

Флуороорганічна хімія є невід'ємною частиною еволюції 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, яка використовує радіоактивні ядра ^{18}F . Крім того, близькі властивості атомів ^1H та ^{19}F (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 до оточення, створюють можливість застосування атомів ^{19}F як міток для вивчення будови і механізмів дії біоорганічних молекул, наприклад, пептидів та протеїнів за допомогою ^{19}F -ЯМР. Так, флуорозаміщені амінокислоти знаходять використання як потужні групи-репортери 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 C–F, порівняно зі зв'язком C–H, що приводить до підвищення метаболічної стабільності флуороорганічних 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 конформаційного обмежених флуоровмісних аналогів природних амінокислот для досліджень мембраноактивних пептидів методом ^{19}F -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 завданням.

Наукова робота «Флуоровмісні амінокислоти, аміни та діазоалкани: синтез та застосування в медичній хімії і агрохімії» є спробою зробити внесок у розвиток сучасної флуороорганічної хімії і поповнити наукові надбання всесвітньо відомої київської школи хімії Флуору. Під час розробки синтетичних підходів особливу увагу було приділено практичній складовій, адже саме доступність та можливість масштабування методу дає надію на його подальше використання в органічному синтезі, ЯМР-дослідженнях або у створенні нових препаратів для медичної та агрохімічної промисловості.

Метою даної роботи є дизайн, синтез та вивчення будови нових конформаційно утруднених флуоровмісних амінокислот для подальшого використання як ^{19}F -міток в дослідженнях за допомогою твердотілого 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 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 ^1H , ^{13}C та ^{19}F , круговий дихроїзм, мас-спектрометрія, рентгено-структурні дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Одержано бібліотеку нових моно- та біциклічних флуоровмісних амінокислот для заміни залишків аланіну, валіну, лейцину, ізолейцину, фенілаланіну, серину та проліну в пептидах. Досліджено будову 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 ^{19}F -мічених амінокислот до складу мембраноактивних пептидів з подальшим вивченням їх будови методом твердотілого ^{19}F -ЯМР.

Розроблено практичні одноколбові методи синтезу різноманітних рядів флуоро- та CN-вмісних піразол(ін)ів шляхом взаємодії генерованих *in situ* діазоалканів (CF_3CHN_2 , $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$, $\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CHN}_2$, CF_2HCHN_2 , NCCN_2) з електронодефіцитними алкенами/алкінами.

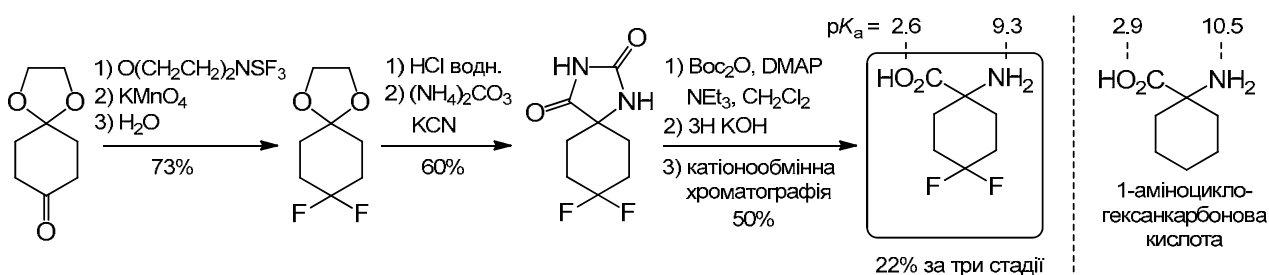
Використання результатів роботи. Синтезовані нові хімічні реагенти – дифторметилдіазометан та пентафторетилдіазометан – вже використовуються відомими в світі агрохімічними компаніями (Bayer, Syngenta) у дослідженнях, направлених на пошук нових ліків. Отримані мітки вже використовуються багатьма науковими групами (Німеччина, Франція, Австралія) для дослідження пептидів.

Перший розділ «Флуоровмісні амінокислоти» присвячено дизайну, синтезу та використанню в дослідженні будови пептидів флуоровмісних амінокислот. Було здійснено оптимізований мультиграмовий синтез 3-(трифлуорометил)біциклопент[1.1.1]-1-илгліцину, який дозволив отримати 100 г CF₃-заміщеного конформаційно жорсткого аналога неполярних аліфатичних α-амінокислот, при цьому загальний вихід продукту збільшено з 35% до 53%.

Наступним кроком нашого дослідження став дизайн та синтез аліфатичного аналога 4-флуорофенілгліцину - (S)-2-аміно-2-(4-флуоробіцикло[2.2.2]октан-1-іл)ацетатної кислоти, використовуючи біоізостерну заміну кільця бензену на біцикло[2.2.2]октан. Встановлено, що порівняно з 4-флуорофенілгліцином, який повністю рацемізується в умовах пептидного синтезу, лише часткова рацемізація цієї амінокислоти робить її привабливою ¹⁹F-міткою для заміни залишків аліфатичних амінокислот (Val, Ile, Leu) в пептидах для їх вивчення методом ¹⁹F-ЯМР. Синтез було здійснено в 11 стадій з загальним виходом 9%.

Далі ми сфокусували свою увагу на синтезі перших представників CF₃-заміщених похідних фармакологічно важливої 1-аміноциклобутан-1-карбонової кислоти. Позитивний результат у синтезі даних сполук надихнув нас на застосування розробленої схеми перетворень для синтезу ще одного нового флуоровмісного аналога 1-аміноциклобутан-1-карбонової кислоти – 1-аміно-3,3-дифлуороциклобутанкарбонової кислоти.

Наступну частину роботи ми присвятили розробці практичного синтезу 1-аміно-4,4-дифлуороциклогексанкарбонової кислоти, а також вивченню впливу атомів Флуору на конформацію, ліпофільність і кислотність молекули. Далі ми оптимізували синтез даної амінокислоти з метою максимального зменшення кількості синтетичних маніпуляцій. Оптимізований синтез цієї сполуки було здійснено з загальним виходом 22% в три стадії.

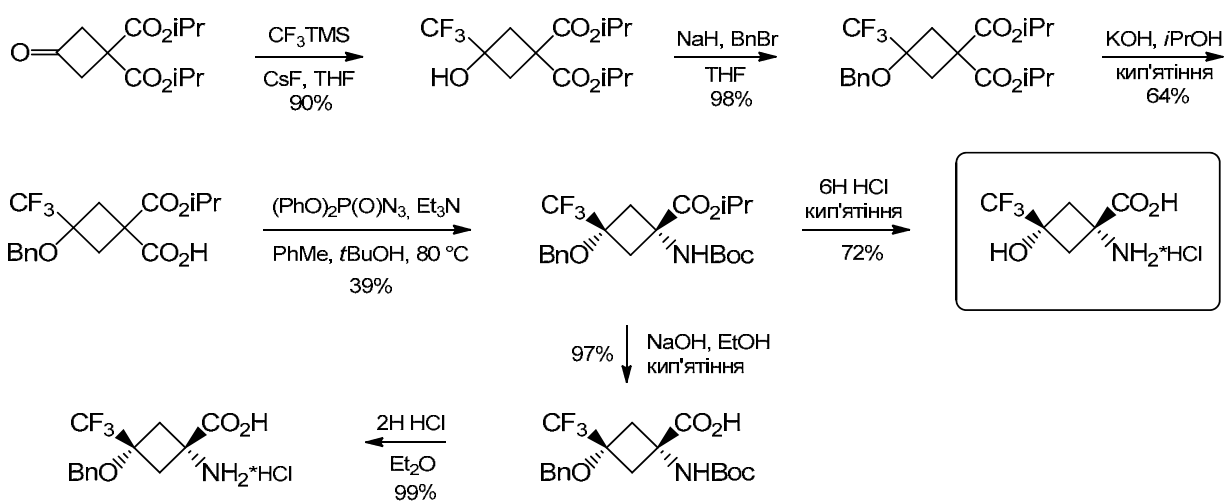


Для оцінки впливу Флуору на конформацію одержаної амінокислоти було здійснено порівняння геометричних параметрів ряду сполук та відповідних нефлуорованих аналогів на основі даних рентгеноструктурного дослідження, а також квантово-хімічних розрахунків. За допомогою потенціометричного титрування було виміряно значення pK_a для 1-аміно-4,4-дифлуороциклогексанкарбонової кислоти: 2.6 (CO₂H) і 9.3 (NH₃⁺); для 1-аміноциклогексанкарбонової кислоти ці значення становлять 2.9 (CO₂H) та 10.5 (NH₃⁺). Виміряне значення $\log D$ (pH = 7.4) дифлуорогідантоїну дорівнювало 0.5, а для відповідного нефлуорованого аналога – 1.5. Отже, введення атомів Флуору до молекули 1-аміноциклогексанкарбонової кислоти

при C(4) не змінило геометрію молекули, але мало значний вплив на pK_a і $\log D$. Отже, 1-аміно-4,4-дифлуороциклогексанкарбонова кислота може бути корисною для проектів з пошуку лікарських засобів, в яких біологічно активні похідні 1-аміноциклогексанкарбонової кислоти демонструють: а) низьку метаболічну стабільність; б) токсичність; в) низьку розчинність у воді.

Наступна частина роботи присвячена оптимізації розробленої раніше стратегії для одержання мультиграмових кількостей ізомерних трифлуорометил-1-аміноциклопропан-1-карбонових кислот без використання Rh-вмісних каталізаторів. Визначення стереоконфігурації одержаних сполук було проведено з використанням двовимірному експерименту NOESY.

Наступним кроком нашого дослідження став синтез CF_3 -вмісного конформаційно жорсткого аналога серину та треоніну.



Для перевірки використання *цис*-ізомеру даної амінокислоти як мітки для ^{19}F -ЯМР у структурних дослідженнях ми вибрали природний мембраноактивний протимікробний пептид темпорин А (H-Phe-Leu-Pro-Leu-Ile-Gly-Arg-Val-Leu-Ser-Gly-Ile-Leu-NH₂) як модельну сполуку. Ми синтезували цей пептид, а також два його CF_3 -мічені аналоги. Пептиди порівнювали з точки зору їх функціональної активності, структури і поведінки під час експериментів з твердофазного ^{19}F -ЯМР. У стандартному антимікробному тестуванні всі три пептиди продемонстрували подібну активність. Спектри кругового дихроїзму показали, що обидва пептиди у водних розчинах не мали чітко визначеної вторинної структури, але приймали конформацію α -спіралі в присутності міцел (мембраноімітуюче середовище).

Отже, ми успішно синтезували і підтвердили сумісність *цис*-ізомеру даної амінокислоти як першої полярної CF_3 -мітки для твердотільного ^{19}F -ЯМР аналізу мембраноактивних Ser/Thr-вмісних пептидів.

Наступним етапом наших досліджень став дизайн та розробка методу синтезу ^{19}F -мітки для заміни фенілаланіну. Як тест-систему для включення нової ЯМР-мітки ми вибрали протимікробний пептид грамїцидин S (цикло[Val-Orn-Leu-^DPhe-Pro]₂). Результати комп'ютерних розрахунків і спектри кругового дихроїзму показали, що структура ланцюга ^{19}F -міченого пептиду не набувала суттєвих змін через конформаційно обмежений бічний

ланцюг. Отже, результатом даного дослідження став синтез нових монофлуорозаміщених конформаційно обмежених амінокислот, здійснений за п'ять стадій, виходячи з діетил-2-(4-флуорофеніл)пропандіоату. Ці амінокислоти призначені для використання як ^{19}F -мітки для твердотілого ЯМР для вимірювання відстаней дальніх взаємодій ^{19}F - ^{19}F в мембранозв'язаних пептидах.

Первинна мета даної частини дослідження полягала в розробці надійної стратегії синтезу пролінів, що мають замісник $-\text{CH}_2\text{F}$ у 5-му положенні. Результатом став синтез рацемічних *транс*- і *цис*-5-флуорометилпролінів. Під час синтезу також було розроблено ефективну процедуру для одержання *транс*- і *цис*-5-флуоропіпеколінових кислот. Ми сподіваємось, що розроблена стратегія знайде широке застосування в синтезі нових амінокислот на основі 3-флуоропіролідину, 3-флуоропіперидину тощо.

Далі ми перейшли до синтезу нових *цис*- та *транс*-4,5-дифлуорометанопролінів. Для уникнення використання в подальших синтезах нестабільних *N*-незахищених сполук, ми отримували в три стадії ненасичений дипептидний прекурсор, який далі піддавали реакції дифлуороциклопропанування з уворенням ізомерних продуктів: *транс*- і *цис*- (5:1). Їх конфігурація була надійно визначена за допомогою гетероядерних ^{19}F - ^1H ЯЕО-експериментів.

Обидва дипептиди *цис* і *транс*- після гідролізу і заміни захисту *N*-Вос на *N*-Fмос були використані у стандартному твердофазному пептидному синтезі з отриманням аналогів пролін-збагаченого мембранопроникного пептиду SAP

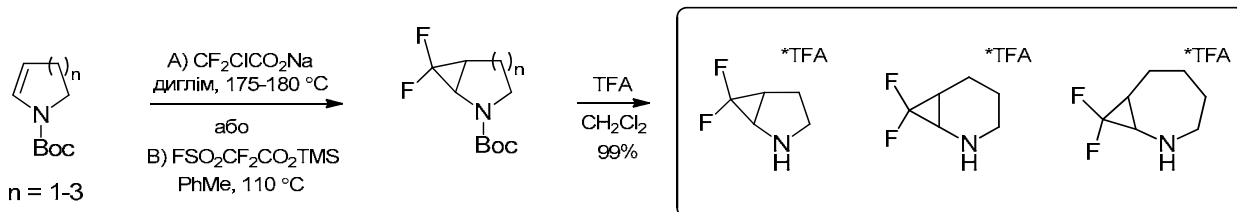
[(Val-Arg-Leu-Pro-Pro-Pro) $_3$]: Val-Arg-Leu-Pro-Pro-Pro-Val-Arg-Leu-Pro-(*цис*-**F₂Pro**)-Pro-Val-Arg-Leu-Pro-Pro-Pro і Val-Arg-Leu-Pro-Pro-Pro-Val-Arg-Leu-Pro-(*транс*-**F₂Pro**)-Pro-Val-Arg-Leu-Pro-Pro-Pro. Як *цис*-, так і *транс*-форми синтезованих пептидів були повністю стабільні в стандартних умовах твердофазного пептидного синтезу.

Наступну частину роботи ми присвятили синтезу 4-(*S*)-CF₃-проліну та його використанню як структурної ЯМР мітки в дослідженнях мембраноактивного пептиду граміцидину S за допомогою твердотілого ^{19}F -ЯМР. Ми продемонстрували, що 4-(*S*)-трифлуорометилпролін не впливає на загальну геометрію скелету граміцидину S, що робить його вдалою ^{19}F -міткою для заміни проліну.

У другому розділі «Флуоровмісні аміни» розглянуто підходи до синтезу флуорованих циклічних амінів.

Наступні дослідження ми присвятили синтезу конформаційно жорстких біциклічних молекул, що є ізомерними аналогами 4-CF₃-піперидину та 3-CF₃-піперидину, як фармакологічно важливого фрагменту біологічно активних молекул.

Далі ми здійснили дизайн, синтез і всебічне дослідження дифлуоро-2-азабіцикло[n.1.0]алканів на прикладі амінів з різним розміром кільця.



Було встановлено, що для всіх трьох амінів характерні значення pK_a близькі до нейтральних. Виміряна метаболічна стабільність виявилась дещо більшою для дифлуороциклопропанових аналогів порівняно з нефлуорованими молекулами, що може бути пояснене незначним збільшенням ліпофільності цих сполук. Масив отриманих нами даних дозволив зробити висновок, що дифлуороциклопропановий залишок спричиняє лише невелику зміну ліпофільності молекул у порівнянні з нефлуорованими структурами циклічних вторинних амінів. У той же час він має значний структурний вплив, створюючи конформаційні обмеження і змінюючи основність сполук. Одержані сполуки є перспективними будівельними блоками, зокрема, для розробки лікарських засобів. Крім того, подібні вторинні аміни можуть бути застосовані в органокаталізі, а також як ЯМР-мітки.

Метою нашого подальшого дослідження став синтез та вивчення властивостей ізомерних 2- і 3-трифлуорометилморфолінів. Надалі ми продемонстрували можливість застосування розроблених методик для отримання оптично активних амінів.

Враховуючи мультиграмову доступність, ми вважаємо, що ізомерні 2- і 3-трифлуорометилморфоліни знайдуть справжнє практичне застосування в дослідженнях з розробки ліків. Особливо ці аміни здаються корисними у випадках, коли біологічно активні похідні морфоліну: а) токсичні через основність атома Нітрогену; б) мають низьку проникність крізь біомембрани через низьку ліпофільність; в) мають додаткові ліпофільні замісники в ядрі морфоліну, які беруть участь у гідрофобних взаємодіях з рецептором. Дані аміни також можуть будуть корисними в агрохімії.

Наше наступне дослідження мало на меті розробку простого двостадійного мультиграмового методу одержання ізомерних (2,2,2-трифлуороетил)- та (3,3,3-трифлуоропропіл)анілінів. З огляду на масштабованість розроблених методик, ми вважаємо, що синтезовані аніліни знайдуть практичне застосування для розробки нових лікарських препаратів та агрохімікатів.

Третій розділ «Флуоровмісні діазоалкани» присвячено генеруванню флуоровмісних діазоалканів та використанню їх в синтезі гетероциклічних сполук.

В результаті дослідження взаємодії модельного мелеїніміду з генерованим *in situ* CF_3 -діазометаном було розроблено одноколбовий метод одержання піразоліну, що легко масштабувався і дозволив синтезувати 75 г продукту за один експеримент. Вивчення меж застосування розробленого методу шляхом дослідження взаємодії генерованого *in situ* CF_3 -діазометану з рядом монозаміщених алкенів різної будови показало, що CF_3 -діазометан

легко взаємодіє лише з алкенами, що містять сильну електроноакцепторну групу (EWG). Для алкену зі слабкою EWG для збільшення конверсії було збільшено час реакції до двох тижнів та використано 12 еквівалентів CF_3 -діазометану.

Далі ми вивчили вплив стеричних факторів на взаємодію CF_3 -діазометану з ди- та тризаміщеними алкенами різної будови, що містили принаймні одну сильну EWG ($-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{NO}_2$). Встановлено, що 1,1-дизаміщені алкени легко утворювали піразоліни незалежно від другого замісника: EWG або EDG (електронодонорна група). При цьому 1,2-дизаміщені алкени з другою EWG реагували повністю; алкени з EDG вимагали більшого часу реакції; алкени з сильною EDG не реагували. Циклічні, а також тризаміщені алкени (з трьома EWG) залишались незмінними. Варто зазначити, що [3+2]-циклоприєднання CF_3 -діазометану з алкенами відбувалося регіоселективно з утворенням піразолінів з CF_3 -замісником та EWG у положеннях 3 та 5; відповідні 3,4-дизаміщені ізомери не утворювались. Будову ряду продуктів було підтверджено за допомогою рентгеноструктурного дослідження.

Далі ми вивчили аналогічну реакцію між генерованим *in situ* CF_3 -діазометаном і алкінами з утворенням фармакологічно та агрохімічно важливих CF_3 -вмісних піразолів. Встановлено, що у випадку монозаміщених субстратів з EWG ($\text{R}=\text{H}$) відповідні продукти утворювались з кількісними виходами. При цьому алкіни з EDG (Ph , SiMe_3) виявились інертними до дії CF_3CHN_2 . Аналогічно до взаємодії з алкенами реакція відбувалася регіоселективно з утворенням 3,5-дизаміщених піразолів. Далі ми дослідили реакційну здатність дизаміщених субстратів з однією EWG та різним другим замісником: алкіни з другою сильною EWG реагували повністю, але алкін з другою EDG (SiMe_3) реагував досить повільно з утворенням єдиного регіоізомеру (конверсія 72%).

На відміну від досить популярного CF_3CHN_2 концептуально привабливий $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ до сьогодні залишався невідомим. Щоб „заманити в пастку” уявний $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ ми вибрали активний алкен з двома групами EWG. NaNO_2 (4,0 екв.) додавали до суспензії $\text{C}_2\text{F}_5\text{CH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ (1.5 екв.) в суміші CH_2Cl_2 /вода при 0 °C на повітрі. Реакційну суміш перемішували впродовж 10 хв., під час яких органічний шар набував жовтого кольору, далі додавали малеїнімід (1.0 екв.). Після витримання суміші 72 год. за кімнатної температури ми отримали суміш $^1\Delta$ -/ $^2\Delta$ -піразолінів з кількісним виходом.

Далі ми протестували ряд моно- та дизаміщених алкенів. Реакція є регіоселективною: утворюється один регіоізомер з замісниками в положеннях 3 і 5 піразолінового ядра. Загалом ми спостерігали утворення більш термодинамічно стабільних $^2\Delta$ -піразолінів (с) з кон'югованим зв'язком $\text{N}=\text{C}$ і подвійними/потрійними зв'язками EWG. Для дослідження стеричних вимог реакції ми вибрали різноманітні ди- і тризаміщені алкени із щонайменше однією сильною EWG.

Отже, у порівнянні з добре охарактеризованим CF_3CHN_2 , $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ є дещо менш активним у реакції [3+2]-циклоприєднання з алкенами через більший стеричний об'єм замісника C_2F_5 , ніж CF_3 .

Далі ми приділили увагу дослідженню взаємодії генерованого *in situ* $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ з різними за будовою алкінами. Субстрати з сильними EWG легко

реагували з $C_2F_5CHN_2$ за кімнатної температури з утворенням відповідних піразолів з високими виходами 95–99% без будь-якого очищення. Субстрати зі слабкою EWG реагували повільно, і навіть після одного тижня конверсія складала 33–76%. Проте, виходи цих сполук були покращені до 45–88% при підвищенні температури реакції до 40–45 °С. Цей метод, однак, не працює для ароматичних алкінів зі слабкою EWG або EDG.

Далі ми вивчили різноманітні дизаміщені алкіни із щонайменше однією сильною EWG. Субстрати з другою EWG легко реагували з $C_2F_5CHN_2$ з отриманням піразолів з майже кількісними виходами. Субстрат з другою EDG ($SiMe_3$), проте, реагував повільно, але проведення реакції при 40 °С дозволило отримати цільові продукти з хорошими виходами.

Отже, досліджені монозаміщені алкіни взаємодіяли з $C_2F_5CHN_2$ регіоселективно з утворенням тільки 3,5-дизаміщених піразолів. Дизаміщені алкіни реагували по-різному через конкуруючі електронні та стеричні ефекти. Відповідно до правил орбітальної симетрії, [3+2]-циклоприєднання має привести до піразолів з групою C_2F_5 і EWG в положеннях 3- і 5. Ймовірно, що стеричні зіткнення між об'ємними C_2F_5 і $SiMe_3$ групами змушують реакцію слідувати оберненій регіоселективності.

Беручи до уваги вдалі результати синтезу CF_3 -/ C_2F_5 -піразолів ми хотіли дослідити універсальність цієї реакції, вивчивши можливість використання інших флуороалкіламінів та алкінів. Було досліджено взаємодію модельного алкіну – метилпропіолату з різними амінами $RCF_2CH_2NH_2 \cdot HCl$ ($R = H_2NCH_2C_3F_6, CHF_2, CO_2Me, Ph, H, HOCH_2, Et, BocNHCH_2$) відповідно до раніше розроблених умов: суміш аміну, $NaNO_2$ і естеру перемішували у дихлорометан/вода за кімнатної температури впродовж трьох днів. Бажані флуоровані піразоли були отримані лише у випадках $R = H_2NCH_2C_3F_6$ та CHF_2 .

Далі ми дослідили реакційну здатність аміну $HCF_2CF_2CH_2NH_2 \cdot HCl$ по відношенню до різних алкінів і виявили, що він поведився аналогічно раніше дослідженим амінам $CF_3CH_2NH_2$ і $C_2F_5CH_2NH_2$.

Таким чином, досліджувані взаємодії $RCF_2CH_2NH_2 \cdot HCl$ з $NaNO_2$ та алкінами дають флуоровані піразоли і є універсальними реакціями, які ідеально працюють, якщо замісник "R" є атомом Флуору або флуороалкільною групою, а алкін містить електронноакцепторну групу.

Наші спроби одержання найближчого аналога CF_3 -діазометану – CF_2HCHN_2 у водному середовищі, тобто в умовах, розроблених для синтезу CF_3CHN_2 , були невдалими. Результатом взаємодії гідрохлориду дифлуоретиламіну з $NaNO_2$ у суспензії вода/ CH_2Cl_2 було утворення суміші дифлуороетанолу та діазоацетальдегіду поряд з іншими неідентифікованими продуктами.

Після ряду експериментів було встановлено, що безбарвний розчин дифлуороетиламіну, *трет*-бутилізонітриту і $AcOH$ (*cat.*) у хлороформі набував жовтого забарвлення після нагрівання зі зворотним холодильником впродовж ~ 10–15 хв. – утворення CF_2HCHN_2 . Для того, щоб „впіймати” передбачуваний проміжний продукт, через 10 хв. нагрівання припиняли і додавали метилпропіолат. Після витримування реакційної суміші впродовж 1

дня за кімнатної температури кристалічний піразол був отриманий з виходом 76% після колонкової хроматографії.

Для дослідження сфери застосування розробленого підходу були випробувані різні електронодефіцитні моно- і дизаміщені алкіни. Субстрати з сильними EWG реагували з утворенням відповідних піразолів з хорошими виходами. Алкіни зі слабкими EWG реагували повільно і вимагали більшого надлишку CF_2HCHN_2 . Менш активовані ($n\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}$) або неактивовані алкіни ($\text{Ph-C}\equiv\text{CH}$) не реагували. Реакція була регіоселективною: з монозаміщеними алкінами вона приводила до одного регіоізомеру з замісниками в 3-му і 5-му положеннях піразольного ядра. Синтезовані CF_2H -вмісні піразоли мають високий потенціал для подальшого використання в агрохімії.

В наступному дослідженні ми розробили практичну процедуру генерування діазоацетонітрилу *in situ* в суміші хлороформ/вода, адже генерований *in situ* NCCN_2 набагато безпечніший, ніж індивідуальний реагент. В подальшому він був успішно використаний для практичного синтезу агрохімічно важливих CN-вмісних піразолів. Процедура була експериментально дуже простою: змішування трьох компонентів разом без інертної атмосфери і каталізу. Реакція була оптимізована таким чином, щоб синтетик не мав справу з діазоацетонітрилом на будь-якій стадії синтезу: діазо-інтермедіат утворюється *in situ*, повністю вступає в реакцію з алкінами, і вже відсутній у колбі при обробці реакційної суміші. Розробивши практичну процедуру генерування діазоацетонітрилу *in situ* ми дослідили реакцію і випробували різні електронодефіцитні моно- і дизаміщені алкіни.

Більшість алкінів були легко перетворені на відповідні CN-вмісні піразоли. Стерично громіздкі алкіни вимагали збільшення часу реакції, але все ж давали бажані продукти з хорошими виходами. Менш активовані ($n\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}$), або неактивовані алкіни ($\text{Ph-C}\equiv\text{CH}$) не реагували. Ці результати свідчать про те, що реакція діазоацетонітрилу з алкінами належить до I типу [3+2]-циклоприсоединення.

ВИСНОВКИ

1. Проведено дизайн та синтезовано серію флуоровмісних моно- та біциклічних конформаційно обмежених амінокислот на основі циклопропану, циклобутану, циклогексану, біцикло[1.1.1]пентану, біцикло[2.2.2]октану та азабіцикло[3.1.0]гексану як міток ^{19}F -ЯМР для заміни залишків природних амінокислот: Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Ser, Thr, Pro.
2. Для ряду одержаних амінокислот (3- CF_3 -біциклопент[1.1.1]-1-илгліцину, 1-аміно-3-гідрокси-3- CF_3 -циклогексанкарбонової кислоти, 1-аміно-3-(4-флуорофеніл)циклобутан карбонової кислоти, 6,6-дифлуоро-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбонової кислоти, 2-аміно-(4-флуоробіцикло[2.2.2]окт-1-ил)ацетатної кислоти та 4- CF_3 -проліну) продемонстровано сумісність зі стандартними методами твердофазного пептидного синтезу, що дало можливість одержання ^{19}F -мічених пептидів та дослідження їх будови за допомогою методу твердотільного ^{19}F -ЯМР. Встановлено, що одержані амінокислоти є перспективними ^{19}F -ЯМР мітками, адже

структури мічених пептидів не набувають змін через конформаційно обмежений бічний ланцюг.

3. На прикладі 1-аміно-4,4-дифлуороциклогексанкарбонової кислоти досліджено вплив атома Флуору на властивості молекули. Встановлено, що введення Флуору не змінює геометрію молекули, але впливає на pK_a (підвищує кислотність карбоксильної функції та знижує основність атома Нітрогену) та збільшує ліпофільність молекули.
4. 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 2- і 3- CF_3 -морфолінів.
5. На прикладі ізомерних CF_3 -морфолінів досліджено вплив трифлуорометильної групи на їх властивості і показано, що введення CF_3 -замісника не змінює геометрію морфолінового фрагмента, але знижує основність і збільшує ліпофільність молекул.
6. Розроблено надійну процедуру двохетапного мультиграмового одержання трьох ізомерних *C*-(2,2,2-трифлуоретил)анілінів і практичний загальний підхід до ізомерних (3,3,3-трифлуоропропіл)анілінів.
7. Показано, що генерування *in situ* ряду діазоалканів (CF_3CHN_2 , $C_2F_5CHN_2$, $HCF_2CF_2CHN_2$, CF_2HCHN_2 , $NCCN_2$) 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 виділення потенційно токсичних і вибухонебезпечних газоподібних діазосполук, не потребують застосування інертної атмосфери, каталізаторів та особливої підготовки розчинників, також легко масштабуються, що дозволяє отримувати граміві кількості продуктів.
8. Експериментально підтверджено, що взаємодія генерованих *in situ* флуоровмісних діазоалканів з електронодефіцитними алкенами/алкінами належить до I типу реакцій [3+2]-циклоприєднання, яке прискорюється електроноакцепторними- та уповільнюється електронодонорними замісниками.

Результати досліджень за темою роботи викладено в 1 монографії, 1 міжнародному патенті, 36 наукових статтях (в т.ч. 36 з них у провідних міжнародних фахових журналах, які входять до міжнародної наукометричної бази даних Scopus), 10 тезах доповідей. Роботи автора процитовано в 468 наукових статтях, *h*-індекс= 16.

Загальна кількість публікацій автора: 1 монографія, 1 міжнародний патент, 97 наукових статей (в т.ч. 97 з них у провідних міжнародних фахових журналах, які входять до міжнародної наукометричної бази даних Scopus), 59 тез конференцій.

Претендент

Михайлюк Павло Костянтинівич