.51 (с, 9H).

(R)-трет-бутил-2-((3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)метил)піролідин-1-карбоксилат (**2.3ж**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 8.69 (с, 1H), 4.06 (д, $J = 39.8$ Гц, 1H), 3.76 (т, $J = 13.6$ Гц, 2H), 3.45 (д, $J = 13.8$ Гц, 1H), 3.42 – 3.30 (м, 2H), 3.30 – 3.18 (м, 1H), 2.05 (дкв, $J = 12.2, 8.3$ Гц, 1H), 1.88 (дкв, $J = 11.4, 6.2, 4.3$ Гц, 2H), 1.68 (с, 1H), 1.51 (с, 9H).

Трет-бутил-2-((3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)метил)піперидин-1-карбоксилат (**2.3з**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 4.48 (с, 1H), 3.97 (с, 1H), 3.85 (с, 1H), 3.75 (т, $J = 13.5$ Гц, 2H), 3.24 – 3.16 (м, 1H), 2.81 (т, $J = 12.9$ Гц, 1H), 1.70 (с, 5H), 1.46 (с, 11H).

Трет-бутил-(1-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)пропан-2-іл)-карбамат
(2.3і)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 7.54 (с, 1H), 4.56 (с, 1H), 3.91 (с, 1H), 3.77 (т, $J = 13.5$ Гц, 2H), 3.45 – 3.36 (м, 1H), 3.35 – 3.24 (м, 1H), 1.44 (с, 9H), 1.20 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H).

(S)-трет-бутил-(2-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)пропіл)-карбамат
(2.3й)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 7.40 (с, 1H), 4.88 (с, 1H), 4.02 (с, 1H), 3.84 – 3.65 (м, 2H), 3.24 (ткв, $J = 10.7, 6.1, 5.2$ Гц, 2H), 1.43 (с, 9H), 1.21 (дд, $J = 6.5, 1.8$ Гц, 3H).

(R)-трет-бутил-(2-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)пропіл)-карбамат
(2.3к)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 7.40 (с, 1H), 4.88 (с, 1H), 4.02 (с, 1H), 3.84 – 3.65 (м, 2H), 3.24 (ткв, $J = 10.7, 6.1, 5.2$ Гц, 2H), 1.43 (с, 9H), 1.21 (дд, $J = 6.5, 1.8$ Гц, 3H).

Трет-бутил-3-((3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)метил)піролідин-1-карбоксилат **(2.3л)**

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 6.64 (с, 1H), 4.49 (м, $J = 5.6$ Гц, 1H), 3.76 (тд, $J = 13.1, 3.1$ Гц, 2H), 3.65 (дд, $J = 11.7, 6.2$ Гц, 1H), 3.53 – 3.37 (м, 2H), 3.29 (д, $J = 31.6$ Гц, 1H), 2.20 (дтд, $J = 13.7, 7.9, 5.9$ Гц, 1H), 1.94 (с, 1H), 1.46 (с, 9H).

Трет-бутил-(1-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанол)піперидин-3-іл)-карбамат
(2.3м)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 4.55 (с, 1H), 4.08 – 3.76 (м, 3H), 3.70 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H), 3.47 (с, 1H), 3.26 – 2.93 (м, 1H), 1.97 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H), 1.75 (д, $J = 29.3$ Гц, 2H), 1.61 (кв, $J = 15.1, 12.9$ Гц, 2H), 1.44 (с, 9H).

Трет-бутил-(2-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)пропіл)-карбамат **(2.8а)**

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 7.50 (с, 1H), 4.84 (с, 1H), 3.77 (тд, $J = 13.3$, 1.8 Гц, 2H), 3.40 (кв, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.20 (кв, $J = 6.5$ Гц, 2H), 1.68 (м, $J = 6.3$ Гц, 2H), 1.44 (с, 9H).

Трет-бутил-(2-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)бутил)-карбамат (**2.8б**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 6.91 (с, 1H), 4.69 (с, 1H), 3.75 (тд, $J = 13.4$, 2.3 Гц, 2H), 3.35 (кв, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.11 (кв, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.65 – 1.47 (м, 4H), 1.46 (с, 9H).

Загальна методика синтезу N-(ω -аміноалкіл)-3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідів **2.4а-м**, **2,9а-б**

До розчину 1 г трет-бутил-(2-(3-бромо-2,2-дифлуоропропанамідо)алкіл)-карбамату **2.3а-м**, **2,8а-б** у 5 мл дихлорметану прикапують 3 еквіваленти 4М діоксанового розчину хлоридної кислоти, залишають перемішуватися при кімнатній температурі на ніч. Реакційну суміш фільтрують, отримуючи на фільтрі кількісний вихід гідрохлориду N-(ω -аміноалкіл)-3-бромо-2,2-дифлуоропропанаміду **2.4а-м**, **2,9а-б**.

N-(2-аміноетил)-3-бромо-2,2-дифлуоропропанаміду гідрохлорид (**2.4а**)

^1H ЯМР-спектр (DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 9.15 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H), 8.25 (с, 3H), 4.11 (т, $J = 15.4$ Гц, 2H), 3.51 – 3.41 (м, 2H), 2.93 (с, 2H).

N-(2-аміноетил)-3-бромо-2,2-дифлуоро-N-метилпропанаміду гідрохлорид (**2.4б**)

^1H ЯМР-спектр (DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 9.18 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H), 9.09 (с, 2H), 4.11 (т, $J = 15.5$ Гц, 2H), 3.45 (кв, $J = 6.1$ Гц, 2H), 3.35 (с, 2H), 2.98 (п, $J = 5.9$ Гц, 2H).

3-бром-2,2-дифлуоро-N-(2-(метиламіно)етил)пропанаміду гідрохлорид (**2.4в**)

^1H ЯМР-спектр (DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 8.16 (д, $J = 20.4$ Гц, 2H), 4.24 – 4.09 (м, 2H), 3.47 – 3.31 (м, 3H), 3.20 – 3.11 (м, 2H), 2.96 (д, $J = 12.2$ Гц, 2H).

N-(2-аміно-2-метилпропіл)-3-бромо-2,2-дифлуоропропанаміду гідрохлорид (**2.4г**)

^1H ЯМР-спектр (DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 9.22 (т, $J = 6.4$ Гц, 1H), 8.26 (с, 3H), 4.16 (т, $J = 15.2$ Гц, 2H), 3.36 (д, $J = 6.3$ Гц, 2H), 1.23 (с, 6H).

N-(2-аміно-2-циклопропілетил)-3-бромо-2,2-дифлуоропропанаміду
гідрохлорид (2.4г)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.18 (т, J = 5.9 Гц, 1H), 8.21 (с, 3H), 4.21 – 4.02 (м, 2H), 3.54 – 3.43 (м, 2H), 3.31 (м, 2H), 0.99 – 0.83 (м, 1H), 0.63 – 0.49 (м, 2H), 0.45 (дт, J = 10.2, 5.0 Гц, 1H), 0.31 (дт, J = 10.1, 4.6 Гц, 1H).

N-(2-аміно-1-циклопропілетил)-3-бромо-2,2-дифлуоропропанаміду
гідрохлорид (2.4д)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.01 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 8.05 (с, 2H), 4.26 – 3.96 (м, 2H), 3.51 – 3.41 (м, 1H), 3.03 (с, 2H), 0.99 (квд, J = 8.3, 5.2, 3.6 Гц, 1H), 0.52 (дт, J = 8.6, 4.6 Гц, 1H), 0.44 (тт, J = 9.6, 4.1 Гц, 1H), 0.35 – 0.21 (м, 2H).

3-бромо-2,2-дифлуоро-N-(піролідин-2-ілметил)пропанаміду гідрохлорид
(2.4е)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.52 (с, 1H), 9.26 (с, 1H), 9.04 (с, 1H), 4.12 (т, J = 15.1 Гц, 2H), 3.59 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 3.50 (дт, J = 9.2, 6.3 Гц, 2H), , 3.21 – 3.10 (м, 2H) 2.10 – 1.96 (м, 1H), 1.88 (квд, J = 13.4, 7.2 Гц, 2H), 1.64 (дт, J = 12.5, 8.0 Гц, 1H).

(S)-3-бромо-2,2-дифлуоро-N-(піролідин-2-ілметил)пропанаміду гідрохлорид
(2.4є)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.52 (с, 1H), 9.26 (с, 1H), 9.04 (с, 1H), 4.12 (т, J = 15.1 Гц, 2H), 3.59 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 3.50 (дт, J = 9.2, 6.3 Гц, 2H), , 3.21 – 3.10 (м, 2H) 2.10 – 1.96 (м, 1H), 1.88 (квд, J = 13.4, 7.2 Гц, 2H), 1.64 (дт, J = 12.5, 8.0 Гц, 1H).

(R)-3-бромо-2,2-дифлуоро-N-(піролідин-2-ілметил)пропанаміду гідрохлорид
(2.4ж)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.52 (с, 1H), 9.26 (с, 1H), 9.04 (с, 1H), 4.12 (т, J = 15.1 Гц, 2H), 3.59 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 3.50 (дт, J = 9.2, 6.3 Гц, 2H), , 3.21 – 3.10 (м, 2H) 2.10 – 1.96 (м, 1H), 1.88 (квд, J = 13.4, 7.2 Гц, 2H), 1.64 (дт, J = 12.5, 8.0 Гц, 1H).

3-бромо-2,2-дифлуоро-N-(піперидин-2-ілметил)пропанаміду гідрохлорид
(2.4з)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.23 (т, J = 6.7 Гц, 2H), 8.97 (с, 1H), 4.15 (т, J = 15.3 Гц, 2H), 3.55 – 3.42 (м, 1H), 3.40 (с, 1H), 3.29 – 3.07 (м, 2H), 2.83 (д, J = 12.1 Гц, 1H), 1.85 – 1.54 (м, 4H), 1.44 (д, J = 10.3 Гц, 2H).

N-(2-амінопропіл)-3-бромо-2,2-дифлуоропропанаміду гідрохлорид **(2.4і)**

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.22 (т, J = 5.5 Гц, 1H), 8.25 (с, 3H), 4.13 (т, J = 15.2 Гц, 2H), 3.41 (д, J = 9.4 Гц, 1H), 3.32 (дкв, J = 11.4, 6.0 Гц, 2H), 1.17 (д, J = 5.9 Гц, 3H).

(S)-N-(1-амінопропан-2-іл)-3-бромо-2,2-дифлуоропропанаміду гідрохлорид
(2.4й)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 8.94 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 8.18 (с, 3H), 4.33 – 3.91 (м, 3H), 2.92 (д, J = 19.0 Гц, 2H), 1.16 (д, J = 6.7 Гц, 3H).

(R)-N-(1-амінопропан-2-іл)-3-бромо-2,2-дифлуоропропанаміду гідрохлорид
(2.4к)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 8.94 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 8.18 (с, 3H), 4.33 – 3.91 (м, 3H), 2.92 (д, J = 19.0 Гц, 2H), 1.16 (д, J = 6.7 Гц, 3H).

3-бромо-2,2-дифлуоро-N-(піролідин-3-іл)пропанаміду гідрохлорид **(2.4л)**

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.53 (с, 2H), 9.33 (д, J = 6.9 Гц, 1H), 4.41 (кв, J = 6.2 Гц, 1H), 4.20 – 4.00 (м, 2H), 3.34 (квд, J = 12.7, 11.9, 5.3 Гц, 2H), 3.17 (ддт, J = 36.4, 11.6, 5.4 Гц, 2H), 2.15 (дкв, J = 14.9, 7.6 Гц, 1H), 1.94 (п, J = 6.2 Гц, 1H).

1-(3-амінопіперидин-1-іл)-3-бромо-2,2-дифлуоропропан-1-ону гідрохлорид
(2.4м)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 8.26 (с, 3H), 4.36 – 4.06 (м, 3H), 3.92 (дд, J = 60.1, 13.5 Гц, 1H), 3.28 – 2.89 (м, 3H), 2.02 (с, 1H), 1.80 (с, 1H), 1.63 (с, 1H), 1.48 (с, 1H).

N-(3-амінопропіл)-3-бромо-2,2-дифлуоропропанаміду гідрохлорид **(2.9а)**

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.13 (д, J = 6.4 Гц, 1H), 8.09 (с, 3H), 4.07 (т, J = 14.8 Гц, 2H), 3.23 (кв, J = 6.5 Гц, 2H), 2.77 (д, J = 7.5 Гц, 2H), 1.77 (п, J = 6.9 Гц, 2H).

N-(4-амінобутил)-3-бромо-2,2-дифлуоропропанаміду гідрохлорид (**2.96**)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.01 (с, 1H), 7.95 (с, 3H), 4.05 (т, J = 14.7 Гц, 2H), 3.16 (кв, J = 6.2 Гц, 2H), 2.84 – 2.68 (м, 2H), 1.53 (с, 4H).

Загальна методика синтезу 3,3-дифлуоро-1,5-діазепан-2-онів 2.5а-к,

3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-2-ону (2.10а),

3,3-дифлуоро-1,5-діазонан-2-ону (2.10б)

До суспензії 0,01 моль N-(ω-аміноалкіл)-3-бромо-2,2-дифлуоропропанаміду у 100 мл ацетонітрилу додатують 4 еквіваленти карбонату цезію і кип'ячать реакційну суміш. Завершення реакції визначають за даними ¹⁹F-ЯМР-спектроскопії.

Охолоджену реакційну суміш фільтрують, упарюють на роторному випарювачі, перерозчиняють в 50 мл етилацетату і повторно упарюють на роторному випарювачі, отримуючи гетероцикл **2.5а-к, 2.10а-б**.

3,3-дифлуоро-1,5-діазепан-2-он (2.5а)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 7.03 (с, 1H), 3.79 (т, J = 13.4 Гц, 2H), 3.40 (кв, J = 5.9 Гц, 2H), 2.91 (т, J = 5.8 Гц, 2H).

3,3-дифлуоро-5-метил-1,5-діазепан-2-он (2.5б)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 3.56 – 3.40 (м, 2H), 3.18 (т, J = 11.6 Гц, 2H), 3.07 (с, 3H), 2.98 (д, J = 7.0 Гц, 2H).

3,3-дифлуоро-1-метил-1,5-діазепан-2-он (2.5в)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 3.57 – 3.42 (м, 2H), 3.18 (т, J = 11.5 Гц, 2H), 3.08 (с, 3H), 3.04 – 2.95 (м, 2H), 1.84 (с, 1H).

3,3-дифлуоро-6,6-диметил-1,5-діазепан-2-он (2.5г)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 5.94 (с, 1H), 3.24 (т, J = 12.2 Гц, 2H), 2.87 (с, 2H), 1.32 (с, 5H).

3,3-дифлуоро-6-циклопропіл-1,5-діазепан-2-он (2.5г)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 8.28 (с, 1H), 3.18 – 2.93 (м, 3H), 2.84 (с, 1H), 2.72 – 2.57 (м, 1H), 0.84 (с, 1H), 0.49 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 0.24 (д, J = 4.6 Гц, 2H).

3,3-дифлуоро-7-циклопропіл-1,5-діазепан-2-он (**2.5д**)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 6.94 (с, 1H), 3.52 – 3.31 (м, 3H), 3.15 (дд, J = 25.6, 14.9 Гц, 1H), 2.00 (т, J = 8.6 Гц, 1H), 0.84 (м, 1H), 0.58 (ддткв, J = 22.6, 13.6, 8.8, 5.2, 4.6 Гц, 2H), 0.32 (дкв, J = 9.3, 4.7 Гц, 1H), 0.23 (дкв, J = 9.9, 4.8 Гц, 1H).

4,4-дифлуорогексагідро-1H-піроло[1,2-а][1,4]діазепін-3(2H)-он (**2.5е**)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 3.95 (кв, J = 8.7 Гц, 1H), 3.81 (дд, J = 11.9, 8.1 Гц, 1H), 3.52 – 3.37 (м, 1H), 3.30 (ддд, J = 16.4, 11.1, 5.9 Гц, 1H), 3.21 – 3.03 (м, 2H), 2.56 (дд, J = 14.8, 9.9 Гц, 1H), 2.17 (дтд, J = 13.3, 7.0, 3.2 Гц, 1H), 2.01 – 1.84 (м, 2H), 1.76 (ддт, J = 16.3, 11.9, 5.6 Гц, 1H), 1.56 (квд, J = 11.4, 7.3 Гц, 1H).

(S)-4,4-дифлуорогексагідро-1H-піроло[1,2-а][1,4]діазепін-3(2H)-он (**2.5є**)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 3.95 (кв, J = 8.7 Гц, 1H), 3.81 (дд, J = 11.9, 8.1 Гц, 1H), 3.52 – 3.37 (м, 1H), 3.30 (ддд, J = 16.4, 11.1, 5.9 Гц, 1H), 3.21 – 3.03 (м, 2H), 2.56 (дд, J = 14.8, 9.9 Гц, 1H), 2.17 (дтд, J = 13.3, 7.0, 3.2 Гц, 1H), 2.01 – 1.84 (м, 2H), 1.76 (ддт, J = 16.3, 11.9, 5.6 Гц, 1H), 1.56 (квд, J = 11.4, 7.3 Гц, 1H).

(R)-4,4-дифлуорогексагідро-1H-піроло[1,2-а][1,4]діазепін-3(2H)-он (**2.5ж**)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 3.95 (кв, J = 8.7 Гц, 1H), 3.81 (дд, J = 11.9, 8.1 Гц, 1H), 3.52 – 3.37 (м, 1H), 3.30 (ддд, J = 16.4, 11.1, 5.9 Гц, 1H), 3.21 – 3.03 (м, 2H), 2.56 (дд, J = 14.8, 9.9 Гц, 1H), 2.17 (дтд, J = 13.3, 7.0, 3.2 Гц, 1H), 2.01 – 1.84 (м, 2H), 1.76 (ддт, J = 16.3, 11.9, 5.6 Гц, 1H), 1.56 (квд, J = 11.4, 7.3 Гц, 1H).

4,4-дифлуорооктагідропіридо[1,2-а][1,4]діазепін-3(2H)-он (**2.5з**)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 3.88 (дкв, J = 9.7, 4.6 Гц, 1H), 3.79 (дт, J = 13.2, 4.3 Гц, 1H), 3.23 (т, J = 16.3 Гц, 1H), 3.10 (кв, J = 14.5 Гц, 1H), 3.02 (дддд, J = 13.1, 10.8, 4.3, 1.8 Гц, 1H), 2.91 (с, 1H), 2.83 (т, J = 11.9 Гц, 1H), 2.59 (д, J = 12.7 Гц, 1H), 1.77 – 1.61 (м, 2H), 1.60 – 1.42 (м, 4H).

3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-2-он (**2.10а**)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 6.30 (с, 1H), 3.64 (кв, J = 6.5 Гц, 2H), 3.27 (т, J = 13.0 Гц, 2H), 2.89 (д, J = 6.4 Гц, 2H), 1.67 (п, J = 6.0 Гц, 2H).

3,3-дифлуоро-1,5-діазонан-2-он (2.10б)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): δ 6.61 (с, 1H), 3.79 (кв, J = 12.3 Гц, 1H), 3.37 (с, 1H), 2.97 (д, J = 13.3 Гц, 1H), 2.68 (тд, J = 33.7, 32.3, 13.1 Гц, 3H), 1.92 (дд, J = 26.6, 13.7 Гц, 2H), 1.66 – 1.39 (м, 2H), 1.27 (д, J = 21.6 Гц, 1H).

Загальна методика синтезу 5-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазепан-2-онів (2.11а),

5-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-2-ону (2.11б),

5-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазонан-2-ону (2.11в)

До розчину 1 г гетероциклу **2.5а, 2.10а-б** у 10 мл ацетонітрилу додають 1 еквівалент бензилброміду та 1 еквівалент карбонату калію, залишають перемішуватися при кімнатній температурі. Завершення реакції визначають за даними ¹H- та ¹⁹F-ЯМР-спектроскопії. Реакційну суміш виливають на воду, екстрагують метил-трет-бутиловим етером. Органічну фазу промивають, сушать над сульфатом натрію і упарюють на роторному випарювачі, отримуючи бензильований гетероцикл **2.11а-в**.

5-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазепан-2-он (2.11а)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 7.44 (с, 1H), 7.39 – 7.17 (м, 5H), 3.77 (с, 2H), 3.41 (кв, J = 5.2 Гц, 2H), 3.03 (т, J = 12.2 Гц, 2H), 2.75 (т, J = 4.7 Гц, 2H).

5-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-2-он (2.11б)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 7.45 – 7.14 (м, 5H), 6.35 (с, 1H), 3.89 (д, J = 2.9 Гц, 2H), 3.62 (д, J = 11.1 Гц, 2H), 3.24 (т, J = 13.4 Гц, 2H), 2.81 (т, J = 5.7 Гц, 2H), 1.49 (п, J = 5.8 Гц, 2H).

5-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазонан-2-он (2.11в)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 7.31 (дкв, J = 25.5, 8.5, 7.8 Гц, 5H), 6.59 (с, 1H), 3.88 (д, J = 12.9 Гц, 1H), 3.71 (с, 2H), 3.13 (с, 1H), 3.02 – 2.69 (м, 2H), 2.48 (д, J = 17.8 Гц, 2H), 1.79 (с, 1H), 1.54 (с, 1H), 1.15 (д, J = 45.7 Гц, 2H).

Загальна методика синтезу 1-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазепану (2.12а),

1-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазокану (2.12б),

1-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазонану (2.12в)

До розчину 1 г бензильованого гетероциклу **2.11а-в** у 10 мл тетрагідрофурану прикапують 4 еквіваленти 70%-го толуольного розчину Red-Al при 0 °С, залишають перемішуватися при кімнатній температурі на ніч. До реакційної суміші повільно прикапують 8 еквівалентів 10%-го водного розчину, відділяють органічну фазу, сушать її над сульфатом натрію і упарюють на роторному випарювачі, отримуючи монобензилдіамін **2.12а-в**.

1-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазепан (2.12а)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 7.45 – 7.19 (м, 5H), 3.75 (с, 2H), 3.33 – 3.19 (м, 2H), 3.11 (т, J = 14.4 Гц, 2H), 2.91 (т, J = 5.3 Гц, 2H), 2.71 (т, J = 5.4 Гц, 2H).

1-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазокан (2.12б)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 7.40 – 7.20 (м, 5H), 3.79 (с, 2H), 3.25 (т, J = 13.4 Гц, 2H), 3.07 (т, J = 13.5 Гц, 2H), 2.92 – 2.77 (м, 2H), 2.58 (т, J = 6.2 Гц, 2H), 1.74 (т, J = 5.3 Гц, 3H).

1-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазонан (2.12в)

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.ч.): 7.34 – 7.15 (м, 5H), 3.72 (с, 2H), 3.24 – 3.09 (м, 2H), 3.03 (т, J = 13.2 Гц, 2H), 2.70 (с, 2H), 2.34 (т, J = 6.2 Гц, 2H), 1.50 (т, J = 5.8 Гц, 2H).

Загальна методика синтезу трет-бутил-5-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазепан-1-карбоксилату (2.13а),

трет-бутил-5-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-1-карбоксилату (2.13б),

трет-бутил-5-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазонан-1-карбоксилату (2.13в)

До розчину 1 г монобензилдіаміну **2.12а-в** у 5 мл дихлорметану прикапують розчин 1 еквіваленту ди-трет-бутилдикарбонату, залишають перемішуватися при кімнатній температурі на ніч. Реакційну суміш упарюють на роторному випарювачі, отримуючи кількісний вихід дизахищеного аміну **2.13а-в**.

Трет-бутил-5-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазепан-1-карбоксилат (2.13а)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 7.40 – 7.21 (м, 5H), 3.84 (т, $J = 12.5$ Гц, 2H), 3.76 (с, 2H), 3.49 (кв, $J = 10.7, 7.8$ Гц, 2H), 2.99 (т, $J = 13.7$ Гц, 2H), 2.76 (т, $J = 5.5$ Гц, 2H), 1.46 (с, 9H).

Трет-бутил-5-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-1-карбоксилат (**2.13б**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 7.31 (дт, $J = 14.8, 7.1$ Гц, 5H), 3.89 (т, $J = 11.4$ Гц, 2H), 3.80 (с, 2H), 3.34 (кв, $J = 6.2, 5.4$ Гц, 2H), 3.01 – 2.86 (м, 2H), 2.55 (кв, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.81 (ддт, $J = 17.4, 11.2, 6.6$ Гц, 2H), 1.46 (д, $J = 2.6$ Гц, 9H).

Трет-бутил-5-бензил-3,3-дифлуоро-1,5-діазонан-1-карбоксилат (**2.13в**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 7.41 – 7.15 (м, 5H), 3.70 (д, $J = 18.3$ Гц, 4H), 3.47 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 2.92 (т, $J = 13.2$ Гц, 2H), 2.45 (т, $J = 5.5$ Гц, 2H), 1.69 (с, 2H), 1.45 (с, 11H).

Загальна методика синтезу трет-бутил-3,3-дифлуоро-1,5-діазепан-1-карбоксилату (2.14а),

трет-бутил-3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-1-карбоксилату (2.14б),

трет-бутил-3,3-дифлуоро-1,5-діазонан-1-карбоксилату (2.14в)

У стальний автоклав переносять розчин 1 г 1-бензил-5-Вос-діаміну **2.13а-в** у 10 мл метанолу, 0,1 г каталізатора (металевий паладій(10% мас.), наненсений на активоване вугілля). Автоклав герметизують та заповнюють воднем до тиску 30 атмосфер, контролюючи його за показником манометра. Завершення реакції визначають за даними ^1H - та ^{19}F -ЯМР-спектроскопії. Каталізатор відфільтровують та реакційну суміш упарюють на роторному випарювачі, отримуючи практично кількісний вихід моно-Вос-захищеного аміну **2.14а-в**.

Трет-бутил-3,3-дифлуоро-1,5-діазепан-1-карбоксилат (**2.14а**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 3.84 (дт, $J = 24.4, 12.6$ Гц, 2H), 3.47 (кв, $J = 11.0, 8.2$ Гц, 2H), 3.09 (тд, $J = 13.1, 1.7$ Гц, 2H), 3.01 – 2.86 (м, 2H), 1.46 (с, 9H).

Трет-бутил-3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-1-карбоксилат (**2.14б**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 3.78 (кв, $J = 13.2, 11.8$ Гц, 2H), 3.42 (кв, $J = 9.7, 7.3$ Гц, 2H), 3.02 (кв, $J = 14.0, 13.4$ Гц, 2H), 2.90 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 1.92 – 1.70 (м, 2H), 1.46 (с, 9H).

Трет-бутил-3,3-дифлуоро-1,5-діазонан-1-карбоксилат (**2.14в**)

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.ч.): 3.65 (т, $J = 11.9$ Гц, 2H), 3.53 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H), 3.01 (т, $J = 13.8$ Гц, 2H), 2.81 (т, $J = 5.7$ Гц, 2H), 1.53 (дд, $J = 7.6, 4.1$ Гц, 3H), 1.45 (с, 10H).

4. Висновки

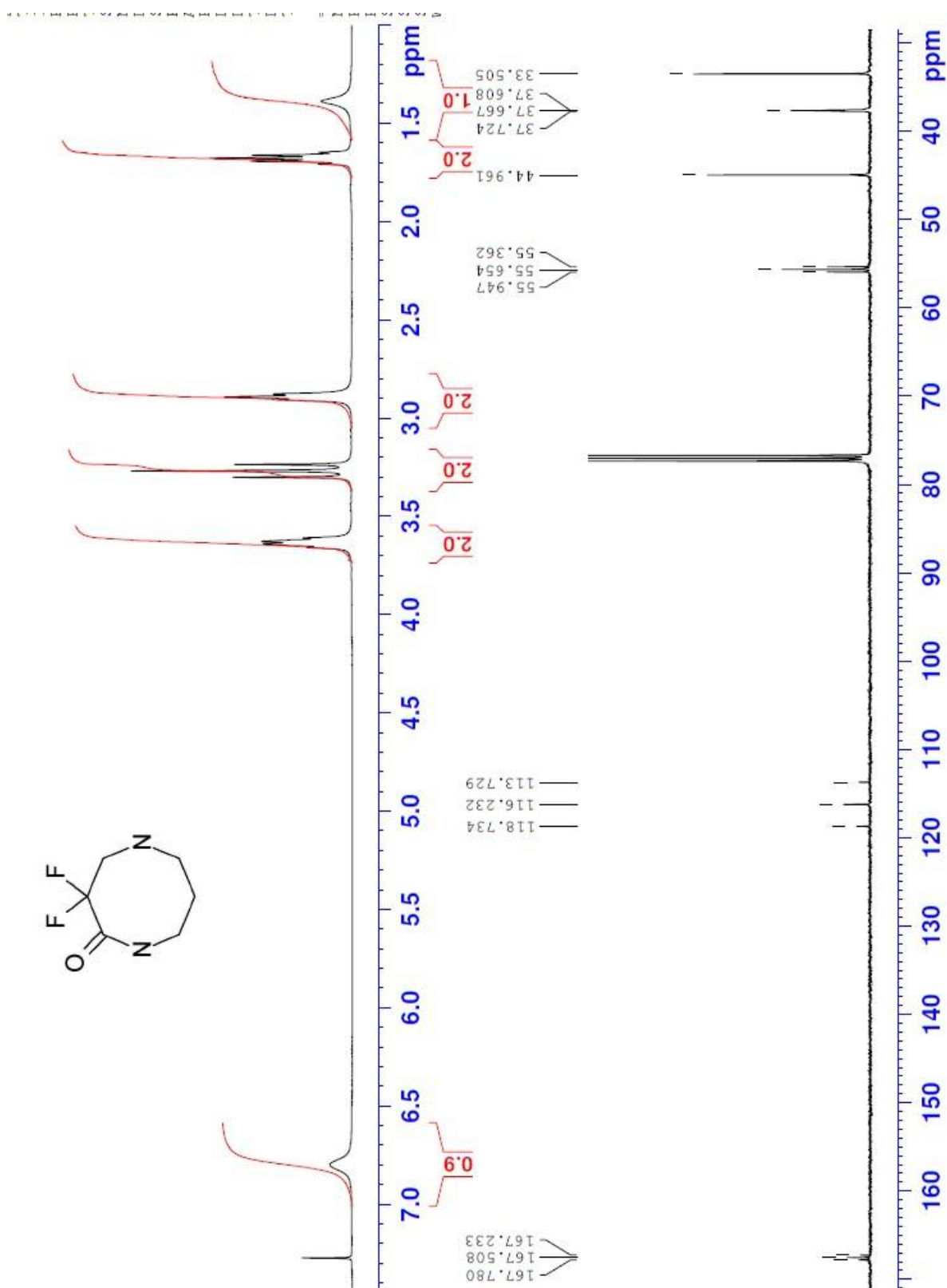
1. Проведено дослідження з пошуку нових флуоровмісних синтетичних блоків для синтезу циклічних діамінів із дифлуорометиленовою ланкою. В якості вихідного реагенту нами було запропоновано етил-3-бromo-2,2-дифлуоропропаноат (**2.1**).
2. Розроблена зручна препаративна методика синтезу 3,3-дифлуоро-1,5-діазепан-2-ону (**2.5a**).
3. За даною методикою синтезовано набір 3,3-дифлуоро-1,5-діазепан-2-онів (**2.5б-к**) із різноманітними алкільними замісниками.
4. Перевірено придатність даної методики для синтезу 8- та 9-членних гетероциклів. Отримано 3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-2-он (**2.10a**) та 3,3-дифлуоро-1,5-дiazonan-2-он (**2.10б**).
5. Із найпростіших представників 7-/8-/9-членних циклічних дифлуорометиленвмісних аміноамідів отримано монозахищені діаміни, що є зручними білдинг-блоками в органічному синтезі.

5. Список літератури

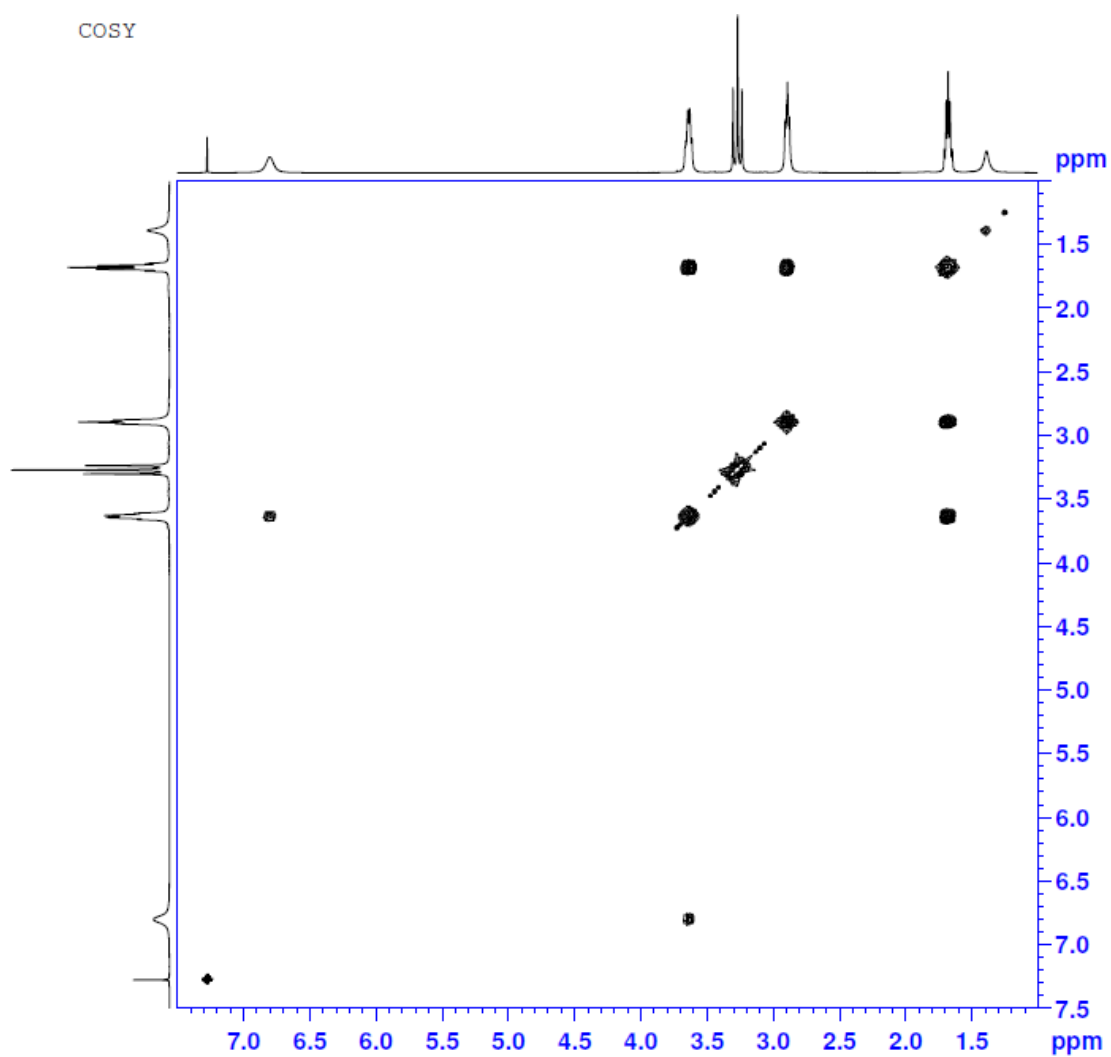
1. Musker W. Kenneth. Coordination chemistry of bidentate medium ring ligands (mesocycles). *Coordination Chemistry Reviews*. 1992, 117, 133–57.
2. Wellner E., Sandin H., Pääkkönen L. Synthesis of 6,6-Difluorohomopiperazines via Microwave-Assisted Detosylation. *Synthesis* 2003, 2, 223-226
3. Lian G., Li J, Liu P., Sun P. Photoredox-Catalyzed Radical Cascade Reaction To Synthesize Fluorinated Pyrrolo[1,2-d]benzodiazepine Derivatives. *J. Org. Chem.* 2019, 84, 14, 9322-9329
4. Chen S, Bartkovitz D, Cai J, Chen Y, Chen Z, Chu XJ, Le K, Le NT, Luk KC, Mischke S, Naderi-Oboodi G, Boylan JF, Nevins T, Qing W, Chen Y, Wovkulich PM. Identification of novel, potent and selective inhibitors of Polo-like kinase 1. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2011, 22, 2, 1247-1250.
5. Boyer S.J., Burke J., Guo X., Kirrane T.M., Snow R.J., Zhang Y., Sarko C., Soleymanzadeh L., Swinamer A., Westbrook J., DiCapua F., Padyana A., Cogan D., Gao A., Xiong Z., Madwed J. B., Kashem M., Kugler S., M.O'Neill M. Indole RSK inhibitors. Part 1: Discovery and initial SAR. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 1, 733-737.
6. Honda E., Ishichi Y., Kimura E., Yoshikawa M., Kanzaki N., Nakagawa H., Terao Y., Suzuki A., Kawai T., Arakawa Y., Ohta H., Terauchi J. Design, synthesis, and biological activities of 1-aryl-1,4-diazepan-2-one derivatives as novel triple reuptake inhibitors. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2014, 24, 16, 3898-3902.

6. Додаток

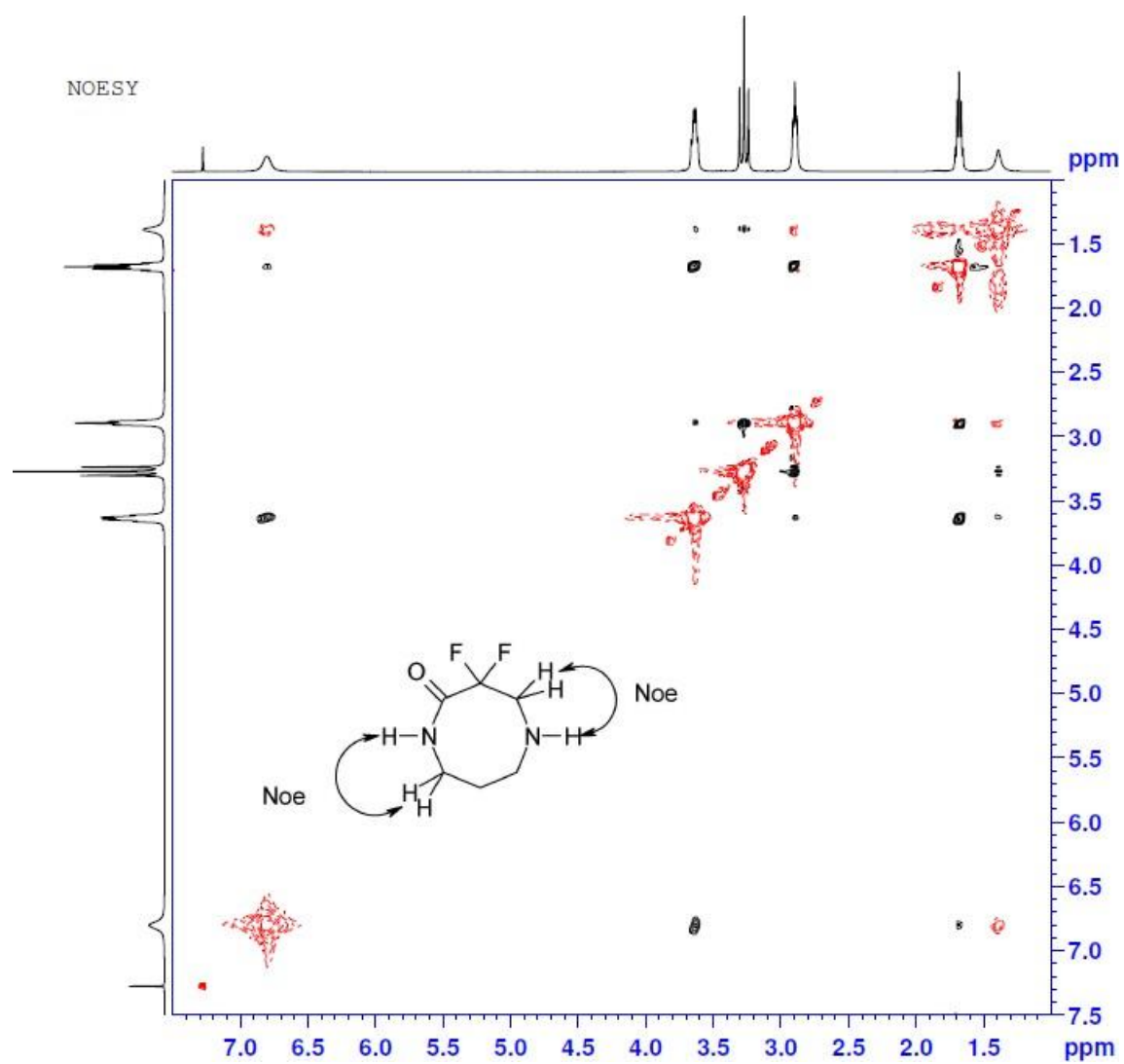
1. ^1H та ^{13}C -ЯМР-спектри 3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-2-ону (2.10a)



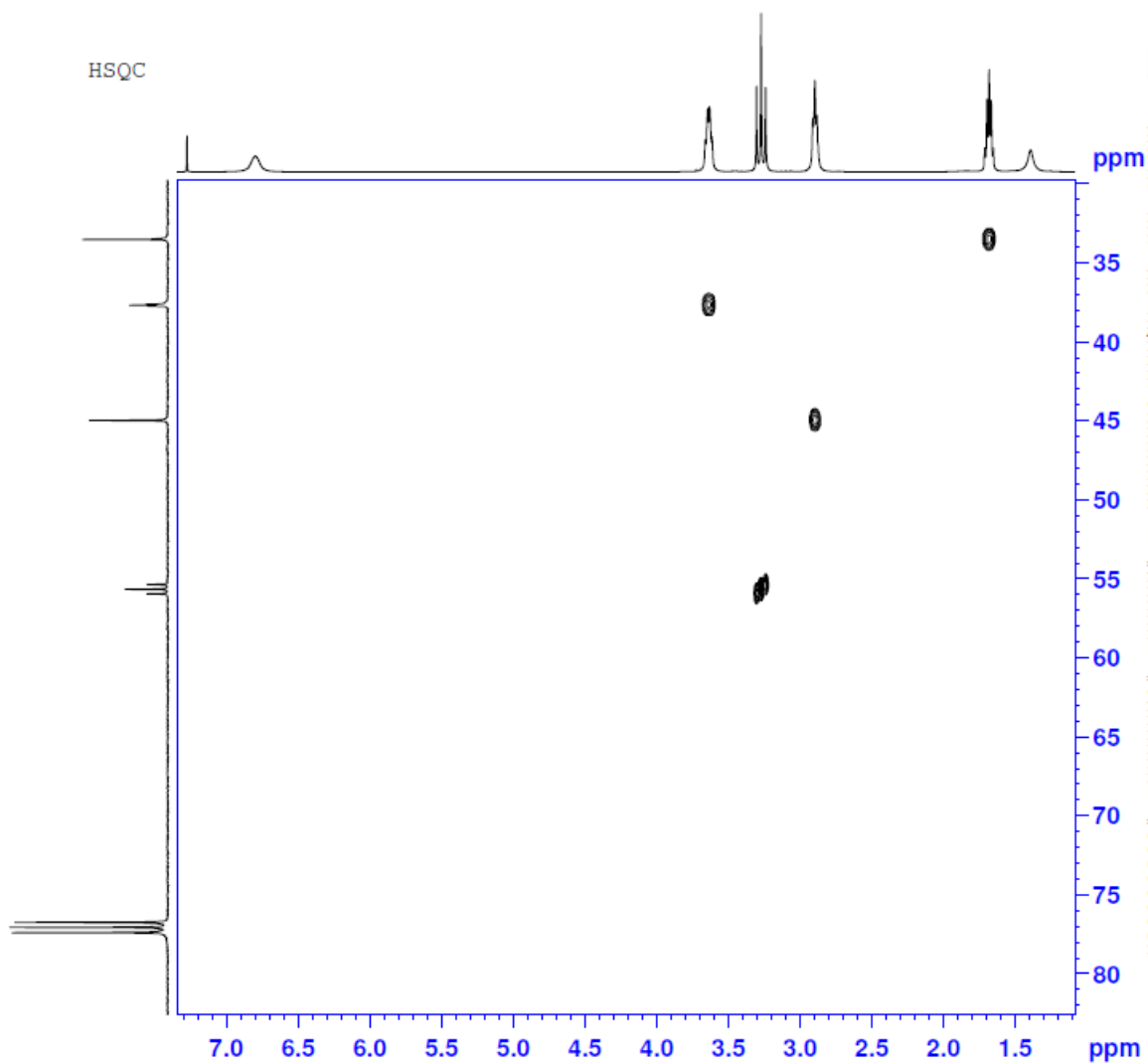
2. ^1H - ^1H -COSY-ЯМР-спектр 3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-2-ону (2.10a)



3. ^1H - ^1H -NOESY-ЯМР-спектр 3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-2-ону (2.10a)



4. ^1H - ^{13}C -HSQC-ЯМР-спектр 3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-2-ону (2.10a)



6. ^1H - ^{15}N -HMBC-ЯМР-спектр 3,3-дифлуоро-1,5-діазокан-2-ону (2.10a)

