**Михайлюк Павло Костянтинович, старший науковий співробітник НДЧ хімічного факультету Київського націо&shy;нального університету імені Тараса Шевченка: &laquo;Флуоровмісні амінокислоти, аміни та діазоалкани&raquo; (02.00.03 - ор&shy;ганічна хімія). Спецрада Д 26.001.25 у Київському націо&shy;нальному університеті імені Тараса Шевченка**

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

**На правах рукопису**

**МИХАЙЛЮК ПАВЛО КОСТЯНТИНОВИЧ**

**УДК 547.221 + 547.466 + 547.233 + 547.556.7**

**ФЛУОРОВМІСНІ АМІНОКИСЛОТИ,**

**АМІНИ ТА ДІАЗОАЛКАНИ**

**02.00.03 – органічна хімія**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня**

**доктора хімічних наук**

**Науковий консультант:**

**доктор хімічних наук, професор**

**Толмачов Андрій Олексійович**

**Київ − 2016**

**2**

**ЗМІСТ**

**СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 4**

**ВСТУП 6**

**РОЗДІЛ 1. ВПЛИВ ФЛУОРУ НА БУДОВУ І ВЛАСТИВОСТІ**

**ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК (літературний огляд)**

**11**

**1.1. Вступ 11**

**1.2. Загальні відомості про атом Флуору 14**

**1.3. Вплив Флуору на температури кипіння органічних сполук 16**

**1.4. Вплив Флуору на кислотність та основність функціональних груп 17**

**1.5. Вплив Флуору на ліпофільність органічних сполук 21**

**1.6. Вплив Флуору на метаболічну стабільність органічних сполук 24**

**1.7. Вплив Флуору на конформацію органічних молекул 30**

**1.8. Флуор як мітка в ЯМР-дослідженнях 38**

**РОЗДІЛ 2. ФЛУОРОВМІСНІ АМІНОКИСЛОТИ 43**

**2.1. Аліфатичні амінокислоти 43**

**2.1.1. Оптимізований мультиграмовий синтез 3-(трифлуорометил)-**

 **біциклопент[1.1.1]-1-илгліцину**

**43**

**2.1.2. Дизайн та синтез (S)-2-аміно-2-(4-флуоробіцикло[2.2.2]октан-**

 **1-іл)ацетатної кислоти**

**46**

**2.1.3. CF3-Вмісний аналог 1-аміноциклобутан-1-карбонової**

 **кислоти**

**53**

**2.1.4. Синтез 1-аміно-3,3-дифлуороциклобутанкарбонової кислоти 56**

**2.1.5. Синтез 1-аміно-4,4-дифлуороциклогексанкарбонової кислоти 57**

**2.1.6. Синтез ізомерних трифлуорометил-1-аміноциклопропан-**

 **1-карбонових кислот**

**70**

**2.2. Синтез флуоровмісного аналога серину та треоніну 73**

**2.3. Синтез монофлуорозаміщеного аналога фенілаланіну 80**

**2.4. Синтез флуоровмісних аналогів проліну 88**

**2.4.1. Синтез 5-флуорометилпроліну та 5-флуоропіпеколінової**

 **кислоти**

**88**

**2.4.2. Нові цис- та транс-4,5-дифлуорометанопроліни 95**

**3**

**2.4.3. γ-(S)-Трифлуорометилпролін як 19F ЯМР-мітка 108**

**РОЗДІЛ 3. ФЛУОРОВМІСНІ АМІНИ 118**

**3.1. Синтез трифлуорометилвмісних 3-азабіцикло[n.1.0]алканів 118**

**3.1.1. Синтез біциклічних аналогів 4-трифлуорометилпіперидину 118**

**3.1.2. Синтез біциклічних аналогів 3-трифлуорометилпіперидину 122**

**3.2. Синтез та характеристика дифлуоро-2-азабіцикло[n.1.0]алканів 126**

**3.3. Синтез та характеристика 2- та 3-трифлуорометилморфолінів 135**

**3.4. Синтез ізомерних (2,2,2-трифлуороетил)- та (3,3,3-трифлуоро-**

 **пропіл)анілінів**

**145**

**РОЗДІЛ 4. ФЛУОРОВМІСНІ ДІАЗОАЛКАНИ В СИНТЕЗІ**

**ГЕТЕРОЦИКЛІВ**

**150**

**4.1. Трикомпонентний синтез CF3-вмісних піразол(ін)ів з**

 **CF3CH2NH2\*HCl, NaNO2 та електронодефіцитних алкенів/алкінів**

**150**

**4.2. Трикомпонентний синтез C2F5-вмісних піразол(ін)ів з**

 **C2F5CH2NH2\*HCl, NaNO2 та електронодефіцитних алкенів/алкінів**

**163**

**4.3. Трикомпонентний синтез флуорованих піразолів з**

 **флуороалкіламінів, NaNO2 та електронодефіцитних алкінів**

**177**

**4.4. Генерування дифлуорометилдіазометану (CF2HCHN2) та його**

 **перша реакція – [3+2]-циклоприєднання з алкінами**

**184**

**4.5. Діазоацетонітрил (N2CHCN): генерування in situ та практичний**

 **синтез CN-вмісних піразолів**

**190**

**РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА 198**

**ВИСНОВКИ 312**

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ 314**

**4**

**СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

**Boc трет-бутоксикарбоніл- (tert-butyloxycarbonyl-)**

**cat каталізатор (catalyst)**

**COSY correlation spectroscopy**

**DAST діетиламіносульфуртрифлуорид**

**(diethylaminosulfur trifluoride)**

**DCM дихлорометан (dichloromethane)**

**DIPEA N,N-діізопропілетиламін (N,N-діізопропілethylamine)**

**DMAP 4-диметиламінопіридин (4-dimethylaminopyridine)**

**DMF диметилформамід (dimethylformamide)**

**DMPC 1,2-диміристоїл-sn-гліцеро-3-фосфохолін**

**(1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)**

**DMSO диметилсульфоксид (dimethyl sulfoxide)**

**EDG електроноакцепторна група (electron donating )**

**ee енантіомерний надлишок (enantiomeric excess)**

**EWG електроноакцепторна група (electron withdrawing group)**

**FDA**

**Управління з санітарного нагляду за якістю харчових**

**продуктів та медикаментів США (Food and Drug**

**Administration)**

**Fmoc флуоренілметилоксикарбоніл (fluorenylmethyloxycarbonyl)**

**GABA γ-аміномасляна кислота (γ-aminobutyric acid) -**

**HCTU**

**O-(6-хлоробензотриазол-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметилуроній**

**гексафлуорофофат (O-(6-Chlorobenzotriazol-1-yl)-**

**N,N,N′,N′-tetramethyluronium hexafluorophosphate)**

**HMPA гексаметилфосфортриамід, гексаметапол**

**(hexamethylphosphoramide)**

**HOBt N-гідроксибензотриазол (N-hydroxybenzotriazole)**

**HPLC високоефективна рідинна хроматографія**

**(high-performance liquid chromatography)**

**HSQC heteronuclear single quantum coherence**

**LDA літій діізопропіламід (lithium diisopropylamide)**

**LDA літій діізопропіламід (lithium diisopropylamide)**

**MIC мінімальна інгібуюча концентрація (minimum inhibitory**

**concentration)**

**5**

**morph-DAST морфолінсульфуртрифлуорид**

**(morpholinosulfur trifluoride)**

**Ms мезил-, метансульфоніл- (methanesulfonyl-, mesyl-)**

**NaHMDS натрій біс(триметилсиліл)амід**

**(sodium bis(trimethylsilyl)amide)**

**NOESY nuclear Overhauser effect spectroscopy**

**PB фосфатний буфер (phosphate buffer)**

**PyBOP**

**бензотриазол-1-іл-окси-трис-піролідин-фосфоній**

**гексафлуорофофат (benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate)**

**RPLC рідинна хроматографія з оберненою фазою**

**(reversed phase liquid chromatography)**

**rt кімнатна температура (room temperature)**

**SDS натрій додецилсульфат (sodium dodecyl sulphate)**

**SPPS твердофазний пептидний синтез**

**(solid phase peptide synthesis)**

**Su N-сукцинімідил- (N-succinimidyl-)**

**TBTU**

**2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній**

**тетрафлуороборат (2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-**

**tetramethyluronium tetrafluoroborate)**

**TFA трифлуороацетатна кислота (trifluoroacetic acid)**

**TFAA ангідрид трифлуороацетатної кислоти**

**(trifluoroacetic anhydride)**

**TFDA триметилсилілфлуоросульфонілдифлуороацетат**

**(trimethylsilyl fluorosulfonyldifluoroacetate)**

**TFE 2,2,2-трифлуороетанол (2,2,2-trifluoroethanole)**

**THF тетрагідрофуран (tetrahydrofuran)**

**TIS триізопропілсилан (triisopropylsilane)**

**TMS триметилсиліл (trimethylsilyl)**

**Ts тозил, 4-толуенсульфоніл (tosyl, 4-toluenesulfonyl)**

**м. ч. мільйонна частка**

**РСД рентгеноструктурне дослідження**

**ТШХ тонкошарова хроматографія**

**ЯЕО ядерний ефект Оверхаузера**

**ЯМР ядерний магнітний резонанс**

**6**

**ВСТУП**

**Актуальність теми. Хімія флуороорганічних сполук є невід’ємною**

**складовою прогресу багатьох різних, але взаємопов’язаних галузей**

**досліджень, таких як розробка нових матеріалів з широким діапазоном**

**застосувань (наприклад, фотоелектричних сонячних елементів) або таких**

**засобів діагностики як позитрон-емісійна томографія, що використовує**

**радіоактивні ядра 18F. Крім того, близькі властивості атомів 1**

**Н та 19F**

**(стеричні об’єми, однакові спіни, високе гіромагнітне співвідношення та**

**100%-й природний вміст), а також майже повна відсутність атомів Флуору у**

**природних органічних сполуках поряд з високою чутливістю ЯМР-сигналів**

**19F до хімічного оточення, створюють можливість застосування ядер 19F як**

**міток для вивчення будови і механізмів дії біоорганічних молекул,**

**наприклад, пептидів та протеїнів за допомогою методу 19F ЯМР. Зокрема,**

**флуорозаміщені амінокислоти знаходять використання як потужні групирепортери в структурних і функціональних дослідженнях пептидів. Синтез**

**специфічних амінокислот, які є придатними для таких досліджень є**

**актуальним і водночас складним завданням, що вимагає ретельного вивчення**

**конформаційних і функціональних наслідків включення флуоровмісної**

**амінокислоти в пептид.**

**Проте, найбільш сильний вплив Флуору на біохімічні науки,**

**безсумнівно, пов’язаний з розвитком агрохімічної і медичної галузей. Адже**

**більше 20% всіх фармацевтичних препаратів і агрохімікатів містять,**

**щонайменше, один атом Флуору. Включення флуоровмісних груп в органічні**

**молекули впливає на їх фізико-хімічні та біологічні властивості. Наприклад,**

**в медичній хімії часто використовують високу електронегативність атомів**

**Флуору, яка приводить до зниження основності сусіднього з флуоровмісною**

**групою атома Нітрогену, що, в свою чергу, зменшує токсичність молекули.**

**Також як для фармацевтичної, так і для агрохімічної галузей важливим**

**фактором є значно вища енергія зв’язку С–F, порівняно зі зв’язком С–Н, що**

**приводить до підвищення метаболічної стабільності флуороорганічних**

**7**

**сполук. При цьому флуоровмісні аміни та нітрогеновмісні гетероциклічні**

**сполуки виявляють надзвичайно широкий спектр біологічної активності, а**

**отже, їх фрагменти наявні в структурі багатьох сучасних лікарських засобів**

**та агрохімікатів.**

**Таким чином, розробка стратегій синтезу нових конформаційно**

**обмежених флуоровмісних аналогів природних амінокислот для досліджень**

**мембраноактивних пептидів методом 19F ЯМР, а також структурно**

**різноманітних флуоровмісних амінів і діазоалканів як цінних будівельних**

**блоків для одержання на їх основі біологічно активних молекул є актуальним**

**і перспективним напрямком органічної хімії.**

**Під час розробки синтетичних підходів особливу увагу було приділено**

**практичній складовій, адже саме доступність та можливість масштабування**

**методу створює перспективи його подальшого використання в органічному**

**синтезі, ЯМР-дослідженнях або у створенні нових препаратів для медичної**

**та агрохімічної промисловості.**

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

**Дисертаційна робота виконана на хімічному факультеті Київського**

**національного університету імені Тараса Шевченка в рамках бюджетних тем**

**№ 06БФ037-06, 11БФ037-04, 14БП037-02, 16БП037-05.**

**Мета і завдання дослідження. Метою даної роботи є дизайн, синтез та**

**вивчення будови нових конформаційно утруднених флуоровмісних амінокислот для подальшого використання як 19F-міток в дослідженнях за**

**допомогою твердотільного ЯМР; флуоровмісних амінів різної будови та**

**флуорованих діазоалканів для застосування в органічному синтезі і**

**одержання на їх основі біологічно активних молекул.**

**Для досягнення поставленої мети було необхідно розв’язати наступні задачі:**

**провести дизайн нових флуоровмісних конформаційно утруднених амінокислот,**

**амінів та діазоалканів; розробити практичні методи синтезу цільових структур з**

**урахуванням можливості масштабування реакцій; встановити будову і**

**8**

**стереохімічні особливості одержаних сполук; дослідити вплив атомів Флуору на**

**структурні, хімічні та фізичні властивості синтезованих похідних.**

**Об’єкти дослідження – амінокислоти, аміни та діазоалкани з різними**

**флуоровмісними замісниками.**

**Предмет дослідження – підходи до синтезу, будова, фізичні та хімічні**

**властивості флуоровмісних амінокислот, амінів та діазоалканів.**

**Методи дослідження – органічний синтез, тонкошарова, препаративна**

**колонкова та високоефективна рідинна хроматографія, спектроскопія ЯМР**

**на ядрах 1**

**Н, 13С та 19F, круговий дихроїзм, мас-спектрометрія, рентгеноструктурні дослідження.**

**Наукова новизна одержаних результатів. Одержано серію нових**

**моно- та біциклічних флуоровмісних амінокислот для заміни залишків**

**аланіну, валіну, лейцину, ізолейцину, фенілаланіну, серину, треоніну та**

**проліну в пептидах. Досліджено структурні властивості ряду**

**мембраноактивних пептидів, модифікованих синтезованими флуоровмісними**

**амінокислотами.**

**Синтезовано нові флуоровмісні аміни – конформаційно обмежені**

**аналоги піперидину, піролідину та азепану, а також ізомерні трифлуорометилморфоліни та трифлуорометилалкіланіліни.**

**Показано можливість генерування in situ ряду нових флуоровмісних**

**діазоалканів з наступним їх застосуванням в синтезі піразол(ін)ів.**

**Практичне значення одержаних результатів. Розроблено**

**препаративні методи синтезу ряду флуорованих амінокислот та амінів, що**

**дозволяють одержання грамових кількостей бажаних продуктів, які є**

**цінними будівельними блоками для медичної та агрохімічної галузей.**

**Продемонстровано можливість включення ряду одержаних 19F-мічених**

**амінокислот до складу мембраноактивних пептидів з подальшим вивченням**

**їх будови методом твердотільного 19F-ЯМР.**

**Розроблено практичні одноколбові методи синтезу різноманітних рядів**

**флуоро- та CN-вмісних піразол(ін)ів шляхом взаємодії генерованих in situ**

**9**

**діазоалканів (CF3CHN2, C2F5CHN2, HCF2CF2CHN2, CF2HCHN2, NСCHN2) з**

**електронодефіцитними алкенами/алкінами.**

**Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах**

**дослідження і полягає у формуванні наукового напрямку, обґрунтуванні ідеї,**

**виборі об’єктів дослідження, плануванні експерименту, аналізі, інтерпретації,**

**узагальненні експериментальних даних, одержаних як особисто, так і у співавторстві з іншими дослідниками. Автор вдячний за плідні наукові дискусії**

**науковому консультанту проф. А. О. Толмачову, проф. І. В. Комарову,**

**проф. О. А. Запорожець, а також проф. А. Ульріх (Німеччина) та PhD**

**С. Афоніну (Німеччина) за допомогу в дослідженні пептидів. У виконанні**

**синтетичної частини роботи брали участь: к.х.н. О. Артамонов, к.х.н. А.**

**Ткаченко, PhD В. Кубишкін, к.х.н. Д. Радченко, к.х.н. А. Бездудний, а також**

**студенти і аспіранти. Систематизація даних проведена за участю к.х.н. О.**

**Григоренка та к.х.н. Ю. Пустовіта; протолітичні і ліпофільні характеристики**

**окремих сполук визначені В. Старовою. Синтез комплексних сполук**

**здійснено у співпраці з науковою групою проф. Р. Діаза (США).**

**Рентгеноструктурні дослідження здійснено групою проф. О. В. Шишкіна.**

**Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було**

**представлено на міжнародних конференціях: 18th European Symposium on**

**Fluorine Chemistry (7–12.08.2016, Kyiv, Ukraine), Balticum Organicum**

**Syntheticum (3–6.06.2016, Riga, Latvia), 251st American Chemical Society National**

**Meeting (13–17.03.2016, San Diego, USA), 6th EFMC International Symposium on**

**Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (15–18.11.2015, Rehovot, Israel),**

**21st International Symposium on Fluorine Chemistry and 6th International Symposium**

**on Fluorous Technologies (23–28.08.2015, Como, Italy), Bioheterocycles 2015, XVI**

**International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry (8–11.06.2015,**

**Metz, France), FMC-ISMC 2014, XXIII International Symposium on Medicinal**

**Chemistry (7–11.09.2014, Lisbon, Portugal), 4th International Symposium on**

**Organofluorine Compounds in Biomedical, Organic Materials and Agriculture**

**Sciences (6–10.07.2014, Bordeaux, France), ASMC'13 Moscow, 5th International**

**10**

**Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (5–8.05.2013,**

**Moscow, Russia), 11th German Peptide Symposium (18–21.03.2013, Munich,**

**Germany).**

**Публікації. За темою дисертації опубліковано 38 статей у провідних**

**міжнародних фахових журналах, розділ монографії та 10 тез доповідей на**

**конференціях.**

**Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 360 сторінках і**

**складається зі вступу, п’яти розділів, висновків, переліку використаних**

**джерел (440 найменувань), містить 81 рисунок та 26 таблиць. У першому**

**розділі висвітлено вплив атома Флуору на фізико-хімічні властивості**

**органічних сполук (літературний огляд). Другий розділ присвячено дизайну,**

**синтезу та використанню в дослідженні будови пептидів флуоровмісних**

**амінокислот. У третьому розділі розглянуто підходи до синтезу флуорованих**

**циклічних амінів. Четвертий розділ присвячено генеруванню флуоровмісних**

**діазоалканів та використанню їх в синтезі гетероциклічних сполук. П’ятий**

**розділ містить експериментальні дані дисертаційної роботи.**

ВИСНОВКИ

Удисертаціїнаведеношляхивирішеннянауковоїпроблемирозробки

стратегійсинтезуновихконформаційнообмеженихфлуоровмісниханалогів

природнихамінокислотструктурнорізноманітнихфлуоровміснихамініві

діазоалканівякціннихбудівельнихблоківдляодержаннянаїхоснові

біологічноактивнихмолекулдлямедичноїтаагрохімічноїпромисловості

Проведенодизайнтасинтезованосеріюфлуоровміснихмонота

біциклічнихконформаційнообмеженихамінокислотнаосновіциклопропануциклобутануциклогексанубіциклопентанубіцикло

октанутаазабіциклогексануякмітокЯМРдлязаміни

залишківприроднихамінокислот

Длярядуодержанихамінокислотбіциклопентилгліцину

аміногідроксициклогексанкарбоновоїкислотиаміно

флуорофенілциклобутанкарбоновоїкислотидифлуороазабіциклогексанкарбоновоїкислотиамінофлуоробіцикло

октилацетатноїкислотитапролінупродемонстровано

сумісністьзістандартнимиметодамитвердофазногопептидного

синтезущодаломожливістьодержанняміченихпептидівта

дослідженняїхбудовизадопомогоюметодутвердотільногоЯМР

ВстановленощоодержаніамінокислотиєперспективнимиЯМР

міткамиаджеструктуриміченихпептидівненабуваютьзмінчерез

конформаційнообмеженийбічнийланцюг

Наприкладіамінодифлуороциклогексанкарбоновоїкислоти

дослідженовпливатомаФлуорунавластивостімолекулиВстановлено

щовведенняФлуорунезмінюєгеометріюмолекулиалевпливаєна

значеннярКапідвищуєкислотністькарбоксильноїфункціїтазнижує

основністьатомаНітрогенутазбільшуєліпофільністьмолекули

Розробленопрактичнісинтетичніпідходидляодержанняряду

біциклічнихфлуоровміснихамінів–аналогівпіперидинупіролідинута



азепануатакожмультиграмовісинтетичніпідходидоізомернихяк

рацемічнихтакіенантіомерночистихіморфолінів

Наприкладіізомернихморфолінівдослідженовпливтрифлуорометильноїгрупинаїхвластивостііпоказанощовведеннязамісника

незмінюєгеометріюморфоліновогофрагментаалезнижуєосновністьі

збільшуєліпофільністьмолекул

Розробленонадійнупроцедурудвохетапногомультиграмового

одержаннятрьохізомернихтрифлуоретиланілінівіпрактичний

загальнийпідхіддоізомернихтрифлуоропропіланілінів

Показанощогенеруваннярядудіазоалканів

зподальшимвведенням

вреакціюзалкенамиалкінамиєефективнимспособомодержання

ціннихпіразолівтапіразолінівзрізнимифлуоровміснимизамісниками

Розробленіпроцедуриєвисокопрактичнимиоскількиневимагають

ізоляціїпотенційнотоксичнихівибухонебезпечнихгазоподібних

діазосполукнепотребуютьзастосуванняінертноїатмосфери

каталізаторівтаособливоїпідготовкирозчинниківтакожлегко

масштабуютьсящодозволяєотримуватиграмовікількості

піразоліновихбудівельнихблоків

Експериментальнопідтвердженощовзаємодіягенерованих

флуоровміснихдіазоалканівзелектронодефіцитнимиалкенамиалкінами

відбуваєтьсязаІтипомциклоприєднанняякеприскорюється

субстратамизелектроноакцепторнимизалишкамитауповільнюється

субстратамизелектронодонорнимигрупами