Ярмольчук Володимир Станіславович, інженер І катего&shy;рії Інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка: &laquo;Синтез функціоналізованих піролідинів за реакцією 1,3-диполярного цикло- приєднання азометинових ілідів&raquo; (02.00.03 - органічна хімія). Спецрада Д 26.001.25 у Київському національному університеті імені Тараса Шевченка

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

ВУЗ або наукова установа, де виконана робота

Міністерство освіти і науки України

Орган, до сфери управління якого належить установа

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Назва установи, де проводився захист дисертації

Міністерство освіти і науки України

Орган, до сфери управління якого належить установа

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

ЯРМОЛЬЧУК ВОЛОДИМИР СТАНІСЛАВОВИЧ

УДК 577.112.34

ДИСЕРТАЦІЯ

СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПІРОЛІДИНІВ ЗА РЕАКЦІЄЮ 1,3-

ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ АЗОМЕТИНОВИХ ІЛІДІВ

02.00.03 – органічна хімія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,

результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Ярмольчук В. C.

Науковий керівник Комаров I. В., д.х.н., професор

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ....................................................................................................................13

ВСТУП................................................................................................................................................................17

РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД...................................................................................................................22

1.1 Реакція 1,3-диполярного циклоприєднання........................................................................................22

1.2 1,3-диполь/ілід та диполярофіл............................................................................................................23

1.3 Механізм реакцій 1,3-циклоприєднання.............................................................................................25

1.4 Основні способи генерування азометинових ілідів ...........................................................................29

1.5 Вивчення процесу деструкції реагенту 10 ..........................................................................................33

1.6 Асиметричні реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів...............................37

1.7 Інші приклади застосування реагенту 10............................................................................................40

РОЗДІЛ 2 РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ ....................................................................................................43

2.1 Синтез та дослідження властивостей β-трифторметилзаміщених похідних піролідину ...............43

2.1.1 Дизайн та синтез CF3-заміщених піролідинів..............................................................................44

2.1.2 Вплив трифторметильної групи на значення pKa

.......................................................................50

2.1.3 Вплив трифторметильної групи на ліпофільність молекул .......................................................53

2.1.4 Вплив трифторметильного замісника на значення метаболічної стабільності........................54

2.1.5. 3а,6а-біс(трифторметил)октагідропіроло[3,4-c]пірол................................................................56

2.1.6. Можливі застосування СF3-похідних піролідинів у медичній хімії.........................................59

2.2 Синтез β-фтор-β-проліну......................................................................................................................62

2.3. Cинтез (R-) та (S-)-3-фтор-3-амінометилпіролідину в енантіомерно чистому вигляді .................66

2.3.1. Синтез 3-амінометил-3-фторпіролідину .....................................................................................69

2.3.2 Розробка стратегії та проведення запланованого синтезу..........................................................70

2.4. Синтез хіральних трифторметилзаміщених похідних β-проліну ....................................................79

2.4.1. Дизайн цільових структур ............................................................................................................80

2.4.2. Синтез енантіомерно чистого 4-(трифторметил)-β-проліну .....................................................82

2.4.3. Синтез хірального 3-(трифторметил)-β-проліну 132 та 133......................................................84

2.5. Синтез дифторметилзаміщених похідних β-проліну........................................................................87

2.6. Синтез біс(трифторметил)заміщених похідних β- та α-пролінів.....................................................89

12

2.6.1. 4-Біс(CF3)-β-пролін .......................................................................................................................89

2.6.2. 4-Біс(CF3)-α-пролін .......................................................................................................................90

2.6.2а. Синтез реагенту – попередника карбоксилатзаміщеного азометинового іліду ....................92

2.6.2b. Синтез пролінів реакцією [3+2]-циклоприєднання карбоксилатзаміщеного азометинового

іліду...........................................................................................................................................................93

2.7. 3,4-Mетано-β-пролін ............................................................................................................................95

2.7.1. Планування синтезу 3,4-метано-β-проліну.................................................................................98

2.7.2. Синтез енантіомерів 3,4-метано-β-проліну.................................................................................99

2.7.3.Синтез фторованих похідних на основі молекули 3,4-метано-β-проліну...............................103

РОЗДІЛ 3 Синтез та властивості похідних гексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду.....................107

3.1 Дизайн нової гетероциклічної системи.............................................................................................107

3.2. Синтез похідних гексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду....................................................110

3.3. Аналіз будови нових похідних 2,3-дигідротіофен-1,1-діоксиду ...................................................114

ВИСНОВКИ...............................................................................................................................................119

РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ................................................................................................120

4.1 Загальна частина..................................................................................................................................120

4.2. Методики синтезу ..............................................................................................................................121

4.3 Додаток.................................................................................................................................................182

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ...............................................................................................................188

ДОДАТОК .......................................................................................................................................................204

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА...................................................................................204

ВИСНОВКИ

Розробленопрактичнийсинтетичнийпідхіддляотриманняряду

ізомернихβтрифторметилзаміщенихпіролідинівзадопомогоюреакції

диполярногоциклоприєднанняазометиновихілідівдоактивованогоС

звязкуВстановленощовведеннятрифторметильногозамісникав

піролідиновийфрагментмалозначнийвпливназначеннярКа

і

метаболічнустабільністьотриманихсполук

Впершесинтезованоневідомийранішемонофторованийаналогβпроліну–βфторβпролінтайогонайпростішізахищеніпохідніВиходячиз

βфторβпролінубулотакожрозробленозручнітапрактичніметодикисинтезу

перспективнихбудівельнихблоківдлядизайнулікарськихзасобів–та

енантіомерівфторамінометилпіролідинусполукиякадоцьогочасубула

відомалишеувиглядірацемату

Впершесинтезованобістрифторметилзаміщеніпохідніβта

αпролінівДлясинтезупохіднихαпролінувдалосярозробитипринципово

новийметодсинтезузвикористаннямновогореагенту–етил

бензилтриметилсилілметиламіноетоксиацетату



Синтезованоновідифторметилзаміщеніпохідніβпроліну–βпролінтаβпролін

Розробленоефективнийметодотриманняенантіомерівβпроліну

таβпроліну

Розробленопринциповоновийметодсинтезуметаноβпролінущо

включаввсеберозділеннястереоізомерівКрімтогобуливпершесинтезовані

фторованіаналогиметаноβпроліну–трифторметилазабіцикло

гексантадифторметилазабіциклогексан

Синтезованопохідніновоїгетероциклічноїсистеми–гексагідротієноспіролдіоксидуякаєкомбінацієюпіролідиновогота

сульфолановогофрагментівНашпідхіддосинтезуцихсполукполягавв

анелюванніпіролідиновогокільцяшляхомвикористанняреакції

циклоприєднанняазометиновихілідівдопохіднихдигідротіофен

діоксидуВажливоюперевагоюрозробленогометодуєтещореакція

відбуваласядіастереоселективно