

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ

**ДОЛОВАНЮК**  
**Віолетта Геннадіївна**

УДК 547.221+547.466.4+547.466.64+547.747+547.745+547.824

**НОВІ ФЛУОРОВАНІ АНАЛОГИ ОРНІТИНУ, ГЛУТАМІНОВОЇ  
КИСЛОТИ, ПРОЛІНУ ТА ЇХ ПОХІДНИХ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата наук

**Київ – 2015**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі тонкого органічного синтезу Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

Науковий керівник кандидат хімічних наук  
**Кондратов Іван Сергійович**  
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м. Київ  
старший науковий співробітник відділу тонкого органічного синтезу

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор  
**Онисько Петро Петрович**  
Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ  
завідувач відділу хімії елементоорганічних сполук

кандидат хімічних наук  
**Григоренко Олександр Олегович**  
Київський Національний Університет ім. Тараса Шевченка, м. Київ  
доцент кафедри органічної хімії хімічного факультету

Захист дисертації відбудеться „05” червня 2015 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України за адресою 02660, Київ-94, Мурманська, 1.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії

Автореферат розісланий „29” квітня 2015 р.

Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради

В.О.Євдокименко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** За останні десятиріччя роль флуоровмісних органічних сполук в сучасній медичній та біоорганічній хімії значно зросла. Біля 20-25% усіх присутніх на ринку лікарських засобів містять хоча б один атом Флуору у своєму складі (станом на 1970-й рік їх було лише 2%). Лише протягом десяти років з 2001 по 2011 40 нових речовин було зареєстровано як нові лікарські засоби для лікування різноманітних хвороб. Таке зростання обумовлено тим, що атом Флуору та флуоровані замісники мають унікальні властивості, що дозволяють використовувати їх як біоізостери різноманітних функціональних груп під час дизайну біологічно-активних сполук. Серед інших застосувань було показано, що за електронними та просторовими властивостями трифлуороетиламіновий (ТФЕА) фрагмент ( $\text{CF}_3\text{-CHNH-}$ ) може виступати зручним біоізостером амідного зв'язку ( $\text{-CO-NH-}$ ).

Важливе місце серед флуоровмісних ліків та кандидатів в ліки займають аналоги природних сполук, і особливо, аналоги природних амінокислот. В той же час аналоги природних амінокислот, що містять трифлуороетиламіновий фрагмент як біоізостер амідного зв'язку не описані в літературі. Ці сполуки є перспективними як такі, що можуть проявляти ту чи іншу біоактивність, так і виступати в якості зручних “білдинг-блоків” в синтезі більш складних потенційних біологічно-активних сполук. Тому розробка методів синтезу зазначених аналогів амінокислот з доступних вихідних речовин та вивчення їх властивостей є важливою і актуальною задачею сучасної флуорорганічної та біоорганічної хімії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконувалась в рамках планової бюджетної тематики ІБОНХ НАН України (тема № 2.1.10.19-09, № державної реєстрації 0109U001794) відділу тонкого органічного синтезу Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, а також в рамках спільного DFG-проекту (Az: На 2145/9-1; AOBJ:560896) з групою професора Г. Хауфе (Мюнстерський університет, Німеччина).

**Мета і завдання дослідження.** Основною метою дослідження було одержання флуорованих аналогів глутаміну/орнітину та піроглутамату/проліну, а також одержання аналогів талідоміду. Для цього необхідно було виконати наступні завдання:

- розробити методи синтезу флуорованих аналогів глутаміну/орнітину та піроглутамату/проліну;
- підібрати умови ключових стадій синтезу – каталітичного відновлення проміжних сполук;
- розробити методи синтезу трифлуорометилвмісних аналогів талідоміду;
- одержати флуоровані аналоги глутаміну/орнітину, піроглутамату/проліну та талідоміду;

*Об'єкт дослідження* – синтез флуорованих аналогів природних амінокислот.

*Предмет дослідження* – нові поліфлуоралкілвмісні аналоги орнітину, глутамінової кислоти, проліну та їх похідних.

*Методи дослідження* – хімічний синтез (одержання сполук); ІЧ- та ЯМР-спектроскопія (встановлення структури і чистоти сполук); рентгеноструктурний аналіз (встановлення структури сполук); колонкова та іонообмінна хроматографія (очистка сполук); тонкошарова хроматографія (контроль перебігу реакцій).

**Наукова новизна одержаних результатів.** На основі реакції каталітичного відновлення синтезованих 6-поліфлуороалкіл-3-(*N*-бензоїл)амінопіронів-2 отримано нові раніше невідомі ефіри 2-(*N*-бензоїл)аміно-5-гідрокси-5-поліфлуороалкілпентанової кислоти, які потім були перетворені на відповідні амінокислоти. Виявилось, що і вихід реакції, і стереоселективність залежать від природи поліфлуоралкільної групи. Отримані амінокислоти можна розглядати в якості аналогів глютамінової кислоти, оскільки фрагмент  $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OH})$ - може виступати біоізостером  $-\text{CO}_2\text{H}$  групи.

З'ясовано, що взаємодія 6-трифлуорометил-3-(*N*-бензоїл)амінопірону-2 з алкіл амінами призводить до утворення *N*-алкіл заміщених піридонів. В результаті відновлення отриманих сполук утворювались суміші *цис*- та *транс*-ізомерів відповідних тетрагідропіридонів-2.

На основі 6-трифлуорометил-3-(*N*-бензоїл)амінотетрагідропіридонів-2 та 6-трифлуорометилтетрагідро-3-амінопіридонів-2, одержано нові флуоровмісні амінокислоти, в тому числі аналоги глютаміну/орнітину, одержано нові потенційно біологічно активні аналоги талідоміду у діастереомерно чистому вигляді.

Детально досліджено особливості перебігу реакції  $\beta$ -алкоксивініл(поліфлуоралкіл)-кетонів з етилзоціаноацетатом (ЕЦА), а також таутомерію продуктів цієї реакції. Одержано нові етил-5-поліфлуороалкілпірол-2-карбоксилати. Вперше одержано та розроблено препаративний метод синтезу 5-трифлуорометилпроліну – аналогу проліну/піроглутамату.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає в розробці ефективного методу синтезу флуоровмісних аналогів глютаміну/орнітину, піроглутамату/проліну та талідоміду. Розроблено методи синтезу ряду нових потенційно корисних поліфункціональних флуоровмісних сполук: флуорованих тетрагідропіронів-2 та тетрагідропіридонів-2, 5-поліфлуороалкілпірол-2-карбоксилатів.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи доповідались на конференціях: міжнародний симпозіум «Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry» (м. Київ, 23-27 серпня, 2009), XI Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (м. Київ, 19-21 травня 2010), Міжнародний симпозіум «Advanced Science in Organic Chemistry» (Місхор, Україна, 21-25 червня, 2010), 16-й Європейський симпозіум з хімії Флуору (Любляна, Словенія, 18-23 липня, 2010), 9 Регулярний Німецько-Україно-Російський симпозіум з хімії Флуору (Київ, 1-5 жовтня, 2012), 3-й Міжнародний симпозіум «Organofluorine Compounds in Biomedical, Material and Agricultural Sciences» (Валенсія, Іспанія, 20-24 травня, 2012), 17-й Європейський симпозіум з хімії Флуору (Париж, Франція, 21-25 липня, 2013).

**Публікації за темою дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи викладені в 5-х статтях у фахових наукових журналах та в тезах 12-ти доповідей.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів, висновків і списку використаних літературних джерел, що містить 145 найменувань. Робота викладена на 154 сторінках машинопису, містить 99 схем, 15 рисунків та 18 таблиць. В першому розділі зроблено детальний огляд літератури щодо синтезу сполук, що містять ТФЕА-фрагмент та розглянуто біологічно активні сполуки, які містять такий фрагмент в якості біоізостеру амідного зв'язку. Результати власних досліджень представлено в наступних розділах.

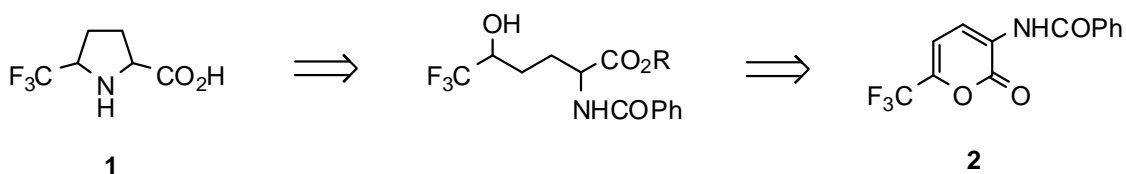
**Особистий вклад автора.** Систематизація літературних даних, експериментальна частина роботи, аналіз і узагальнення отриманих результатів, встановлення будови отриманих сполук та формулювання висновків дисертаційної роботи виконано особисто дисертантом. Постановка мети дослідження та обговорення результатів проведено разом з науковим керівником к.х.н. І. С. Кондратовим, окремих етапів роботи разом з к.х.н. І. І. Герусом, к.х.н. Н. А. Толмачовою та проф. Г. Хауфе (Мюнстер, Німеччина). Рентгеноструктурний аналіз проведено разом з доктором Р. Фройліхом (Мюнстер, Німеччина) та д.х.н. О. В. Шишкіним (Харків). Дослідження з використанням ЯМР проведено разом з В. Половінко (компанія «Снамін») та доктором К. Бергандером (Мюнстер, Німеччина).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### 1. Відновлення *N*-(2-оксо-6-поліфлуоралкіл-2*H*-піран-3-іл)бензамідів. Синтез $\delta$ -флуороалкіл- $\delta$ -гідрокси- $\alpha$ -амінокислот

Відомо, що  $\text{CF}_3\text{-CHNH}$ -фрагмент може виступати біоізостером  $\text{CO-NH}$ - функції. Виходячи з цього, 5-трифлуорометилпролін **1** може розглядатися як аналог важливого біорегулятора – піроглутамінової кислоти. З іншого боку, невідомий до наших досліджень 5- $\text{CF}_3$  пролін є аналогом природної амінокислоти проліну з трифлуорометильною групою. Такі підходи дозволяють розглядати цю амінокислоту як перспективну сполуку для подальших досліджень в області біоорганічної хімії. Для синтезу 5-трифлуорометилпроліну **1** нами було запропоновано наступну ретросинтетичну схему (Схема 1), в якій вихідною сполукою виступав описаний раніше пірон **2a**. Однією з ключових стадій в цій схемі є каталітичне відновлення 2-піронового циклу. Отже, першочерговою задачею було дослідити відновлення пірону **2a**, а також інших поліфлуороалкілпіронів.

Схема 1

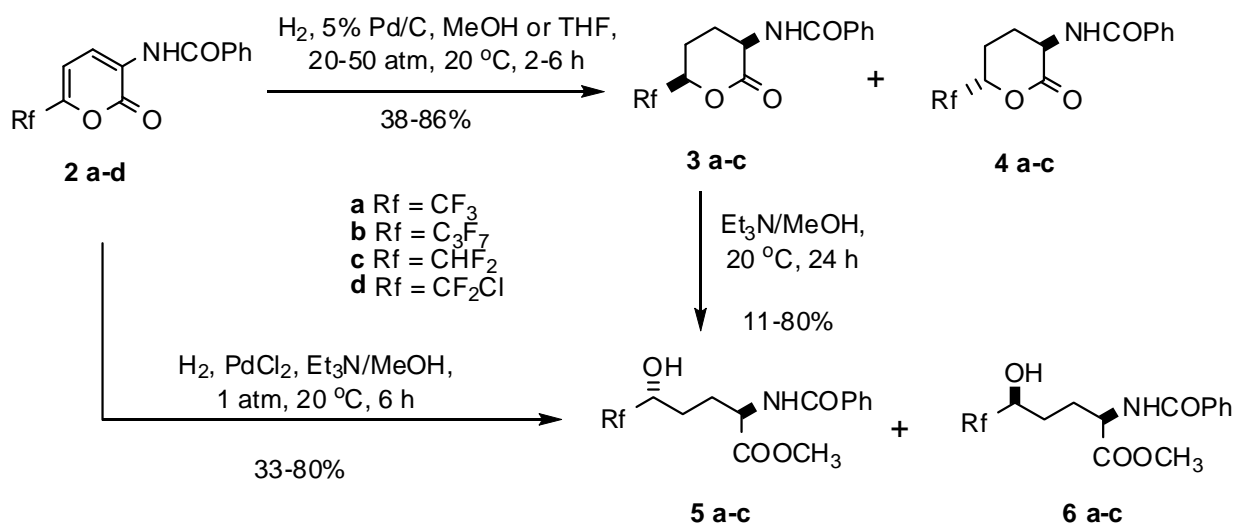


Нами було показано, що відновлення піронів **2** в  $\text{MeOH/Et}_3\text{N}$  приводить до утворення естерів бензоїламінокислот **5** та **6** (Схема 2). Очевидно, що на першій стадії відбувається відновлення піронів **2a-d** до тетрагідропіронів **3a-c** та **4a-c**, подальший метаноліз яких призводить до розкриття циклу з утворенням продуктів **5a-c** та **6a-c**. Розділити суміші діастереоізомерів **5a/6a** та **5b/6b** за допомогою перекристалізації чи хроматографії не вдалося. Дробною кристалізацією суміші **5c/6c** одержано діастереомерно чистий амідоестер **5c** із 40% виходом.

Діастереоселективність відновлення було визначено за допомогою  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектроскопії. Виявилось, що і вихід реакції, і стереоселективність залежать від природи поліфлуоралкільної групи. Стереоселективність відновлення  $\text{CF}_3$ -пірону **2a** була незначною

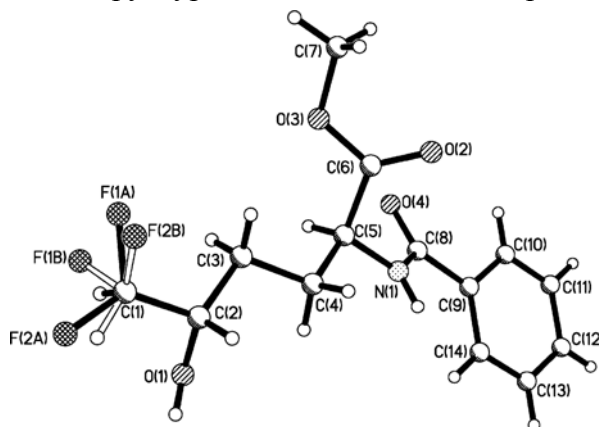
(de=7:3), в той же час відновлення C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>-пірону **2b** показало майже повну відсутність стереоселективності (de=1:1). Висока стереоселективність спостерігалась у випадку CHF<sub>2</sub>-вмісного пірону **2c** (de=19:1). Слід зазначити, що при відновленні CF<sub>2</sub>Cl-вмісного пірону **2d** відбувається гідрогеноліз зв'язку C-Cl, даючи (як і CHF<sub>2</sub>-вмісний пірон **2c**) сполуки **5c** та **6c** (de=9:1).

Схема 2



Крім того ми вивчили відновлення піронів **2a-c** в різних апротонних розчинниках та за відсутності основ. Метою цих досліджень було виділення інтермедіатних тетрагідропіронів **3/4**, які, як очікувалось, буде легше розділити ніж естери **5/6**. Найбільш вдалим умовами виявилось відновлення у THF (5% Pd/C тиск 20-30 атм, 2-3 години). За цих умов, наприклад, сполука **2a** була відновлена з високою стереоселективністю та виділена у діастереомерно чистому вигляді з виходом 86% (Схема 2). При відновленні C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>- та CHF<sub>2</sub>-вмісних піронів **2b,c** утворювалась суміш діастереомерів **3b,c** та **4b,c**. Діастереомери **3b,c** було виділено шляхом дрібної кристалізації. Відновлення CF<sub>2</sub>Cl-вмісного пірону **2d** привело до утворення складної суміші, в якій сполук **3/4** та **5/6** не спостерігалось.

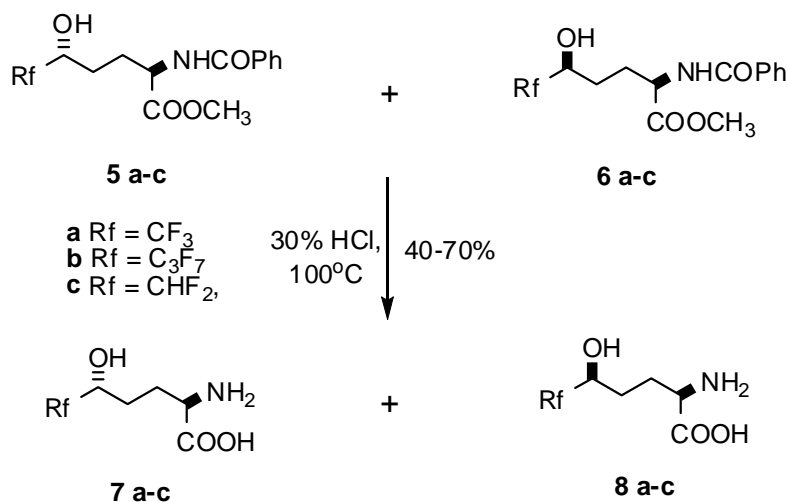
Розкриття циклу діастереомерно чистого лактону **3a** та **3b** було здійснено в метанолі у присутності триетиламіна. Виділені сполуки, згідно даних спектрів ЯМР є ідентичними до сполук **5a** та **5b**, які були одержані шляхом вищеприписаного відновлення в системі MeOH/Et<sub>3</sub>N (Схема 2). Будова сполук **5a-c** була підтверджена даними ЯМР та ІЧ спектроскопії, мас-спектрометрії, а також рентгеноструктурним дослідженням на прикладі сполуки **5c** (Рис. 1).

Рис. 1. Молекулярна структура сполуки **5c** за даними РСА

Отже, запропонована двох стадійна процедура відновлення та розкриття циклу може розглядатися як ефективний метод одержання діастереомерно чистих продуктів **5a** та **5b**.

Суміші діастереоізомерів **5a-c** та **6a-c** та чисті діастереоізомери **5a-c** були перетворені на відповідні амінокислоти шляхом гідролізу при кип'ятінні в 30% HCl. Виділення та очистка проводилась за допомогою іон-обмінної хроматографії (Схема 3).

Схема 3



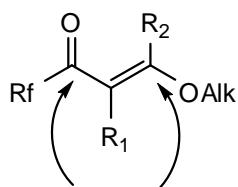
Сполуки **7a** та **8a** можуть розглядатись в якості аналогів глютамінової кислоти, оскільки фрагмент CF<sub>3</sub>CH(OH) може виступати біоізомером карбоксильної групи з огляду на високу OH-кислотність та схожу полярність зв'язків C-CF<sub>3</sub> та C=O.

Нажаль, усі наступні спроби перетворити сполуку **5a** у 5-CF<sub>3</sub>-аналог проліну **1** не були успішними (Схема 1). За різних умов, з використанням різних синтетичних методів (внутрішньомолекулярна реакція Міцунобу, мезилування з наступним намаганням внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення, окислення OH-групи за реакцією Сверна с послідууючою циклоконденсацією та інші) було виділено відповідні вихідні сполуки або складні нероздільні суміші.

Отже, сполука **5a** не є вдалим інтермедіатом в синтезі аналогу проліну **1**, що скоріше за все є наслідком впливу трифлуорометильної групи. Тому ми розглянули можливі альтернативні підходи до синтезу сполуки **1**.

## 2. Взаємодія β-алкоксивініл(поліфлуоралкіл)кетонів з етилізоціаноацетатом (ЕЦА)

Розглядаючи різні можливі підходи до синтезу сполуки **1**, ми вирішили дослідити реакції α,β-незаміщених енонів **9a-e** та α- або β-заміщених енонів **9f-o** з етилізоціаноацетатом (ЕЦА), який є важливим реагентом в органічному синтезі і часто використовувався в синтезі α-амінокислот. Виходячи з реакційної здатності флуорованих енонів **9**, яка інтенсивно досліджувалась протягом останніх десятиліть в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАНУ, можна було очікувати, що реакція з ЕЦА відбуватиметься у β-положення і продукти реакції матимуть зручну будову для подальшого перетворення в сполуку **1** (Рис. 2).



$R_1, R_2 = \text{H, CH}_3, \text{Br, Cl etc.}$   
 $\text{Alk} = \text{Me, Et}$

Nu:

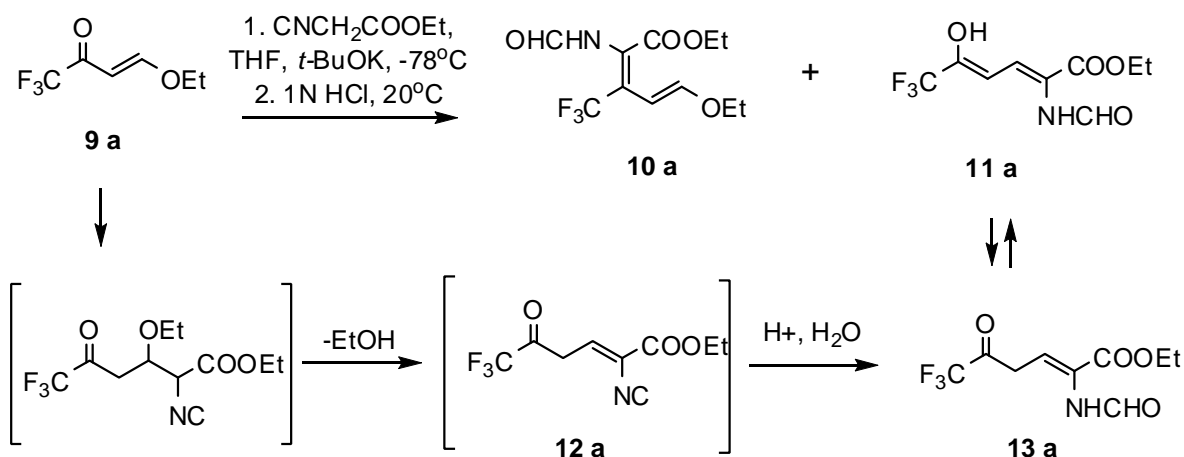
**9 a-o**

**Рис. 2.** Реакційна здатність  $\beta$ -алкоксиенонів **9a-o** з нуклеофілами

### 2.1. Реакція $\beta$ -алкокси- $\alpha,\beta$ -незаміщених енонів **9a-e** з ЕЩА

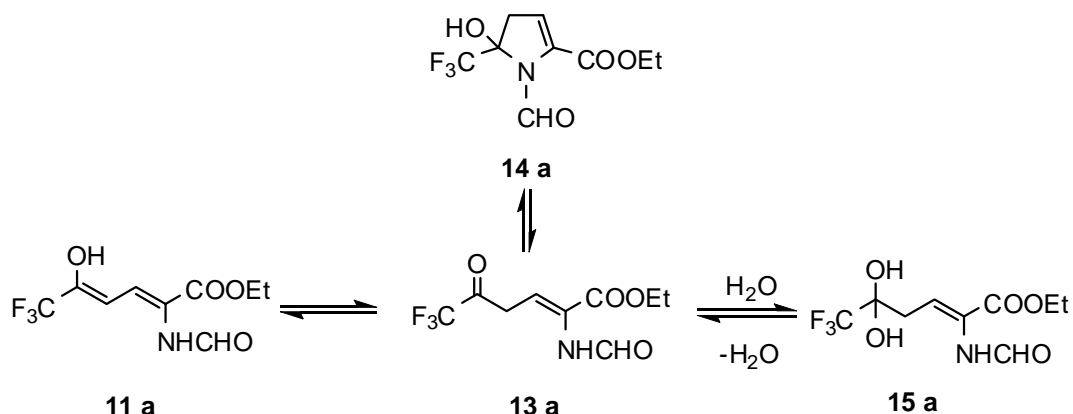
Реакція енонів **9a-e** з ЕЩА була проведена в умовах реакції Шелкопфа (*t*-BuOK, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ). Нами було виявлено, що в ході взаємодії трифлуорометил енону **9a** з ЕЩА, сполука **10a** (продукт первинної атаки по карбонільній групі з послідувочною дегідратацією) утворюється як побічний продукт (15%), а основним продуктом реакції, який формується внаслідок первинної атаки ЕЩА-аніону у  $\beta$ -положення енону **9a**, є сполука **11a** (головний таутомер) (Схема 4).

*Схема 4*

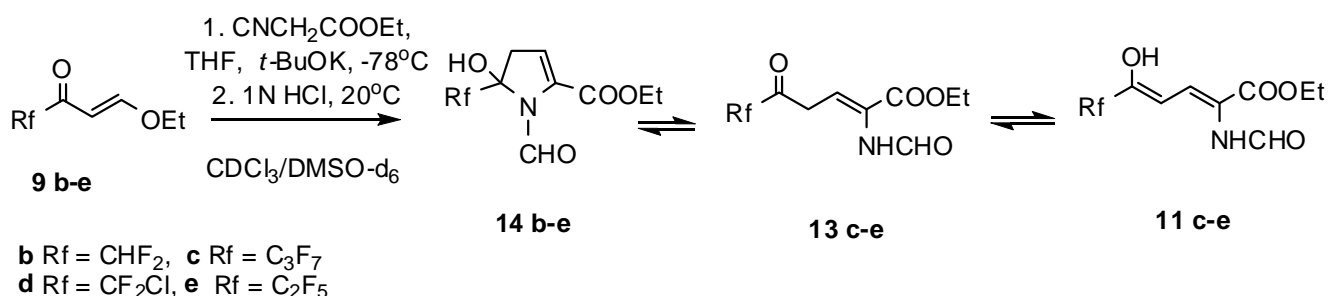


Можна припустити, що атака у  $\beta$ -положення та наступне відщеплення етанолу спочатку дають проміжну сполуку **12a**. Наступний гідроліз ізонітрильної групи за кислих умов (при обробці реакційної суміші) приводить до утворення сполуки **13a**, яка в розчині DMSO- $d_6$  знаходиться в більш стабільній таутомерній енольній формі **11a**. Виявилось, що в залежності від розчинника сполука **11a** може існувати в різних таутомерних формах (Схема 5). Так у розчині DMSO- $d_6$  основним таутомером є сполука **11a**. В розчині  $\text{CDCl}_3$  основним є циклічний таутомер **14a**, що утворюється в результаті внутрішньомолекулярної циклізації внаслідок нуклеофільної атаки атома Нітрогену формамідного фрагменту по карбонільній групі таутомера **13a**, який було також зафіксовано за допомогою ЯМР ( $\sim 14\%$  в DMSO- $d_6$ ). Крім кетону **13a** іншими мінорними компонентами рівноважної суміші в хлороформі є *гем*-діол **15a** та дієн **11a**. Разом мінорні компоненти реакційної суміші **11a**, **13a** та **15a** складають  $\sim 15\%$  (за даними  $^{19}\text{F}$  ЯМР).





Ми також дослідили взаємодію ЕЦА з енонами **9b-e**, що містять інші флуоралкільні групи. Реакція відбувається із значною регіоселективністю: утворювались лише продукти нуклеофільної атаки у  $\beta$ -положення енонів **9b-e**, а продуктів **10** не спостерігалось (Схема 6).



Цікавим є таутомеризм продуктів в залежності від поліфлуоралкільного замісника (Табл. 1). У випадку CHF<sub>2</sub>-вмісного продукту в DMSO-d<sub>6</sub> переважним є утворення циклічного таутомеру **14b**. В той же час C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>- та C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>-вмісні сполуки в розчині DMSO-d<sub>6</sub> знаходяться виключно в енольних таутомерних формах **11e** та **11c**, ця ж енольна форма (**11d**) є основним таутомером для CF<sub>2</sub>Cl-вмісного продукту.

Рентгеноструктурний аналіз C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>-продукту показав, що в кристалічній формі присутній тільки один таутомер **11e** із Z,Z-конфігурацією C=C подвійних зв'язків. Ймовірно, саме ця конфігурація є найбільш стабільною для усіх сполук **11a-e** в розчині DMSO-d<sub>6</sub> (Рис. 3).

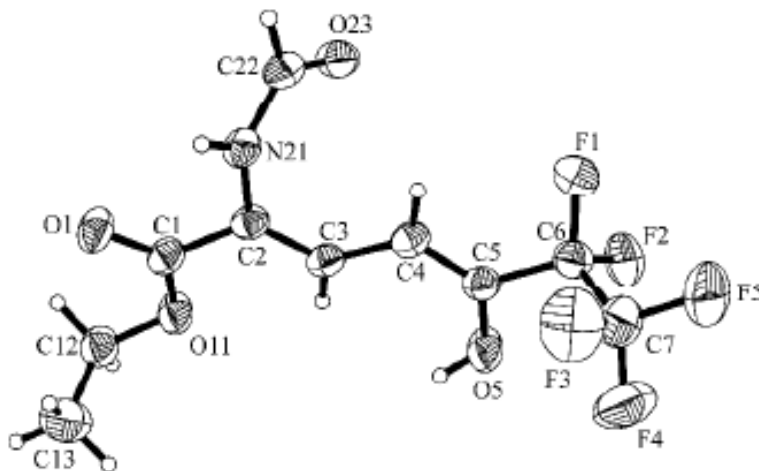


Рис. 3. Молекулярна структура сполуки **11e** за даними РСА

Як і у випадку CF<sub>3</sub>-продукту **11a**, таутомерна поведінка сполук **11b-e** в розчині CDCl<sub>3</sub> відрізняється від поведінки у DMSO-d<sub>6</sub>. Так CHF<sub>2</sub>-продукт існує як один циклічний таутомер **14b** в розчині CDCl<sub>3</sub> а для продуктів з іншими поліфлуоралкільними групами спостерігалась рівновага кето-форми сполук **13c-e** та циклічних форм **14c-e**. Також спостерігалась невелика кількість гідратів **15c-e** (3-7%).

**Таблиця 1.** Реакція енонів **9a-e** з ЕЦА: продукти та їх співвідношення, вміст таутомерів в розчинах DMSO-d<sub>6</sub> та CDCl<sub>3</sub>

Вихідна сполука	R <sub>f</sub>	Продукти, співвідношення (вихід, %)	Основний таутомер в DMSO-d <sub>6</sub> (%)	Міnorний таутомер DMSO-d <sub>6</sub> (%)	Основний таутомер в CDCl <sub>3</sub> (%)	Міnorний таутомер CDCl <sub>3</sub> (%)
<b>9a</b>	CF <sub>3</sub>	<b>10a/11a</b> , 15/85(11/76)	<b>11a</b> (85)	<b>14a</b> (15)	<b>14a</b> (85)	<b>11a, 13a, 15a</b> (15)
<b>9b</b>	CHF <sub>2</sub>	<b>14b</b> 100 (72)	<b>11b</b> (82)	<b>14b</b> (18)	<b>14b</b> (100)	-
<b>9c</b>	C <sub>3</sub> F <sub>7</sub>	<b>11c</b> 100 (51)	<b>11c</b> (100)	-	<b>13c, 15c</b> (54)	<b>14c</b> (46)
<b>9d</b>	CF <sub>2</sub> Cl	<b>11d</b> 100 (64)	<b>11d</b> (77)	<b>14d</b> (23)	<b>14d</b> (85)	<b>13d, 15d</b> (15)
<b>9e</b>	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	<b>11e</b> 100 (68)	<b>11e</b> (100)	-	<b>14e</b> (58)	<b>13e, 15e</b> (48)

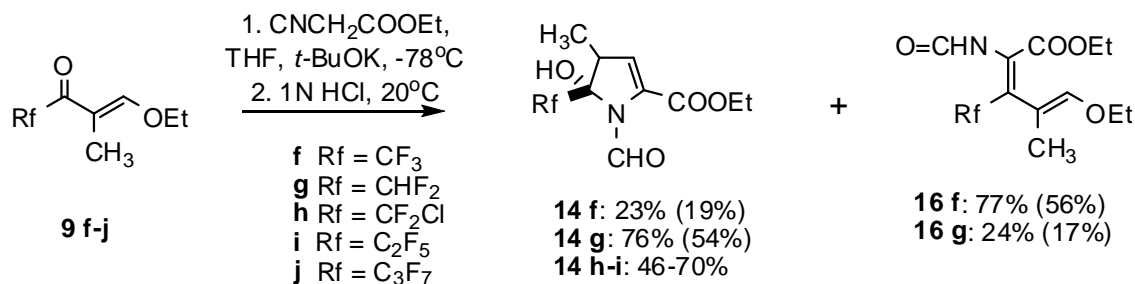
З даних в Таблиці 1 видно, що в межах цього ряду співвідношення таутомерів **14/(13+15)** залежить від розміру поліфлуоралкільної групи. Збільшення розміру поліфлуоралкільної групи (з CHF<sub>2</sub> до C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>) призводить до зменшення кількості циклічного таутомеру **14** (із 100% до 46%). Це спостереження можна пояснити зниженням стабільності циклічних таутомерів **14** при переході від CHF<sub>2</sub>-групи до C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>-групи внаслідок збільшення внутрішньомолекулярного відштовхування між поліфлуоралкільною групою і сусідніми CHO та CO<sub>2</sub>Et-замісниками.

## 2.2. Реакція α- та β-заміщених енонів **9f-o** з ЕЦА

Також було проведено реакції α- та β-заміщених енонів **9f-o** з ЕЦА для того, щоб дослідити вплив замісників різної природи на реакційну здатність енонів.

У випадку взаємодії CF<sub>3</sub>- та CHF<sub>2</sub>- α-метиленонів **9f,g** з ЕЦА за стандартних умов (*t*-BuOK, THF, -78°C), утворювалась суміш продуктів приєднання за карбонільною групою **16f,g** та первинної атаки у β-положення **16f,g**.

### Схема 7



У випадку реакції енонів з іншими поліфлуоралкільними групами **9h-j** реакція є регіоселективною та призводить до утворення сполук **14h-j** у вигляді одного таутомеру (Схема

7). Цікавим є той факт, що інші таутомери такі як **11** та **13** не спостерігалися в розчині  $\text{CDCl}_3$ , а таутомер **14** є основним також у розчині  $\text{DMSO-d}_6$ .

Слід зазначити, що сполуки **14h-j** були виділені у вигляді одного діастереомеру. Відносна конфігурація  $\text{CHF}_2$ -вмісного продукту сполуки **14g** була підтверджена за допомогою експериментів ЯЕО (Рис. 4). Оскільки спектральні характеристики продуктів **14f-j** є схожими, можна очікувати, що ці сполуки мають однакову конфігурацію.

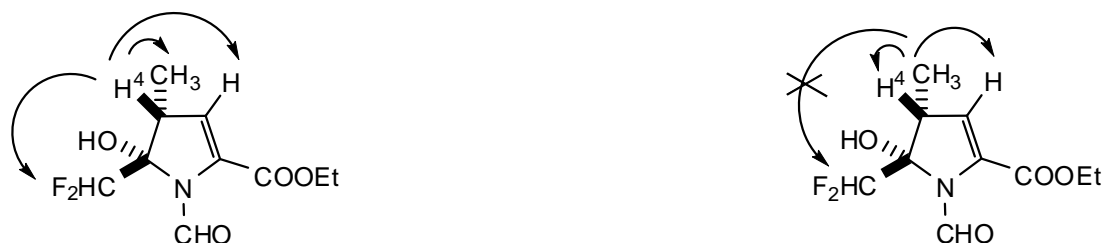
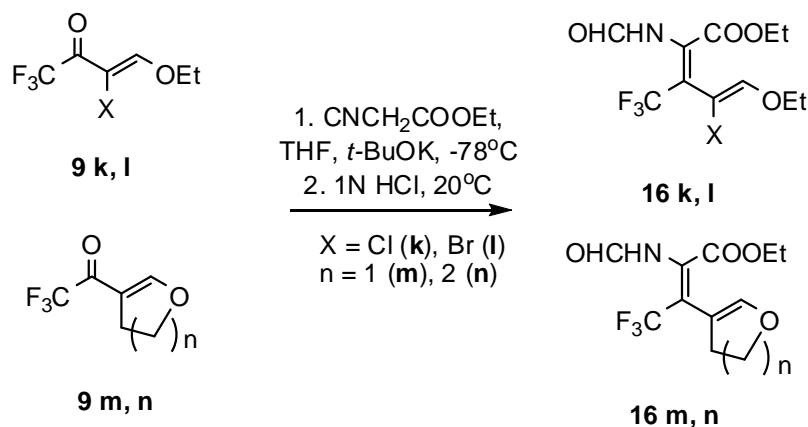


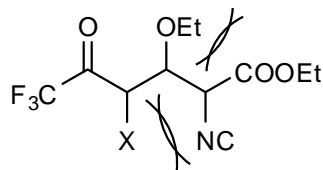
Рис. 4. Результати експериментів ЯЕО сполуки **14g**

Реакційна здатність  $\alpha$ -галогеновмісних  $\text{CF}_3$ -енонів **9k,l**, так само як і циклічних алкоксиенонів **9m,n** при взаємодії з ЕЦА, значним чином відрізнялась від енонів **9a-j**. Реакції за стандартних умов ( $t\text{-BuOK}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ ) призводили до утворення лише продуктів по карбонільній групі **16k-n**. Утворення інших сполук в реакційній суміші не спостерігалось (Схема 8).

Схема 8



Очевидно в цьому випадку утворення продуктів взаємодії у  $\beta$ -положення є не вигідним через збільшення просторової взаємодії (порівняно з незаміщеним **9a** чи  $\alpha\text{-CH}_3$  еноном **9f**) об'ємного  $\alpha$ -замісника і ЕЦА аніону в очікуваному перехідному стані **17** (Рис. 5).

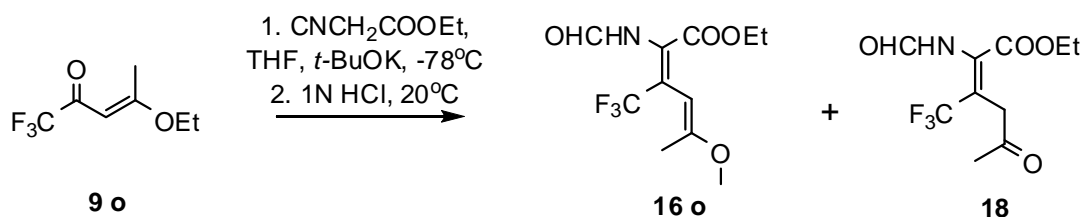


17

Рис. 5. Проміжна сполука **17** – продукт взаємодії енону **9** з ЕЦА

У випадку  $\beta$ -метил заміщеного енону **9o** реакція також проходить регіоселективно по карбонільній групі (Схема 9). Але разом із продуктом **16o** утворювався кетон **18** (**16o:18**=59:41) як результат часткового гідролізу метоксивінільної групи при обробці в кислих умовах.

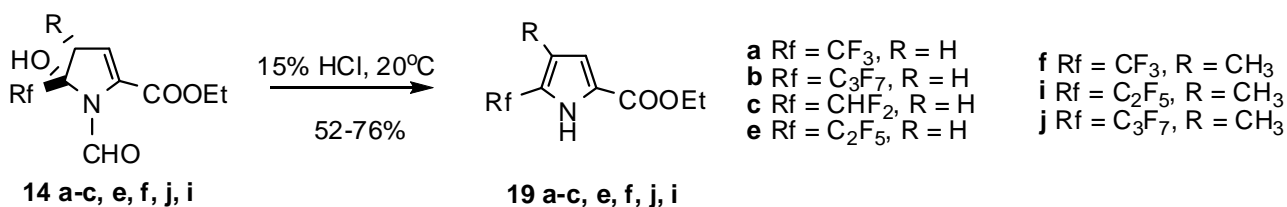
Схема 9



### 2.3. Синтез 5-поліфлуороалкілпірол-2-карбоксилатів **19**

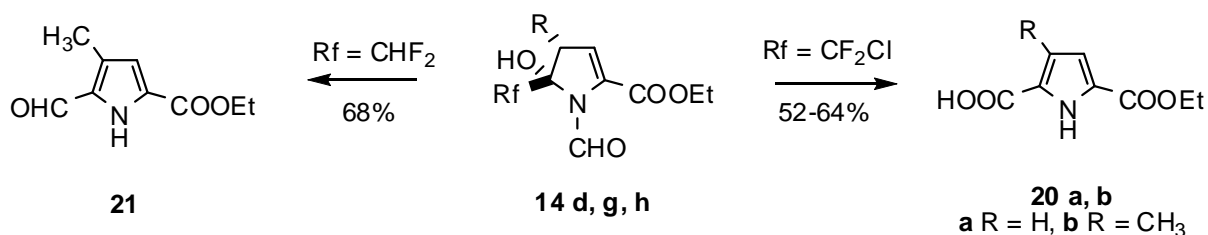
Таутомери **14a** можуть розглядатися як вихідні сполуки для синтезу відповідних поліфлуороалкілпіролів шляхом відщеплення мурашиної кислоти. Таке відщеплення відбувається у 15% HCl за кімнатної температури протягом 24 годин і призводить до відповідних поліфлуороалкілпіролів **19a-c,e,f,j,i** з виходами 52-76% (Схема 10).

Схема 10



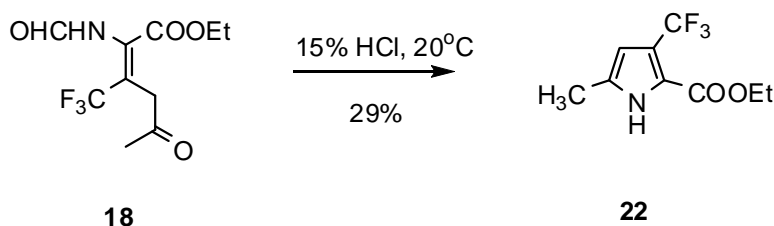
В той же час за наведених вище умов сполуки **14d,h**, що містять CF<sub>2</sub>Cl групу та **14g**, що містить CHF<sub>2</sub> групу не можуть бути перетворені у відповідні поліфлуороалкілпіроли. Реакція в цьому випадку призводить до утворення кислот **20a,b** (з CF<sub>2</sub>Cl-вмісних сполук **14d,h**) та альдегиду **21** (з CHF<sub>2</sub>-вмісної сполуки) як результат кислого гідролізу відповідних поліфлуороалкільних груп (Схема 11).

Схема 11



Крім того, за наведених кислих умов ми провели реакцію з кетоном **18** – продуктом взаємодії енону **9o** з ЕЦА. При цьому з невеликим виходом було виділено 3-CF<sub>3</sub>-заміщений пірол **22** (Схема 12).

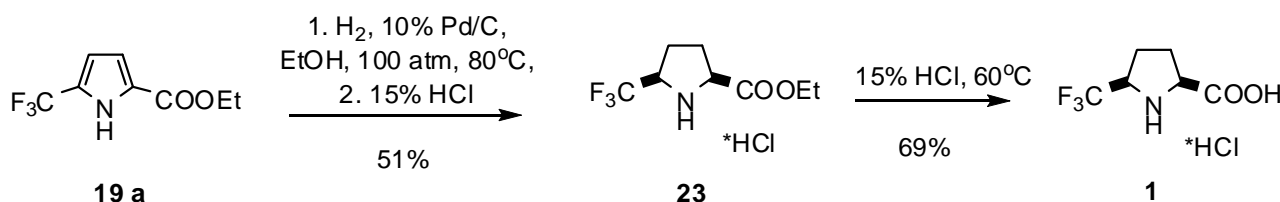
Схема 12



## 2.4. Синтез 5-трифлуорометилпроліну **1**

З метою синтезу 5-трифлуорометилпроліну **1** нами було проведено реакцію відновлення піролу **19a**. Найбільш вдалим виявилось відновлення з використанням 10% Pd/C в етанолі (100 атм, 80°C, 48 годин). За даних умов спостерігалась повна конверсія, і продукт **23** був виділений у вигляді гідрохлориду з виходом 51%. В результаті гідролізу естерної групи з 15% HCl виділено діастереомерно чистий 5-трифлуорометилпролін **1** у вигляді гідрохлориду з виходом 69% (Схема 13).

Схема 13



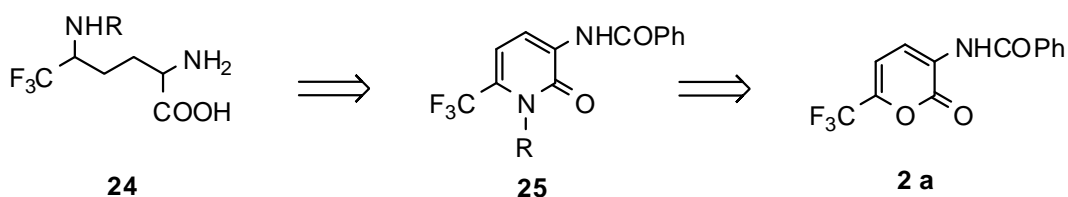
Таким чином, нами було розроблено простий чотирьох стадійний метод синтезу 5-трифлуорометилпроліну **1**, в якому ключовою стадією є реакція енону **9a** з ЕЦА. Метод може бути використаний для препаративного одержання сполуки **1**.

## 3. Синтез аналогів глутаміну/орнітину та талідоміду

### 3.1. Синтез флуоровмісних аналогів глутаміну/орнітину **24**

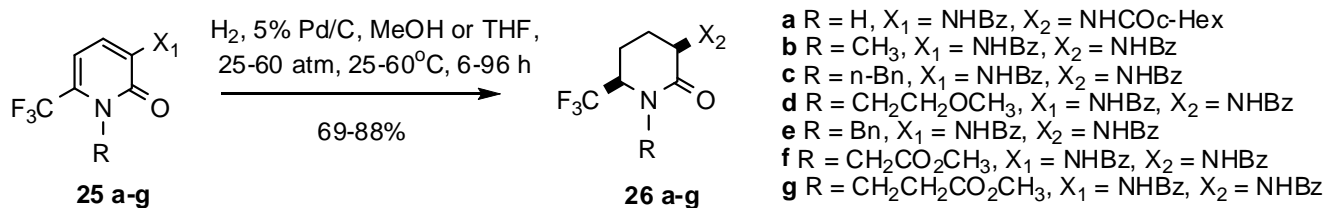
Як основні вихідні речовини для синтезу цільових амінокислот **24** ми розглядали синтетично доступні амінопіридини **25** – продукт амінування піронів **2**, синтез яких було розроблено к.х.н. Толмачовою Н.А. (ІБОНХ НАНУ). Ключовою стадією має виступати каталітичне гідрування піридинового циклу (Схема 14).

Схема 14



Сполуки **25a-g** були відновлені воднем з використанням 5% Pd/C як каталізатора. Виявилось, що необхідні умови та селективність відновлення піридинового кільця суттєво залежить від замісників при *ендо*- та *екзо*- атомах Нітрогену (Схема 15).

Схема 15

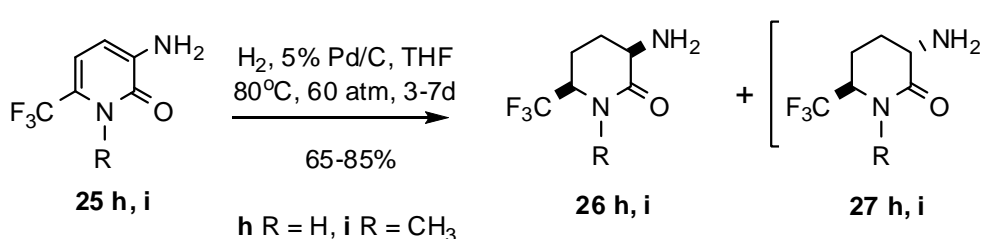


Так, відновлення N-H піридону **25a** відбувалося в жорсткіших умовах та триваліший час (60°C, 60 атм, 96 годин) на відміну від N-заміснених піридонів **25b-g** (25°C, 25-40 атм, 4-16

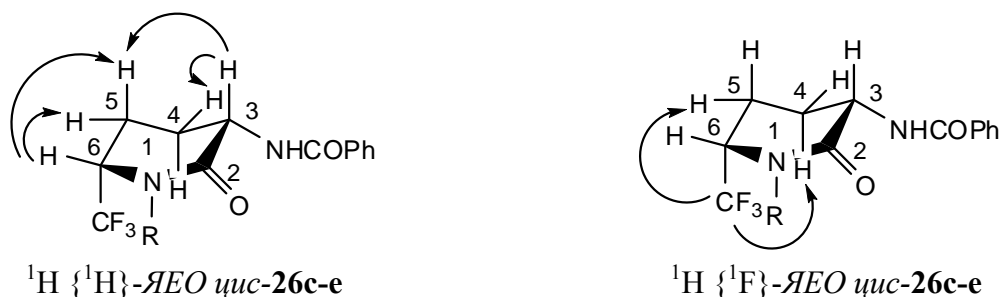
годин). Найкращим розчинником для відновлення піридонів **25a** та **25b** виявився метанол. При відновленні сполуки **25a** відбувалось відновлення не лише піридонового циклу, а й *N*-бензоїльної групи до циклогексильної, даючи сполуку **26a**. Піридони **25c-g** відновлювались в THF (25°C, 25-40 атм, 4-16 годин). Реакція відбувалась з високою діастереоселективністю, лише відповідні *цис*-лактами **26c-g** було виділено з гарним виходом (69-88%) (Схема 15).

Для відновлення піридонів **25h** та **25i**, які містять незаміщену NH<sub>2</sub>-групу необхідні більш жорсткі умови проведення реакції, при цьому утворювались суміші *цис*- та *транс*-ізомерів, що можна було спостерігати за допомогою <sup>19</sup>F ЯМР. (Схема 16).

Схема 16

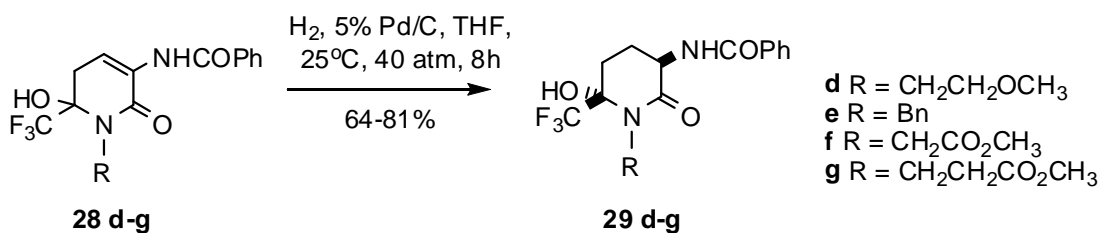


Утворення *транс*-ізомерів в ході реакції можна пояснити частковою епімеризацією утвореного ізомеру *цис*-**26** у термодинамічно більш стійкий ізомер *транс*-**27** у присутності основної вільної аміно-групи у положенні 3. Відносну конфігурацію сполук **26c-e** було підтверджено за допомогою ЯЕО-експериментів (в тому числі і гетероядерних ЯЕО), який вказував на *цис*-орієнтацію атомів Гідрогену в 3-й та 6-й позиціях (Рис. 6).

Рис. 6. Відносна конфігурація сполук **26c-e** за допомогою ЯЕО-експерименту

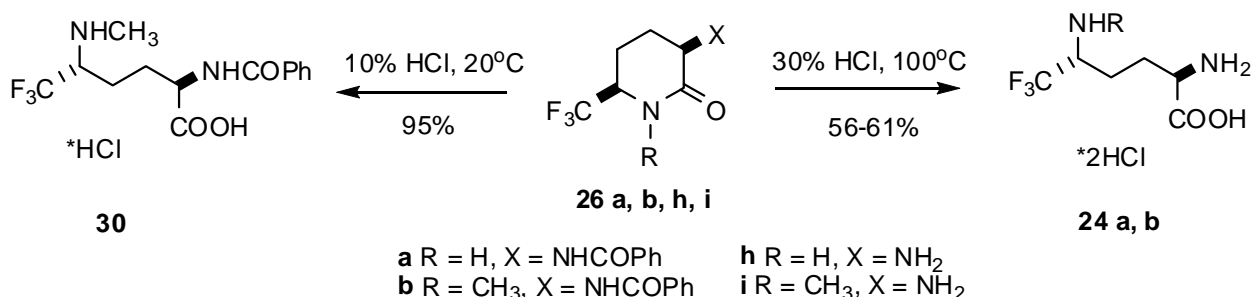
Гідроксидигідропіридони **28d-f**, які є стійкими проміжними сполуками в синтезі відповідних піридонів **25d-f**, також були відновлені воднем з використанням 5% Pd/C в якості каталізатора, з утворенням 6-гідроксипіридонів **29d-g**, за жорстких умов (THF, 25°C, 40 атм, 8 годин) відновлення відбувалось повністю і відповідні 6-гідроксипіридони **29d-g** було виділено з помірними виходами (64-81%) (Схема 17).

Схема 17



Гідроліз *цис*-**26a** та **26b** (або *цис*-**26h** та **26i**) в кислих умовах (кип'ятіння в 30% HCl) призводить до утворення діастереомерно чистих амінокислот **24a** та **24b** з виходом 58-61% у вигляді гідрохлориду. Сполуки можуть бути легко очищені за допомогою іон-обмінної хроматографії. Гідроліз сполуки **26b** (R=CH<sub>3</sub>) в м'яких умовах призводить до утворення *N*-бензоїламінокислоти **30** з виходом 95% (Схема 18).

Схема 18

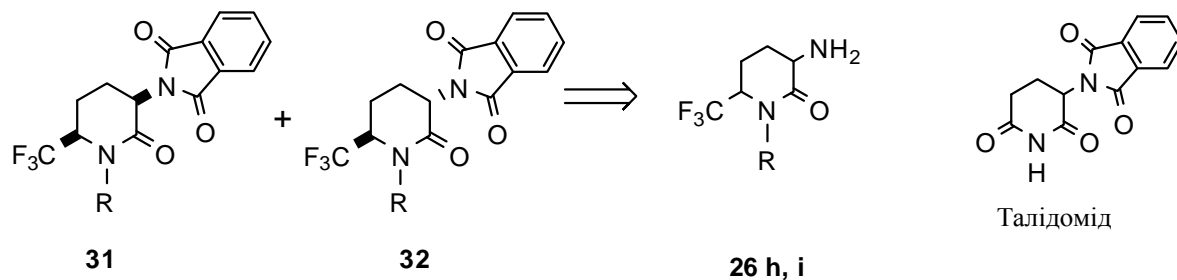


Сполуки **24** можна розглядати як аналоги природної амінокислоти орнітину або як аналог глутаміну, в якому трифлуороетиламіновий фрагмент виступає біоізомером амідної групи. Розроблений метод може бути використано для діастереоселективного синтезу цих амінокислот.

### 3.2. Синтез флуоровмісних аналогів талідоміду

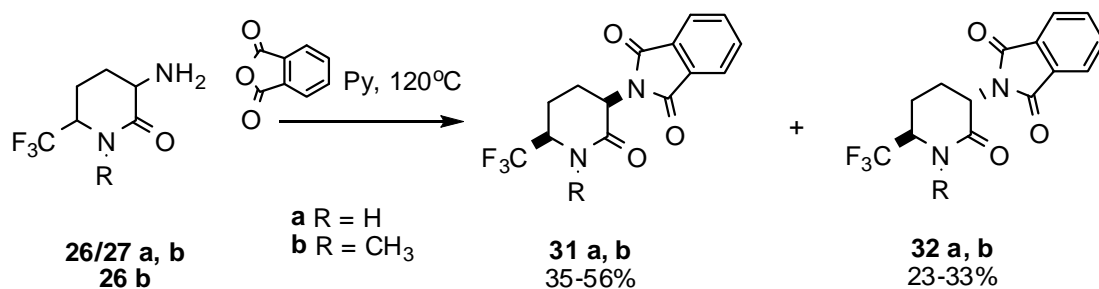
Оскільки CF<sub>3</sub>-CHNH- фрагмент може виступати біоізомером CO-NH-функції, піперидони **31** та **32** з фталімідною групою у 3-му положенні можуть розглядатись як аналоги препарату Талідоміду (Схема 19). Ми дослідили можливість синтезувати діастереомери **31** та **32**, виходячи з піридонів **26h,i**.

Схема 19



Так взаємодія суміші **26a/27a** (85:15) або **26b/27b** (95:5) (або діастереомерно чистого *цис*-**26b**) із фталевим ангідридом призводить до утворення сумішей діастереомерів **31a/32a** або **31b/32b** відповідно (Схема 20).

Схема 20



В умовах реакції відбувалась часткова епімеризація: співвідношення *цис*-/*транс*-ізомерів **31a/32a** та **31b/32b** було 55:45 і 70:30 відповідно. Аналогічне співвідношення діастереомерів було і у випадку реакції з діастереомерно чистим піридоном *цис*-**26b**. Нам не вдалося підібрати умови, за яких би не відбувалась епімеризація, але діастереомери **31** та **32** були розділені за допомогою хроматографії. Відносна конфігурація сполук **31a,b** була доведена за допомогою NOESY та <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY експериментів, які підтвердили, що атоми 3-Н та 6-Н мають по відношенню один до одного *цис*-орієнтацію, а будова сполуки **31a** була додатково доведена за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

Таким чином, використовуючи каталітичне гідрування гетероциклічних кілець 2-пірону, 2-піридону та піролу у відповідних флуоровмісних сполуках нами було розроблено ефективні методи синтезу поліфлуороалкільмісних аналогів глутаміну/орнітину, проліну/піроглутамату та талідоміду, які містять трифлуороетиламіновий фрагмент.

## ВИСНОВКИ

1. В дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове рішення наукової задачі, що полягає в розробці ефективного методу синтезу нових  $\alpha$ -амінокислот, що містять трифлуороетиламіновий фрагмент як біоізостер амідного зв'язку.
2. Детально вивчено реакцію каталітичного відновлення 6-поліфлуороалкіл-3-(*N*-бензоїламіно)піронів-2 та синтезовано нові  $\delta$ -поліфлуороалкіл- $\delta$ -гідрокси- $\alpha$ -амінокислоти, які є біоізостерними аналогами глутамінової кислоти.
3. Вивчено особливості перебігу реакції  $\beta$ -алкоксивініл (поліфлуороалкіл)кетонів з ЕЩА, а також таутомерію продуктів цієї реакції в залежності від природи розчинника.
4. Розроблено зручний метод синтезу 5-поліфлуороалкіл-пірол-2-карбоксилатів. Шляхом каталітичного відновлення етил 5-трифлуороалкілпірол-2-карбоксилату з послідуочим гідролізом вперше одержано 5-трифлуорометил пролін.
5. Досліджено синтез та особливості каталітичного відновлення 6-поліфлуороалкіл-3-(*N*-бензоїламіно)піридонів-2 та одержано нові  $\delta$ -трифлуорометилвмісні  $\alpha,\delta$ -діамінокислоти, в тому числі біоізостерні аналоги глутаміну/орнітину.
6. На основі реакції відновлення 6-поліфлуороалкіл-3-(*N*-бензоїламіно)піридонів-2 розроблено метод синтезу нових потенційно біологічно-активних аналогів талідоміду.



## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Synthesis of New  $\delta$ -(Polyfluoroalkyl)- $\delta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino Acids / Natalia A. Tolmachova, Igor I. Gerus, **Violetta G. Dolovanjuk**, Ivan S. Kondratov and Günter Haufe // Eur. J. Org. Chem., 2009. – №29. – P. 5012–5019.
2. Catalytic Hydrogenation of 3-Amino-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydropyridin-2(1H)-ones and Its Use in the Synthesis of Trifluoromethyl-Containing Mimetics of Ornithine and Thalidomide / Natalia A. Tolmachova, **Violetta G. Dolovanjuk**, Igor I. Gerus, Ivan S. Kondratov, Vitaliy V. Polovinko, Klaus Bergander, Günter Haufe // Synthesis. – 2011. – №7. – P. 1149–1156.
3. Reactions of  $\beta$ -alkoxyvinyl polyfluoroalkyl ketones with ethyl isocyanoacetate and its use for the synthesis of new polyfluoroalkyl Pyrroles and Pyrrolidines / Ivan S. Kondratov, **Violetta G. Dolovanjuk**, Natalia A. Tolmachova, Igor I. Gerus, Klaus Bergander, Roland Fröhlich, Günter Haufe // Org. Biomol. Chem. – 2012. – №10. – P. 8778–8785.
4. Diels–Alder Reaction of Ethyl 3-Benzamido-2-oxo-6-(trifluoromethyl)-2H-pyran-5-carboxylate with Alkoxyalkenes as an Effective Approach to Trifluoromethyl-Containing 3-Aminobenzoic Acid Derivatives / Ivan S. Kondratov, Nataliya A. Tolmachova, **Violetta G. Dolovanjuk**, Igor I. Gerus, Klaus Bergander, Constantin-Gabriel Daniliuc, and Günter Haufe // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – №12. – P. 2443–2450.
5. Synthesis of New Trifluoromethyl Containing Polysubstituted Aromatic Compounds by Diels–Alder Reaction of Ethyl 3-Benzamido-2-oxo-6-(trifluoromethyl)-2H-pyran-5-carboxylate / Ivan S. Kondratov, Natalia A. Tolmachova, **Violetta G. Dolovanjuk**, Igor I. Gerus, Constantin-Gabriel Daniliuc, Günter Haufe / Eur. J. Org. Chem. – 2015. – №11. – P. 2482-2491.
6. Synthesis of new fluorinated  $\delta$ -hydroxy- $\alpha$ -aminoacids / Tolmachova N. A., Gerus I. I., **Dolovanjuk V. G.**, Kondratov I. S., Haufe G. / Abstracts of International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry, August 23-27, 2009, Kiev, Ukraine. – P.162.
7. Synthesis of new fluorinated analogs of thalidomide / Tolmachova N. A., Gerus I. I., **Dolovanjuk V. G.**, Kondratov I. S., Haufe G. / Abstracts of International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry, August 23-27, 2009, Kiev, Ukraine. – P.163.
8. Synthesis of new fluorinated glutamine/ornithine mimetics / Tolmachova N. A., Gerus I. I., **Dolovanjuk V. G.**, Kondratov I. S., Haufe G. / Abstracts of International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry, August 23-27, 2009, Kiev, Ukraine. – P.164.
9. Взаємодія  $\beta$ -алкоксивініл поліфторометилвініл кетонів з етилізоціаноацетатом. Тези доповідей XI Всеукраїнської конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 19-21 травня 2010 р / **Долованюк В.Г.**, Толмачова Н.А., Герус І.І., Кондратов І.С. / Київський Національний Університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, 2010. – С. 64.
10. Синтез нових поліфторалкил пирролов из  $\beta$ -алкоксивинил поліфторалкил кетонів / **В.Г. Долованюк**, Н.А. Толмачова, И.С. Кондратов, И.И. Герус / Abstracts of International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry, June 21-25, 2010, Miskhor, Crimea. – PY-20.

11. Reaction of  $\beta$ -alkoxyvinyl polyfluoroalkyl ketones with ethyl isocyanoacetate / Ivan Kondratov, Natalya Tolmachova, **Violetta Dolovanyuk**, Igor Gerus, Günter Haufe / Abstracts of 16<sup>th</sup> Symposium on Fluorine Chemistry, July 18-23, 2010, Ljubljana, Slovenia. – P 55.
12. Synthesis of new  $\delta$ -(polyfluoroalkyl)- $\delta$ -hydroxy(amino)- $\alpha$ -aminoacids and their derivatives / Igor Gerus, Günter Haufe, Nataliya Tolmachova, Ivan Kondratov, **Violetta Dolovanyuk** / Abstracts of 16<sup>th</sup> Symposium on Fluorine Chemistry, July 18-23, 2010, Ljubljana, Slovenia. – P 142.
13. Synthesis of new fluorinated analogs of thalidomide / Nataliya Tolmachova, Ivan Kondratov, **Violetta Dolovanyuk**, Igor Gerus, Günter Haufe / Abstracts of 16<sup>th</sup> Symposium on Fluorine Chemistry, July 18-23, 2010, Ljubljana, Slovenia. – P 180.
14. Synthesis of new fluorinated glutamine/ornithine mimetics / Nataliya Tolmachova, Ivan Kondratov, **Violetta Dolovanyuk**, Igor Gerus, Günter Haufe / Abstracts of 16<sup>th</sup> Symposium on Fluorine Chemistry, July 18-23, 2010, Ljubljana, Slovenia. – P 266.
15. Synthesis of ethyl 5-polyfluoroalkylpyrrol-2-carboxylates as precursors for the preparation of 5-polyfluoroalkyl substituted proline analogs / Ivan S. Kondratov, **Violetta G. Dolovanyuk**, Natalia A. Tolmachova, Igor I. Gerus, Günter Haufe / Abstracts of 3<sup>rd</sup> International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical, Materials and Agricultural Sciences, May 20-24, 2012, Valencia, Spain. – P. 94.
16. Synthesis of new fluorinated amino acids: analogs of glutamine, glutamic and pyroglutamic acids / Ivan Kondratov, Nataliya Tolmachova, **Violetta Dolovanyuk**, Igor Gerus, Günter Haufe / Abstracts of IX Regular German-Russian-Ukrainian Symposium on Fluorine Chemistry, October 1-5, 2012, Kyiv, Ukraine. – P.L04.
17. Synthesis of New Trifluoromethyl Containing Pyrrolidines / **V. Dolovanyuk**, I. Kondratov, N. Tolmachova, I. I. Gerus, G. Haufe / Abstracts of 17<sup>th</sup> Symposium on Fluorine Chemistry, July 21-25, 2013, Paris, France. – P 324.

## АНОТАЦІЯ

**Долованюк В.Г. Нові флуоровані аналоги орнітину, глутамінової кислоти, проліну та їх похідних.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія. Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ, 2015.

Дисертація присвячена розробці методів синтезу поліфлуороалкілвмісних аналогів природних амінокислот з використанням каталітичного відновлення проміжних гетероциклічних сполук.

Так, використовуючи каталітичне гідрування доступних флуороалкілвмісних 2-піронів та 2-піридонів, одержано нові флуоровмісні амінокислоти, які містять трифлуороетанольний та трифлуороетиламіновий фрагменти, відповідно. Одержані сполуки є аналоги глутамінової кислоти та глутаміну/орнітину. Також одержані нові потенційно біологічно активні аналоги талідоміду.

Детально досліджено особливості перебігу реакції  $\beta$ -алкоксивініл поліфлуороалкіл кетонів з ЕЩА, а також таутомерію продуктів цієї реакції. Одержано нові етил 5-поліфлуороалкілпірол-2-карбоксилати. Шляхом каталітичного відновлення пірольного циклу вперше одержано 5-трифлуорометилпролін – аналог проліну/піроглутамату.

Розроблено методи синтезу низки нових потенційно корисних поліфункціональних сполук: флуороалкілвмісних тетрагідропіронів-2, тетрагідропіридонів-2 та 5-поліфлуороалкілпірол-2-карбоксилатів.

**Ключові слова:** каталітичне гідрування, поліфлуороалкілвмісні амінокислоти, біоізостери.

## АННОТАЦІЯ

**Долованюк В.Г. Новые фторированные аналоги орнитина, глутаминовой кислоты, пролина и их производных. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия. Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, Киев, 2015.

Диссертация посвящена разработке методов синтеза полифторалкилзамещенных аналогов природных аминокислот с использованием каталитического восстановления промежуточных гетероциклических соединений. В процессе выполнения этой работы решены следующие задачи:

- разработаны методы синтеза фторированных аналогов глутамин/орнитина, пироглутамата/пролина;
- подобраны условия ключевых стадий – восстановления промежуточных гетероциклических соединений;
- разработаны методы синтеза трифторметилсодержащих аналогов талидомида;
- получены фторированные аналоги глутамин/орнитина, пироглутамата/пролина и талидомида.

Так, используя каталитическое гидрирование доступных фторзамещенных 2-пиронов и 2-пиридонов, получены новые фторалкилзамещенные аминокислоты, которые содержат трифторэтанольный и трифтоэтиламинный фрагменты, соответственно. Оказалось, что и выход, и стереоселективность реакции каталитического восстановления 2-пиронов зависят от природы полифторалкильной группы. Полученные соединения – аналоги глутаминовой кислоты и глутамин/орнитина.

Выяснено, что взаимодействие 6-трифторметил-3-(*N*-бензоил)амино-2-пиронов с алкиламинами приводит к *N*-алкил замещенным пиридонам. В результате восстановления полученных соединений образуются смеси *цис*- и *транс*-изомеров ранее неизвестных тетрагидропиридонов.

Также получены новые потенциально биологически активные аналоги талидомида в диастереомерно чистом виде.

Детально изучены особенности реакции  $\beta$ -алкоксивинил полифторалкил кетонов с этил изицоаноацетатом, а также таутомерию продуктов этой реакции. Получены новые этил 5-полифторалкилпирол-2-карбоксилаты. Путем каталитического восстановления пиррольного цикла впервые получен 5-трифторметилпролин – аналог пролина/пироглутамата.

Разработаны методы синтеза ряда новых потенциально полезных полифункциональных соединений: фторалкилсодержащих тетрагидропиранов-2, тетрагидропиридонов-2 и 5-полифлуоралкилпирол-2-карбоксилатов.

**Ключевые слова:** каталитическое гидрирование, полифторалкилзамещенные аминокислоты, биоизостеры.

## SUMMARY

**Dolovanyuk V.G. New fluorinated analogs of ornithine, glutamic acid, proline and there derivatives.** – Manuscript.

Dissertation to the degree of Candidate of Chemical Sciences (Ph.D.) in the field of bioorganic chemistry, speciality code 02.00.10. Institute of bioorganic chemistry and petrochemistry of NAS of Ukraine, Kyiv, 2015.

The thesis is devoted to development of methods of synthesis of polyfluoroalkyl substituted analogs of natural amino acids with use of catalytic reduction of intermediate heterocyclic compounds.

New fluorinated amino acids, which contain trifluoroethylalcohol and trifluoroethylamino groups were obtained using catalytic hydrogenation of available fluorinated 2-pyranon and 2-pyridon. New potentially biologically active analogs of a glutamic acid, glutamine/ornithine, thalidomide were obtained.

Reaction of  $\beta$ -ethoxyvinyl polyfluoroalkyl ketones with ethyl isocyanoacetate and a tautomerism of products of this reaction are studied in detail. New ethyl 5-polyfluoroalkylpyrrole-2-carboxylates were obtained. Using catalytic reduction for the first time there was synthesized 5-trifluoromethyl proline – analog of proline\pyroglutamic acid.

There were developed synthetic routes to new potentially useful multifunctional fluoro-containing compounds, e.g. fluorinated tetrahydropyrans-2 and tetrahydropiridons-2, 5-polyfluoroalkylpyrrole-2-carboxylates.

**Key words:** catalytic reduction, polyfluoroalkyl substituted amino acids, bioisosters.