

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Інститут високих технологій

Завідувач кафедри супромолекулярної хімії

проф. Рябухін Сергій Вікторович

Протокол № ____ засідання кафедри

від “ ____ ” _____ 20__ р

**ДІАЗОКЕТОНИ ЯК ПЕРСПЕКТИВНІ СИНТОНИ У СИНТЕЗІ
ТІАЗОЛІВ**

Випускна кваліфікаційна робота
магістра студента спеціальності

102 Хімія

ОП «Хімія та наноматеріали»

Андрієнка Андрія Андрійовича

Науковий керівник

Професор кафедри супромолекулярної хімії

д.х.н. Рябухін Сергій Вікторович

Оцінка захисту роботи

Київ – 2022 р.

АНОТАЦІЯ

Андрієнко А.А. Діазокетони як перспективні синтони у синтезі тiazолів – випускна кваліфікаційна робота магістра за спеціальністю 102 Хімія ОП «Хімія та наноматеріали».

У роботі адаптовано процедуру синтезу діазокетонів з α -амінокислот методом діазотування у проточному реакторі за допомогою діазометану. Підібрано оптимальні умови для синтезу діазометану у лабораторних умовах, що дозволило провести синтез у мультиграмових кількостях 190-205 грамів та з високими виходами 68-92%.

Перспективи використання діазокетонів синтезованих на основі α -амінокислот продемонстровано синтезом ряду бром кетонів в препаративній масі 30-50 грам при виходах 66-90% та відповідних тiazолів в масі 25-40 грамів при виходах 63-92%. Синтезовано ряд сполук, що були описані в літературі, але з вищою результативністю. Також синтезовано ряд сполук, що раніше був не описаний, деякі з яких синтезувати було неможливо через нестабільність прекурсорів.

Охарактеризовано, що проходження реакції 3+2-гетероциклізації не залежить від характеру замісника діазокетону, але вихід реакції зменшується у замісників, що мають здатність частково розкривати свої циклічні частини у умовах реакції циклізації (нагрівання у сильно кислому розчині ізопропанолу). Доведено, що в наслідок реакції циклізації тiazолів при використанні хоральних сполук з хоральним атомом безпосередньо біля карбонілу, не відбувається рацемізації субстрату та зберігається вихідна конфігурація.

На основі цих результатів автори роботи можуть стверджувати, що досліджувані синтетичні підходи є перспективними у галузях органічного синтезу, медичної та комбінаторної хімії. Універсальність отриманих діазокетонів вкотре підтверджена їх використаннях у нових сферах синтезу. Усі синтезовані сполуки є перспективними будівельними блоками, які дають

значну цінність інструментарію медичних хіміків, і вони знайдуть своє застосування в ранньому відкритті ліків в найближчому майбутньому.

Ключові слова: діазокетони, діазометан, тіазоли, α -амінокислоти, 3+2-гетероциклізація.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
Розділ 1. Огляд літератури	7
1.1 Вступ	7
1.2 Методи синтезу заміщених тіазолів, які базуються на реакціях типу Ганча	8
Розділ 2. Теоретична частина	11
Розділ 3. Експериментальна частина	24
Висновки	31
Список використаної літератури	32

ВСТУП

Тіазол є важливою гетероциклічною системою, що часто зустрічається в природних сполуках та в синтетичних медичних препаратах із широким спектром біологічної дії (протиракової, антибактеріальної та протигрибкової). Існуючі методи синтезу тіазолів у класичному випадку базуються на реакція [3+2]-гетероциклізації α -бромкетонів із різноманітними тіоамідами. У таких реакція проблемою постає отримання чистих вихідних речовин для якісного проведення синтезу, адже галоген кетони із низькомолекулярними замісниками подекуди є малостійкими та полімеризуються за звичайних умов навіть у інертній атмосфері. Особливо це стосується галогенкетонів на основі амінокетонів та/або акцепторних низькомолекулярних кетонів, які переважно взагалі не відомі. Альтернативні шляхи отримання тіазолів з відповідними замісниками або відсутні, або є дуже економічно необґрунтованими. Також при використанні галогенкетонів прекурсорів, що містять в іншому α -положенні асиметричний центр переважно відбувається рацемізація, уникнення якої є дуже важливою проблемою. Таким чином, розробка нових препаративних методів синтезу тіазолів з низькомолекулярними замісниками, або замісниками, що містять хоральний атом безпосередньо близько до реакційного центру є науково обґрунтованою та актуальною задачею як з теоретичної, так і практичної точки зору.

Мета і завдання дослідження.

Метою дослідження є розробка ефективних методів синтезу тіазолів на взаємодії тіоамідів з діазокетонами, що отримані з α -амінокислот та низькомолекулярних кислот, для яких галогенкетони не відомі. Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні завдання:

- Розробити метод синтезу діазокетонів у багатограмових кількостях;
- Розробити метод використання діазокетонів як прекурсорів галогенкетонів в реакції [3+2]-циклоконденсації з тіоамідами;

- Дослідити межі застосування розробленої процедури синтезу тіазолів.

Об'єкти дослідження – α -амінокислоти, діазокетони на основі α -амінокислот та низькомолекулярних кислот, тіазоли.

Предмет дослідження – реакція [3+2]-циклоконденсації тіоамідів з діазокетонами, протоковий варіант перегрупування Вольфа α -амінокислот з діазометаном.

Методи дослідження – органічний синтез, хроматографія, спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H та ^{13}C , мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз.

Розділ 1. Огляд літератури

1.1 Вступ

Діазокетони, отримані з α -амінокислот, є важливим класом реагентів в органічному синтезі. Використання природних протеїногенних α -амінокислот як вихідного матеріалу забезпечує легкий доступ до хіральних діазокетонів на їх основі. Тому ці реагенти можна розглядати як один з інструментів асиметричного синтезу. Останнім часом було розроблено ряд препаративних методів синтезу релевантних MedChem сполук на основі діазокетонів, отриманих з α -амінокислот. Одним із прикладів доцільності використання цих реагентів для розширення синтетичного простору – є синтез тіазолів.

Тіазоли є важливими компонентами багатьох біологічно активних сполук, що робить їх важливими характеристиками в розробці ліків ^[1]. Тіазоли містяться в ряді фармакологічних сполук, таких як тіазофурин і дазатиніб (протипухлинні засоби), ритонавір (засіб проти ВІЛ), равуконазол (протигрибковий засіб), мелоксикам і фентіазак (протизапальні засоби) і нізатидин (противірусний засіб)^[1].

Даний літературний огляд присвячено розгляду методів синтезу тіазолів, що базуються на гетероциклізації. Розглянуто класичні підходи до реакцій утворення тіазолів методом 3+2 циклоприєднання в реакціях типу Ганча з вихідних α -галоген кетонів та похідних тіосечовини.

1.2 Методи синтезу заміщених тіазолів, які базуються на реакціях типу Ганча

Серію N-заміщених інгібіторів тартрату на основі 2-амінотіазолу було легко синтезовано (Схема 1.1). Різні 2-(2-N-алкілтіазол-4-іл)піролідини (1) були отримані з метилового естеру D-Вос-проліну (2) шляхом початкового

t-бутоксикарбоїламіно)пропіонамиду, з подальшим гідролізом складних ефірів, дала кислоти 8b, 8c, 11b і 11c.^[3]

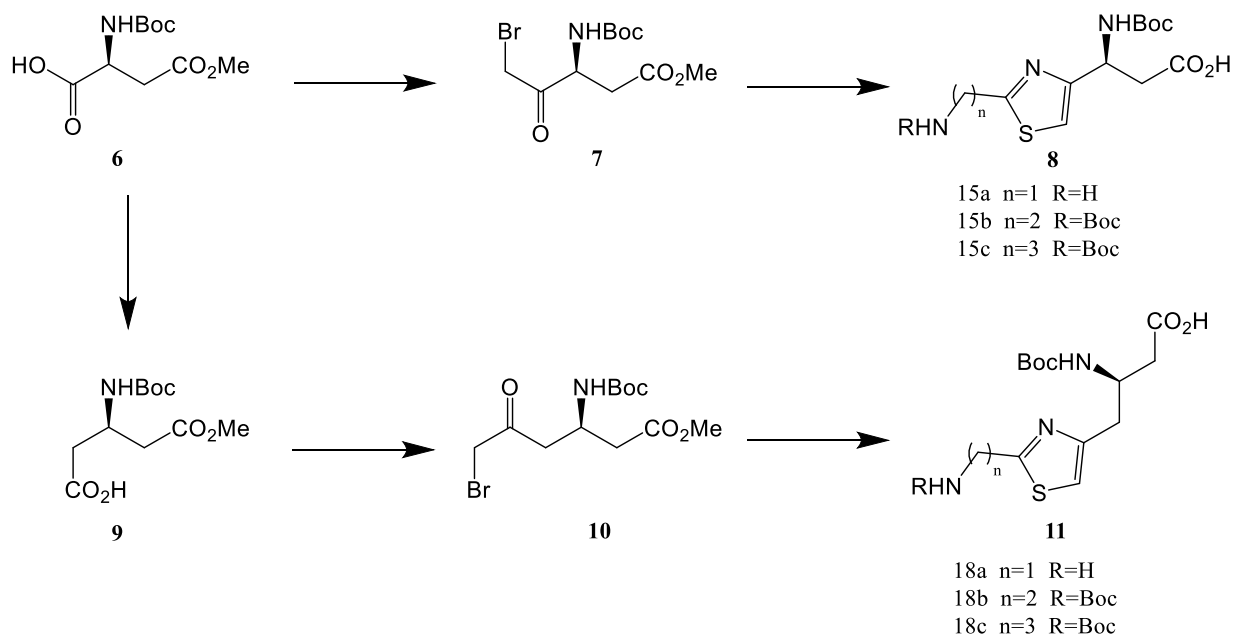


Схема 1.2

Заміщені тiazолові спирти 15 та 19 були синтезовані, як показано на Схемі 1.3. 14 було отримано з комерційно доступної сполуки 12 за допомогою реакції тіоаміду 13 та проміжного продукту бромметилкетону, який в свою чергу був отриманий з діазокетону обробленого бромоводнем. Після захисту аміну 16 фталевим ангідридом була синтезована кислота 17, що в подальшому пішла на реакцію відповідно до умов синтезу сполуки 14. Далі знімаючи захист з 14 та 18 гідрaziном та бокуванням отриманого аміну було синтезовано сполуки 15 та 19 відповідно.^[4]

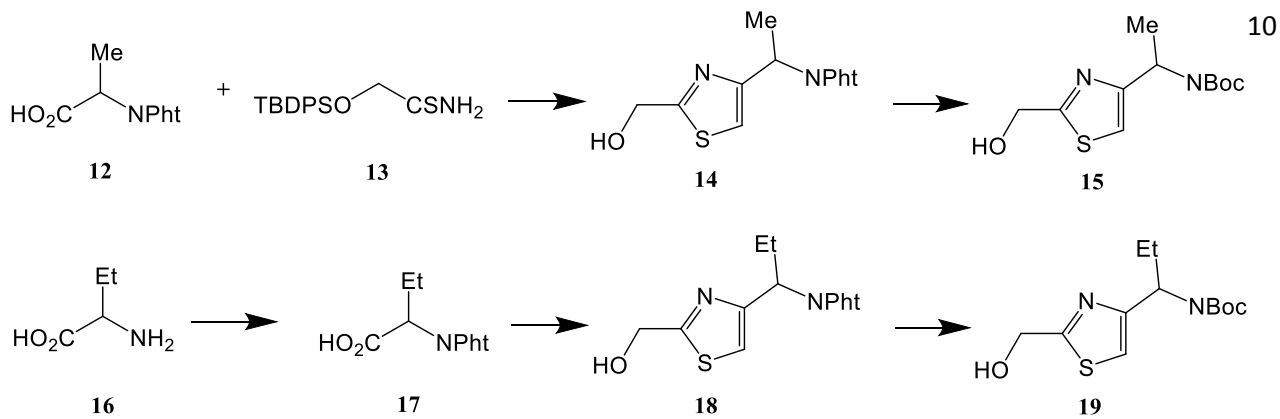


Схема 1.3

Синтез 5-алкілзаміщеного тіазолу 22 полягав у додаванні 1-бромпропан-2-он-d5 20 до ацетоаміду тіосечовини 21 у етанолі відповідно до Схеми 1.4. Після реакції суміш без виділення піддавалась очищенню хроматографічним методом з низьким виходом до 50%.^[5]

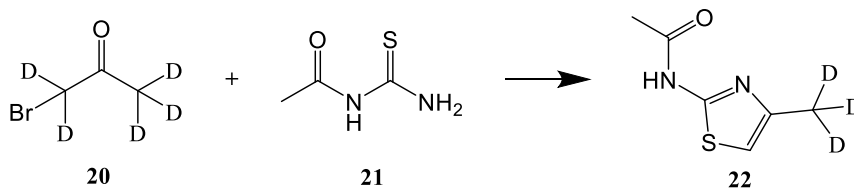


Схема 1.4

Розділ 2. Теоретична частина

2.1 Отримання діазометану у потоці.

Проаналізувавши існуючі технології генерації потоку CH_2N_2 , ми вирішили використовувати двофазну систему з подальшим мембранним фазовим розділенням. На першому етапі органічний розчин нітрозометилсечовини (NMU) обробляли концентрованим водним розчином луку. Мембранне розділення призвело до отримання водного розчину відходів і органічного розчину CH_2N_2 . Схематична установка реактора показана на Рисунку 2.1. Процес можна організувати шляхом додавання розчину CH_2N_2 до розчину субстрату або шляхом паралельного додавання обох розчинів у реактор періодичної дії, підтримуючи необхідну стехіометрію. Потоки можна легко регулювати до необхідного співвідношення та швидкості додавання.

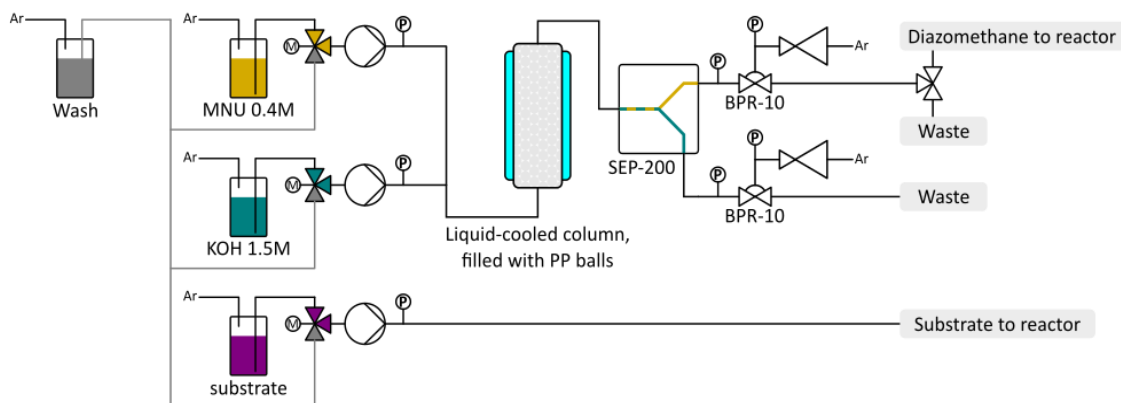


Рисунок 2.1. Принципова схема реактора для утворення CH_2N_2 .

Серед широко використовуваних прекурсорів CH_2N_2 розглядалися три сполуки: NMU, метилнітронітрозогуанідин (MNNG) і Diazald (Рисунок 2.2). Однією з ключових умов переведення лабораторного способу приготування діазометану на проточний режим була реакційна здатність прекурсорів діазометану з водними розчинами луку в інтервалі температур 0-5 °C. Наші експерименти підтвердили, що перетворення NMU відбувалося майже

миттєво в цьому температурному діапазоні^[6], тоді як Diazald довелося виключити зі списку, оскільки для розкладання потрібна була більш висока температура. Будучи більш сприйнятливим до лужного гідролізу при нижчих температурах, MNNG був відомий своєю високою канцерогенністю^[7], крім того, порівняльна характеристика мутагенності MNNG і NMS на бактеріальній моделі показала, що MNNG в 10 разів більш мутагенний, ніж NMS^[8], який раніше підтверджено на ембріонах ссавців^[9]. Останні спостереження призвели до відмови від INNG як вихідного матеріалу для виробництва діазометану з міркувань безпеки.

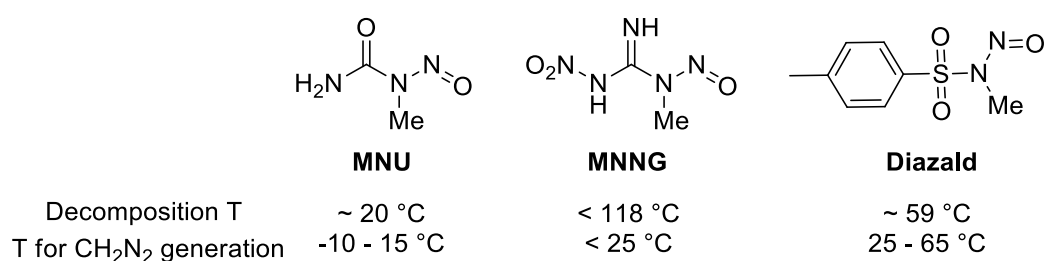


Рисунок 2.2. Прекурсори CH₂N₂.

Вибір розчинника виявився ключовим фактором для налаштувань масштабування. У зв'язку з цим ми виконали багатопараметричні перевірки відповідного органічного носія для потоку CH₂N₂ за такими критеріями: а) ефективність розчинення щодо попередника CH₂N₂; б) інертність розчинника щодо CH₂N₂ та концентрованих розчинів лугів; в) низька розчинність у воді; д) високий поверхневий натяг відносно води д) низька в'язкість. В'язкість розчинника та його поверхневий натяг значною мірою пов'язані з витратою води. Ефективність поділу потоків на мембранах заснована на різниці змочуваності гідрофобної мембрани водно-органічною емульсією. Таким чином, межфазний натяг між двома фазами був ключовим параметром для вибору типу мембрани. Чим нижчий межфазний натяг, тим меншим повинен бути розмір пор мембрани, що зменшує швидкість потоку. Висока в'язкість

також сповільнювала потік. Дані від Zaiput Flow Technologies були використані в якості основного керівництва для вибору мембрани^[10]. Стандартні органічні розчинники були проаналізовані відповідно до критеріїв, наведених вище, і результати узагальнені в Таблиці 2.1.

Таблиця 2.1. Властивості розчинників – потенційних носіїв потоку CH_2N_2 .

	Критерій			
	Розчинність NMU в розчиннику	Інертність	Розчинність у воді	Поверхневий натяг, Н/м 10^{-3}
Етанол	+	+	-	-а
Етилацетат	+	-	-	6,8
Діетиловий етер	-	+	+	10,7
Дихлорметан	-	+	+	28,31
Тетрагідрофуран	+	+	-	- а
н-гексан	-	+	+	51
Бензол	-	+	+	35
Циклогексан	-	+	+	50
1,4-діоксан	+	+	-	3,86
Метил-трет-бутиловий етер	-	+	+	9,8

а – Неможливо визначити через розчинність у воді.

Усі розчинники, які легко розчиняють NMU, не відповідали іншим критеріям. Тому ми вирішили випробувати склади розчинників, щоб знайти один, який легко розчиняється NMU і зберігає достатній міжфазний натяг для ефективного поділу фаз. ТГФ розчинив 108 г NMU на літр, він був інертним щодо CH_2N_2 та луку та мав низьку в'язкість, що робило його чудовим варіантом для основного розчинника у поєднанні з іншим розчинником із високим значенням поверхневого натягу. На першому етапі був проведений вибір складу розчинника шляхом вивчення розчинності NMU в сумішах розчинників, отриманих шляхом повторного збільшення концентрації компонента високого поверхневого натягу на 10%. Експерименти показали, що достатньо високі концентрації NMU

35	Низька	Низька	Низька	Низька	Низька	Низька
40	Низька	Низька	Низька	Низька	Низька	Низька

Для оптимізації співвідношення потоків NMU/КОН була проведена серія експериментів. Використовували 0,37 М розчин NMU в ТГФ:ДХМ = 1:2 і 1–2 М розчини КОН. Одержання діазометану проводили з використанням різних молярних співвідношень, як наведено в Таблиці 2.4.

Таблиця 2.4. Оптимізація потоку при молярних концентраціях:

$$M(\text{NMU}) = 0,37 \text{ М}; M(\text{КОН}) = 1,5 \text{ М.}^a$$

#	Молярне співвідношення КОН/NMU	Швидкість потоку F(NMU), мл/хв	Швидкість потоку F(КОН), мл/хв	Швидкість потоку (молярна), F(CH ₂ N ₂), М/год	Вихід, %
1	1.24	30.00	9.30	0.41	59
2	1.50	30.00	11.3	0.42	62
3	1.64	30.00	12.3	0.42	61
4	1.70	30.00	12.8	0.43	64
5	1.74	30.00	13.1	0.45	66
6	2.00	30.00	15.00	0.45	66
7	2.24	30.00	16.8	0.45	66

а – Концентрацію утвореного CH₂N₂ визначали зворотним титруванням надлишку PhCOOH з аналітичними зразками розчинів діазометану, які відбирали з інтервалом в одну хвилину.

Згідно з Таблицею 2.4, задовільні результати були отримані при двократному перевищенні 1,5 М КОН. Слід зазначити, що 2М і вище концентрація КОН також добре працювала. Однак підвищена концентрація лугу через високу в'язкість призвела до незначних витоків, які призвели до утворення карбонатних відкладень і значно скоротили термін служби шприцевих насосів. Збільшення швидкості потоку органічної фази до 30 або навіть до 40 мл/хв при тих же співвідношеннях субстрат-реагент не покращувало вихід діазометану і обмежувалося лише здатністю мембрани до

розділення. Оптимізовані умови генерації діазометану на основі потоку з NMU підсумовані в Таблиці 2.5.

Таблиця 2.5. Оптимальні умови для генерації потоку CH_2N_2 .

Система розчинників	THF : DCM = 1:2
Концентрація NMU	0.37M
Концентрація KOH	1.5M
Швидкість потоку NMU	30 мл/хв
Швидкість потоку KOH	15 мл/хв
Мембрана	PTFE, 1.0 μm
Продуктивність CH_2N_2	0.45 моль/год

2.2 Синтез діазокетонів

Після успішної оптимізації процедури генерації CH_2N_2 ми почали оптимізацію синтезу діазокетонів на основі α -амінокислот. Отримання діазокетонів шляхом ацилювання CH_2N_2 відоме з 1915 року.^[12] У реакції як ацилюючі агенти зазвичай використовують ацилгалогеніди або змішані ангідриди, однак у випадку складних субстратів можна використовувати умови, типові для синтезу пептидів.^[13] Ацилгалогеніди є універсальними вихідними матеріалами для отримання діазокетонів, якщо немає ацидофобних груп. Примітно, що має бути використаний значний надлишок діазометану, щоб уникнути істотне утворення α -галокетонів. Хоча надлишок діазометану можна варіювати, його споживання перевищує два еквіваленти (Схема 2.1). ВОС-захист для аміногруп можна вважати найпопулярнішим для відповідних синтезів MedChem, що обмежує можливий пул ацилюючих агентів змішаними ангідридами. Останні можуть бути отримані з майже кількісними виходами шляхом взаємодії кислот з етил- або ізобутилхлорформіатами. Обидва активатори дозволяють використовувати мінімальний надлишок діазометану. Адукти з етилхлорформіатом, як правило, більш реакційноздатні, з іншого боку, вони більш чутливі до вологи.^[14] Висока реакційна здатність субстрату допомагає уникнути

накопичення діазометану, що робить етилхлорформіат в цілому оптимальним і безпечним активатором для використання «сухого» CH_2N_2 .

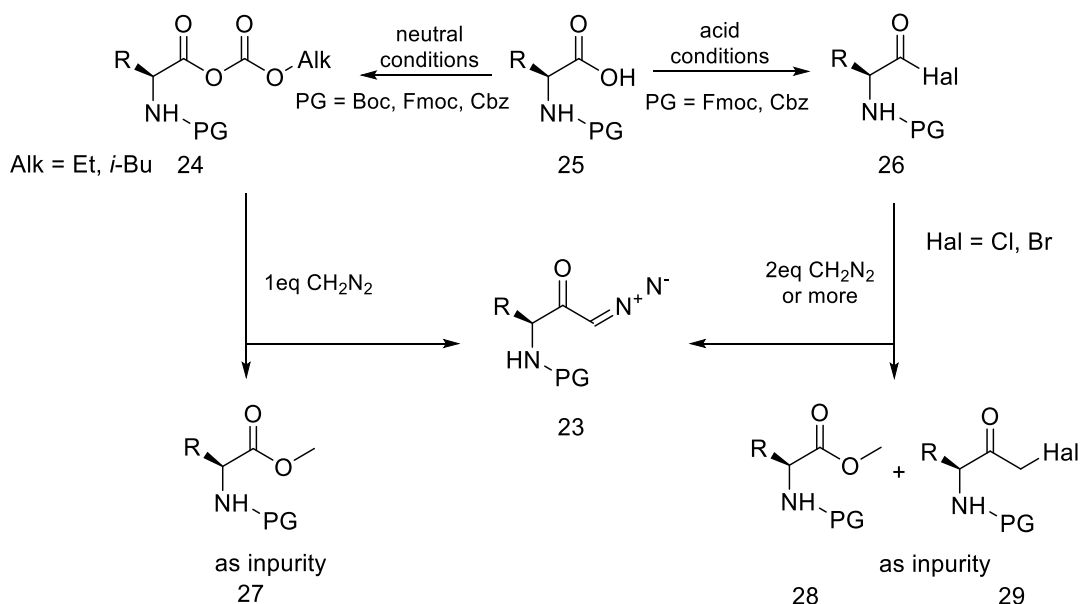


Схема 2.1

У результаті підготовки до синтезу була запропонована фінальна Схема 2.2 синтезу діазокетонів із α -амінокислот.

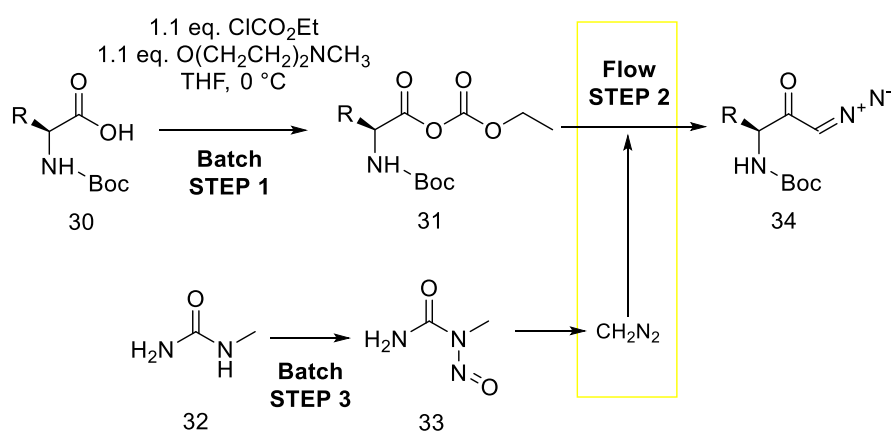
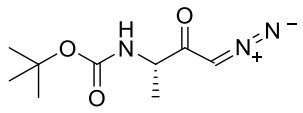
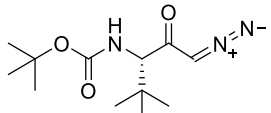
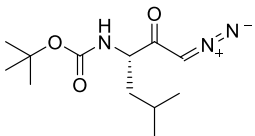
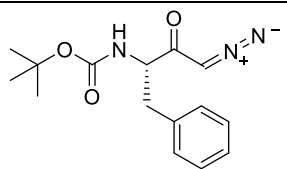
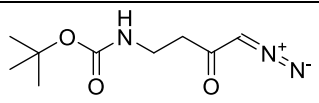
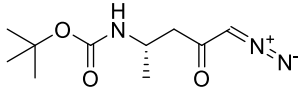
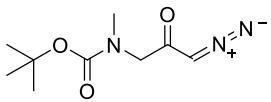
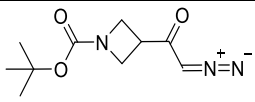


Схема 2.2

Розроблений протокол був застосований до різноманітного набору Вос- захищених амінокислот 30. Реакція дозволила приготувати відповідні діазокетони 34 з виходом 68-92% і продуктивністю 190-205 г (Таблиця 2.6).

Переважає більшість синтезованих діазокетонів 30 є стабільними кристалічними сполуками. Структуру сполук 34a і 34e доведено дифракцією монокристалів.

Таблиця 2.6. Діазокетони, синтезовані за розробленим протоколом.

#	Product	Structure	Yield, %	Scale, g	Productivity, g/hour	Enantiomeric excess, %
1	34a		89	200	85	97
2	34b		92	195	86	95
3	34c		85	205	80	97
4	34d		90	220	85	96
5	34e		85	200	81	-
6	34f		88	200	83	98
7	34g		85	190	78	-
8	34h		68	205	85	-

Для двох кристалічних сполук було проведено рентгеноструктурне дослідження, яке однозначно підтвердило їх структуру (Рис. 2.3).

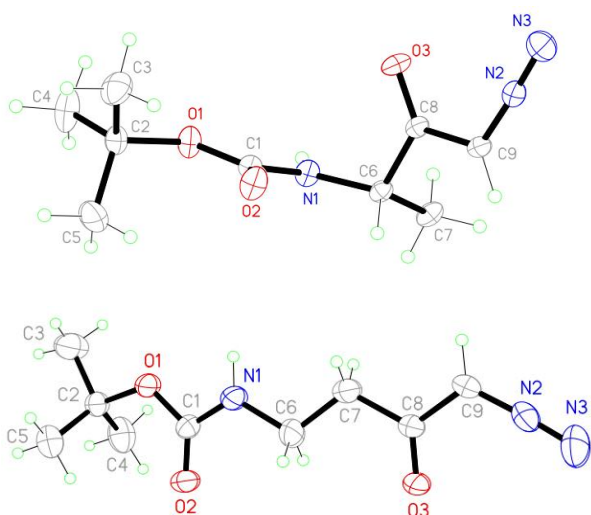


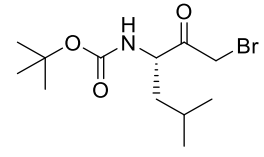
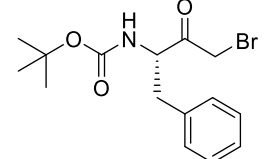
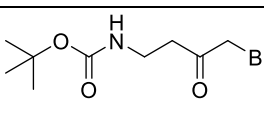
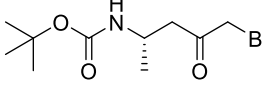
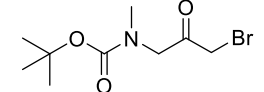
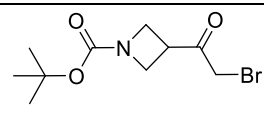
Рисунок 2.3. Рентгенодифракційні структури діазокетонів 34a (ліворуч) та 34e (праворуч).

2.3 Синтез бромкетонів

Приготовані діазокетони перетворювали в бромкетони, які широко використовуються в медичній хімії та за реакцією типу Ганча застосовуються для синтезу тіазолів.(див. табл. 2.7). Усі бром кетони були випробувані на стабільність. Сполуки 35(a-h) не є стабільними при температурі +4°C в атмосфері аргону, тому непридатні для тривалого зберігання і мають недоліки в порівнянні з діазокетонами, як прекурсори тіазолів. Було прийнято рішення проводити синтез тіазолів з генерацією бромкетонів *in situ* і подальшою циклізацією.

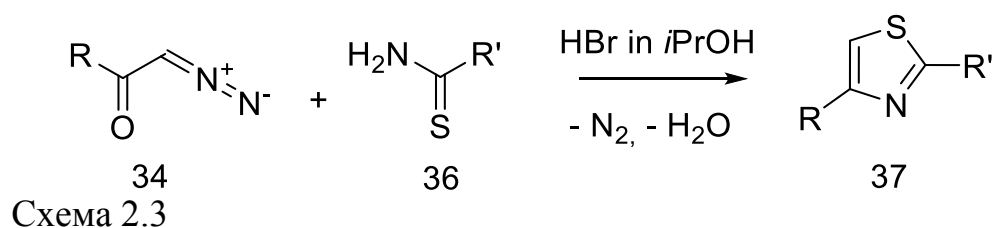
Таблиця 2.7. Бромкетони 35a-h синтезовані з відповідних діазокетонів 34 a-h.

#	Product	Structure	Yield, %	Scale, g	Purity, %
1	35a		72	35	95
2	35b		84	42	95

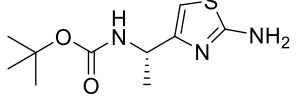
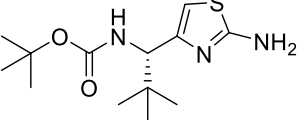
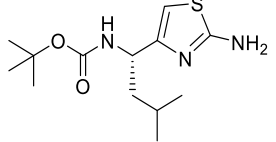
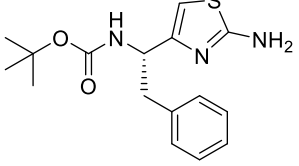
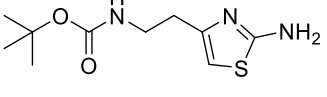
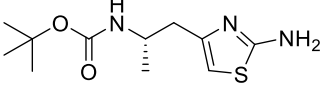
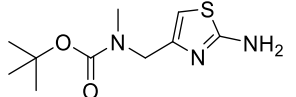
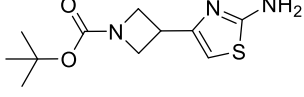
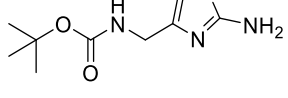
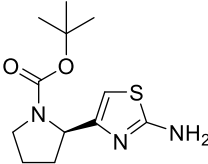
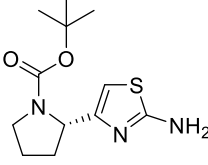
3	35c		88	45	95
4	35d		90	50	95
5	35e		75	45	95
6	35f		78	35	95
7	35g		87	40	95
8	35h		66	30	95

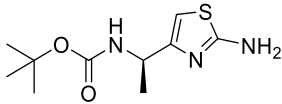
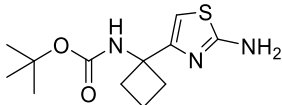
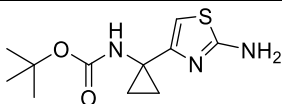
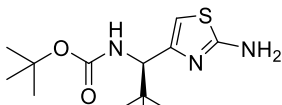
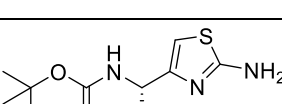
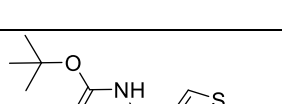
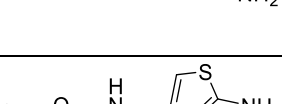
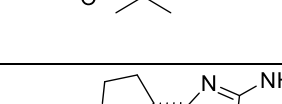
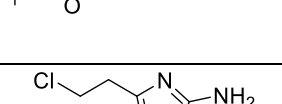
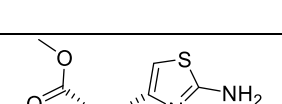
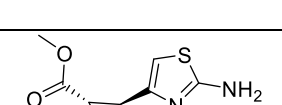
2.4 Синтез тіазолів

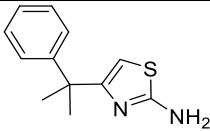
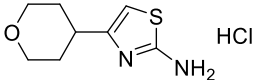
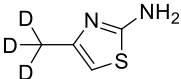
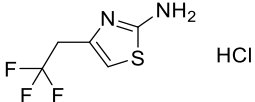
Діазокетони 34(a-h) а також діазокетони 34(i-z) (були приготовані із відповідних кислот) були використанні для проведення реакцій [3+2]-гетероциклізації разом із різними тіоамідами 36 відповідно до схеми 2.3. В результаті було отримано серію тіазолів 37(a-z) (Табл.2.8). Синтези усіх тіазолів масштабувалися до мультиграмових кількостей та мали високі виходи. У випадку тіазолів 37t, 37x, 37y та 37z мультиграмові синтези стали можливі виключно за рахунок відсутності можливості розкладу відповідних бром кетонів у процесі реакції з діазокетонів. Інтермедіати з бромом одразу вступають у реакцію [3+2]-циклоконденсації.



Таблиця 2.8. Тіазоли 35(a-k) синтезовані з відповідних діазокетонів

#	Product	Structure	Yield, %	Scale, g	Purity, %
1	37a		82	35	95
2	37b		85	35	95
3	37c		87	35	95
4	37d		84	40	95
5	37e		80	35	95
6	37f		85	35	95
7	37g		78	35	95
8	37h		67	30	95
9	37i		89	35	95
10	37j		85	40	95
11	37k		87	40	95

12	37l		85	35	95
13	37m		78	30	95
14	37n		73	30	95
15	37o		86	35	95
16	37p		89	35	95
17	37q		92	35	95
18	37r		87	35	95
19	37s		85	45	95
20	37t		63	25	95
21	37u		82	35	95
22	37v		84	35	95

23	37w		82	40	95
24	37x		71	25	95
25	37y		74	25	95
26	37z		78	25	95

Важливо зауважити, що реакція відбувається з високими виходами і практично не залежить від природи замісника в діазокетоні. Так в сполуці 37q спостерігався найвищий вихід 92%, що пояснюється простотою замісника та відсутністю стеричної утрудненості. Натомість у випадку 37h вихід був значно нижчим - 67%, що спричинило часткове розкриття азитидиновго циклу у умовах реакції. З іншого боку слід зауважити, що умови реакції виявилися придатними до введення субстратів, що містять хіральний центр. Так у сполуках 37a-d, 37f, 37j-l, 37o-p, 37r-s та 37u-v епімеризація не спостерігалася і всі вони були перетворенні в відповідні тіазоли зі збереженням конфігурації асиметричного центру. Особливу увагу хотілося б приділити сполукам 37y та 37z, отримання яких було не можливе через відсутність можливості синтезу відповідних галогенкетонів (дейтерообмін та полімеризація відповідно). Проте завдяки відсутності подібних проблем дані сполуки вдалося отримати з високими виходами 74 та 78 відповідно.

Розділ 3. Експериментальна частина

Загальна методика отримання змішаних ангідридів 31. У трьохгорлу колбу, оснащену термометром, магнітною мішалкою, крапельною воронкою і гідрозатвором, додали 1 екв. метилморфоліну. Реакційну суміш охолоджували нижче $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, а потім 1 екв. етилхлорформіату повільно додавали, підтримуючи температуру в колбі нижче $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Отриманий розчин відфільтровували від осаду, переносили в банку і використовували в подальших перетвореннях.

Загальна методика отримання діазокетонів 34(a-h). Для етапу кислотної активації розчин Вос-амінокислоти в безводному ТГФ обробляли етилхлорформіатом (1,1 еквівалента) у присутності N-метилморфоліну (1,1 еквівалента) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ або нижче. Після 30-хвилинного перемішування N-метилморфоліну гідрохлорид відфільтровували і промивали невеликою порцією холодного ТГФ. Молярну концентрацію отриманого розчину розраховували на основі 100% виходу змішаного ангідриду. Генерацію CH_2N_2 проводили наступним чином: розчини NMU (0,37M, DCM:THF = 2:1) і КОН (1,5M, H₂O) вводили в реакційну установку через два канали реакторної насосної установки в молярному співвідношенні 1 : 2 (потіки 30 і 15 мл/хв відповідно). Об'єднаний потік проходив через реакційну колону до мембранного сепаратора. Водні відходи викидали в контейнер з водним розчином оцтової кислоти, щоб забезпечити розкладання будь-яких залишків CH_2N_2 . Розчин CH_2N_2 із сепаратора направляли в реактор. Було виявлено, що розрахований і фактичний вихід діазометану добре узгоджується при приблизно 0,3 моль/год. Змішування потоків CH_2N_2 і субстрату проводили в реакторі періодичного дії, обладнаному магнітною мішалкою та термометром. Потік субстрату розраховували на основі молярного співвідношення субстрат/діазометан (1:2) і подавали в реактор із затримкою на одну хвилину. Коли додавання субстрату було завершено, реактор перемикали в режим промивання і реакційну суміш перемішували протягом

додаткових 2 годин, дозволяючи їй повільно нагріватися до температури навколишнього середовища. Загалом система працювала безперервно до 6 годин (стаціонарні умови), забезпечуючи до 1,8 моль діазометану, що дозволило виділити понад 1 моль чистого діазокетону. Очищували методом колонкової хроматографії з високими виходами. Для хроматографічного очищення використовували систему puriFlash XS520Plus з ємністю колонки 800 г SiO₂. В якості рухомої фази використовували градієнт гексан/етилацетат, до 30% полярного компонента.

(S)-tert-butyl (4-diazo-3-oxobutan-2-yl)carbamate (34a). Yellow crystalline powder. Yield = 89% (200 g). M.p. = 102 °C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.46 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 193.9, 154.7, 79.5, 52.9, 52.7, 27.9, 18.0. LCMS, positive mode, *m/z*: Anal. calcd. for C₉H₁₅N₃O₃: C, 50.69; H, 7.09; N, 19.71. Found: C, 51.02; H, 7.49; N, 19.92. α_D = -21.7°

(S)-tert-butyl (1-diazo-4,4-dimethyl-2-oxopentan-3-yl)carbamate (34b)

Yellow powder. Yield = 76% (200 g). M.p. = 102 °C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.38 (s, 1H), 5.30 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.01 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 193.4, 155.6, 79.7, 64.7, 56.1, 35.0, 28.3, 26.7. EIMS, 70eV, *m/z* (rel. int.): 171 (6); 170 (4); 156 (1); 143 (1); 138 (1); 128 (1); 114 (100); 111 (16); 96 (20); 70 (23); 59 (10); 57 (75); 56 (24); 55 (12); 44 (11); 43 (10); 41 (57); 39 (22). Anal. calcd. for C₁₂H₂₁N₃O₃: C, 56.45; H, 8.29; N, 16.46. Found: C, 56.80; H, 8.39; N, 16.86.

(R)-tert-butyl (1-diazo-5-methyl-2-oxohexan-3-yl)carbamate (34c)

Yellow crystalline powder. Yield = 83% (200 g). M.p. = 85-89 °C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.45 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 1.86 – 1.63 (m, 1H), 1.66 – 1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 194.7, 155.4, 79.9, 55.9, 53.7, 41.5, 28.3, 24.8, 23.1, 21.9. LCMS, positive mode, *m/z*: 278 [M+Na]⁺. Anal. calcd. for C₁₂H₂₁N₃O₃: C, 56.45; H, 8.29; N, 16.46. Found: C, 56.12; H, 8.39; N, 16.43.

(S)-tert-butyl (1-diazo-5-methyl-2-oxohexan-3-yl)carbamate (34c)

powder. $\alpha_D = -79.7^\circ$.

(R)-tert-butyl (4-diazo-3-oxo-1-phenylbutan-2-yl)carbamate (34d)

Yellow crystalline powder. Yield = 85% (200 g). M.p. = 98 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 – 7.13 (m, 6H), 6.12 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.99 (dd, $J = 13.9, 4.5$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz, 1H), 1.31 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 195.0, 155.3, 137.9, 129.1, 128.1, 126.3, 78.3, 59.53, 53.0, 36.3, 28.1. LCMS, positive mode, m/z : 312 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Anal. calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 62.27; H, 6.62; N, 14.52. Found: C, 62.63; H, 6.77; N, 14.40. $\alpha_D = 35.2^\circ$.

(S)-tert-butyl (4-diazo-3-oxo-1-phenylbutan-2-yl)carbamate (34d) powder. $\alpha_D = -30.4^\circ$.

tert-butyl (4-diazo-3-oxobutyl)carbamate (34e)

Yellow crystalline powder. Yield = 85% (200 g). M.p. = 98 °C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 5.29 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.41 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.43 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- d) δ 193.1, 155.4, 78.8, 54.4, 40.0, 35.6, 27.9. EIMS, 70eV, m/z (rel. int.): 170 (1); 130 (22); 112 (26); 86 (23); 85 (61); 84 (16); 57 (49); 56 (55); 55 (19); 44 (53); 42 (29); 41 (100); 40 (13); 39 (37). Anal. calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 50.69; H, 7.09; N, 19.71. Found: C, 50.64; H, 6.78; N, 19.82.

(S)-tert-butyl (5-diazo-4-oxopentan-2-yl)carbamate (34f).

Yellow powder. Yield = 78% (200 g). M.p. = 98 °C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 5.33 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.98 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.66 – 2.35 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- d) δ 192.6, 154.7, 78.8, 54.9, 46.2, 43.8, 27.9, 20.1. Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 52.85; H, 7.54; N, 18.49. Found: C, 52.69; H, 7.30; N, 18.42. $\alpha_D = 19.03^\circ$. EIMS, 70eV, m/z (rel. int.): 184 (1); 144 (20); 126 (21); 100 (25); 99 (24); 84 (100); 57 (56); 56 (55); 55 (32); 44 (66); 42 (15); 41 (95); 39 (33).

tert-butyl (3-diazo-2-oxopropyl)(methyl)carbamate (34g) Yellow liquid. Yield = 73% (200 g). B.p. = 98 °C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 5.38 (s, 1H), 3.93 (d, $J = 20.2$ Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 10.0$ Hz, 9H). ^{13}C NMR

(126 MHz, Chloroform-*d*) δ 191.3, 155.5, 154.7*, 80.2, 80.0*, 56.5*, 55.8, 52.6*, 52.3, 35.3*, 35.1, 27.8 (* - due to hindered rotation). EIMS, 70eV, *m/z* (rel. int.): 207 (1); 129 (46); 101 (88); 59 (11); 57 (100); 56 (29); 55 (62); 44 (19); 41 (45); 39 (15). Anal. calcd. for C₉H₁₅N₃O₃: C, 50.69; H, 7.09; N, 19.71. Found: C, 50.81; H, 7.16; N, 19.84.

tert-butyl 3-(2-diazoacetyl)azetidine-1-carboxylate (34h)

Yellow oil. Yield = 82% (200 g). B.p. = 98 °C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.31 (s, 1H), 4.20 – 3.98 (m, 4H), 3.31 (s, 1H), 1.45 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 192.6, 156.1, 79.9, 54.3, 51.4, 37.0, 28.3. LCMS, positive mode, *m/z*: 248 [M+Na]⁺. Anal. calcd. for C₁₀H₁₅N₃O₃: C, 53.32; H, 6.71; N, 18.66. Found: C, 52.96; H, 6.32; N, 18.85.

Загальна методика отримання бромкетонів 35(a-h). Розчин відповідного діазокетону в МТВЕ у трьохгорлій колбі, оснащеної термометром, магнітною мішалкою, крапельною воронкою та гідрозатвором, і охолоджували до температури нижче 10 °C. Потім повільно додавали 1,5 екв. концентрованого HBr, підтримуючи температуру в колбі нижче 0 °C. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 45 хвилин. Отриманий розчин нейтралізували розчином NaHCO₃, промивали водою, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і розчинник випарювали при зниженому тиску. Чистота отриманих бромкетонів перевищувала 95%, очищення не потребувалося.

(S)-tert-butyl (4-bromo-3-oxobutan-2-yl)carbamate (35a) White powder. Yield = 95% (200 g). M.p. = 59-60 °C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.10 (s, 1H), 4.67 – 4.50 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 201.53, 155.16, 80.30, 53.22, 31.61, 28.28, 17.77. EIMS, 70eV, *m/z* (rel. int.): 316 (1); 207 (1); 144 (17); 88 (19); 70 (28); 59 (26); 57 (61); 56 (52); 55 (23); 44 (100); 43 (11); 42 (31); 41 (99); 40 (21); 39 (47). Anal. calcd. for C₉H₁₆BrNO₃: C, 40.62; H, 6.06; N, 5.26; Br, 30.02. Found: C, 40.63; H, 6.40; N, 5.20; Br, 30.07. $\alpha_D = -45.2^\circ$.

(S)-tert-butyl (1-bromo-4,4-dimethyl-2-oxopentan-3-yl)carbamate (35b)

White crystalline powder. Yield = 94% (200 g). M.p. = 86-93 (98) °C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.23 – 4.05 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.98 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 201.5, 155.5, 80.3, 64.0, 36.2, 34.6, 28.3, 26.5. EIMS, 70eV, *m/z* (rel. int.): 403 (1); 346 (1); 333 (1); 312 (1); 267 (1); 251 (1); 236 (2); 197 (3); 186 (16); 130 (78); 116 (10); 86 (100); 72 (17); 69 (13); 59 (14); 57 (98) 43 (11); 41 (44); 39 (15). Anal. calcd. for C₁₂H₂₂BrNO₃: C, 46.76; H, 7.19; N, 4.54; Br, 25.92. Found: C, 46.51; H, 6.88; N, 4.92; Br, 25.58.

(R)-tert-butyl (1-bromo-5-methyl-2-oxohexan-3-yl)carbamate (35c) White powder. Yield = 95% (200 g). M.p. = 76 °C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.24 – 3.98 (m, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 1H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.46 (s, 10H), 0.98 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 201.3, 155.0, 79.9, 55.6, 40.2, 31.8, 27.8, 24.5, 22.7, 21.1. EIMS, 70eV, *m/z* (rel. int.): 236 (4); 186 (10); 130 (50); 112 (11); 99 (13); 86 (68); 59 (45); 57 (100); 56 (31); 55 (17); 44 (35); 43 (68); 42 (13); 41 (68); 39 (28). Anal. calcd. for C₁₂H₂₂BrNO₃: C, 46.76; H, 7.19; N, 4.54; Br, 25.92. Found: C, 46.83; H, 6.89; N, 4.36; Br, 26.02. α_D = 45.9°.

(R)-tert-butyl (4-bromo-3-oxo-1-phenylbutan-2-yl)carbamate (35d) White powder. Yield = 96% (200 g). M.p. = 101 °C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.33 (q, *J* = 9.0, 7.9 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.73 (q, *J* = 6.5, 6.1 Hz, 1H), 4.13 – 3.79 (m, 2H), 3.08 (tt, *J* = 20.7, 10.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 200.8, 155.2, 135.8, 129.1, 128.9, 127.3, 80.5, 58.5, 37.9, 33.2, 28.2. EIMS, 70eV, *m/z* (rel. int.): 220 (8); 164 (41); 161 (20); 121 (13); 120 (100); 117 (16); 92 (11); 91 (78); 89 (11); 65 (14); 59 (11); 57 (68); 56 (15); 51 (12); 44 (41); 41 (60); 40 (16); 39 (36). Anal. calcd. for C₁₅H₂₀BrNO₃: C, 52.64; H, 5.89; N, 4.09; Br, 23.35. Found: C, 52.44; H, 5.91; N, 4.48; Br, 23.58.

(S)-tert-butyl (4-bromo-3-oxo-1-phenylbutan-2-yl)carbamate (35d) Yellow powder. α_D = -40.2°.

tert-butyl (4-bromo-3-oxobutyl)carbamate (35e) Colorless liquid. Yield = 91% (200 g). B.p. = 101 °C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.96 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.51 – 3.37 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 201.0, 155.4, 79.0, 39.6, 34.9, 33.6, 27.9. EIMS, 70eV, *m/z* (rel. int.): 313 (1); 211 (4); 210 (4); 209 (5); 208 (4); 194 (5); 192 (5); 186 (3); 168 (3); 166 (9); 164 (4); 151 (3); 150 (4); 149 (2); 148 (4); 130 (38); 123 (14); 121 (11); 116 (11); 98 (33); 95 (16); 93 (19); 86 (18); 70 (12); 59 (38); 57 (90); 56 (63); 55 (53); 53 (10); 51 (14); 50 (18); 44 (43); 43 (18); 42 (32); 41 (98); 39 (100); 38 (18). Anal. calcd. for C₉H₁₆BrNO₃: C, 40.62; H, 6.06; N, 5.26; Br, 30.02. Found: C, 40.71; H, 5.95; N, 5.66; Br, 29.70.

(S)-tert-butyl (5-bromo-4-oxopentan-2-yl)carbamate (35f) Yellow powder. Yield = 95% (200 g). M.p. = 73 °C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.78 (s, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.92 (q, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.86 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 200.1, 154.6, 79.1, 45.7, 43.0, 34.0, 27.9, 20.1. EIMS, 70eV, *m/z* (rel. int.): 264 (1); 222 (1); 208 (1); 206 (1); 200 (1); 180 (3); 178 (3); 166 (3); 165 (3); 144 (22); 130 (5); 123 (8); 100 (13); 88 (17); 70 (14); 69 (10); 59 (32); 58 (20); 57 (100); 56 (16); 44 (52); 43 (17); 42 (17); 41 (41); 39 (15). Anal. calcd. for C₁₀H₁₈BrNO₃: C, 42.87; H, 6.48; N, 5.00; Br, 28.52. Found: C, 42.96; H, 6.33; N, 5.36; Br, 28.62.

tert-butyl (3-bromo-2-oxopropyl)(methyl)carbamate (35g) Orange liquid. Yield = 89% (200 g). B.p. = 73 °C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.22 (d, *J* = 18.2 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H), 2.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 18.8 Hz, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 198.4, 156.1, 80.7*, 80.5, 56.3*, 55.9, 36.4*, 35.9, 31.5, 30.7*, 28.3, 28.2*, 27.0, 24.1* (* - due to hindered rotation). EIMS, 70eV, *m/z* (rel. int.): 210 (1); 194 (7); 192 (7); 176 (1); 166 (1); 151 (2); 148 (2); 145 (3); 144 (43); 88 (13); 57 (100); 56 (12); 44 (72); 43 (11); 42 (27); 41 (29). Anal. calcd. for C₉H₁₆BrNO₃: C, 40.62; H, 6.06; N, 5.26; Br, 30.02. Found: C, 40.93; H, 5.93; N, 5.63; Br, 30.33.

tert-butyl 3-(2-bromoacetyl)azetidine-1-carboxylate (35h) Yellow crystalline powder. Yield = 92% (200 g). M.p. = 73 °C. ¹H NMR (400 MHz,

Chloroform-*d*) δ 4.10 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.82 (pd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 200.2, 156.0, 80.0, 51.1, 36.6, 32.5, 28.3. EIMS, 70eV, m/z (rel. int.): 426 (1); 393 (1); 314 (1); 282 (1); 264 (1); 237 (1); 224 (16); 222 (15); 198 (14); 123 (21); 121 (17); 98 (34); 57 (100); 56 (37); 55 (33); 44 (20); 43 (10); 42 (12); 41 (81); 40 (12); 39 (59). Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$: C, 43.18; H, 5.80; N, 5.04; Br, 28.73. Found: C, 43.47; H, 5.87; N, 4.70; Br, 29.02.

ВИСНОВКИ

- За допомогою протокових технологій відмасштабовано отримання діазокетонів шляхом перегрупування Вольфа відповідних кислот з діазометаном до 200г;
- Розроблено процедуру синтезу тiazолів використовуючи α -діазокетони в якості прекурсорів галогенкетонів в реакції [3+2]-циклоконденсації з тiоамідами;
- Досліджено межі застосування та вплив замісників на проходження реакції та структуру отриманих продуктів.

Список використаних джерел

1. Ayati, Adile; Emami, Saeed; Asadipour, Ali; Shafiee, Abbas; Foroumadi, Alireza (2015). "Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery". *European Journal of Medicinal Chemistry*. **97**: 699–718.
2. Chaoyang Dai, Dansu Li 2-(2-Aminothiazol-4-yl)pyrrolidine-based tartrate diamides as potent, selective and orally bioavailable TACE inhibitors *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 21 (2011) 3172–3176
3. Takao HORIUCHI, Yasuyuki TAKEDA, Noriyasu HAGINOYA Discovery of Novel Thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl Hydrazone-Based Cyclin-Dependent Kinase 4 Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation and Structure–Activity Relationships *Chem. Pharm. Bull.* 59(8) 991—1002 (2011)
4. Scott, David A.; Aquila, Brian M.; Bebernitz, Geraldine A.; Cook, Donald J.; Dakin, Les A.; Deegan, Tracy L.; Hattersley, Maureen M.; Ioannidis, Stephanos; Lyne, Paul D. (2008). "Pyridyl and thiazolyl bisamide CSF-1R inhibitors for the treatment of cancer". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **18** (17): 4794–4797. doi:10.1016/j.bmcl.2008.07.093
5. B. Raju, Sampathkumar Anandan, Conformationally restricted analogs of deoxyneomycin, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 3103–3107
- 6 Yang, H.; Martin, B.; Schenkel, B. On-Demand Generation and Consumption of Diazomethane in Multistep Continuous Flow Systems. *Org. Process Res. Dev.* 2018, 22 (4), 446–456. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00302>.
- 7 Martin, M. S.; Martin, F.; Justrabo, E.; Michiels, R.; Bastien, H.; Knobel, S. Susceptibility of Inbred Rats to Gastric and Duodenal Carcinomas Induced by N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine 2. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 1974, 53 (3), 837–840. <https://doi.org/10.1093/jnci/53.3.837>.
- 8 Tomiko (Nakajina) Shimodaira; Hiratsuka, A.; Kyu Charn Chung; Tanaka, A. Comparison of Inactivating Effects of Blood upon the Mutagenicity of N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine and N-Methyl-N-Nitrosourea in

Escherichia Coli. *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.* 1980, 72 (3), 389–396.
[https://doi.org/10.1016/0027-5107\(80\)90113-X](https://doi.org/10.1016/0027-5107(80)90113-X).

9 Faustman, E. M.; Kirby, Z.; Gage, D.; Varnum, M. In Vitro Developmental Toxicity of Five Direct-Acting Alkylating Agents in Rodent Embryos: Structure-Activity Patterns. *Teratology* 1989, 40 (3), 199–210.
<https://doi.org/10.1002/tera.1420400303>.

10 https://www.zaiput.com/wp-content/uploads/2018/09/Membrane_selection.pdf.

11 <https://www.sterlitech.com/ptfe-laminated-membrane-filters-1-micron-293-mm-10-pk.html>.

12 Clibbens, D. A.; Nierenstein, M. CLXV.—The Action of Diazomethane on Some Aromatic Acyl Chlorides. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, 107, 1491–1494. <https://doi.org/10.1039/CT9150701491>.

13 Darkins, P.; Groarke, M.; McKervey, M. A.; Moncrieff, H. M.; McCarthy, N.; Nieuwenhuyzen, M. Enantiopure N-Protected α -Amino Glyoxals 1. Synthesis from α -Amino Acids and Some Condensation Reactions with Amines. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, No. 3, 381–389.
<https://doi.org/10.1039/a907948c>.

14 Plucińska, K.; Liberek, B. Synthesis of Diazoketones Derived from α -Amino Acids; Problem of Side Reactions. *Tetrahedron* **1987**, 43 (15), 3509–3517.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)81643-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)81643-4).

ДОДАТКИ

